



№ 4 (53)
2020 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія

CINRYZE
C1 inhibitor (human)

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

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

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

💉
1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп

☑
можливість покращити якість життя³

✓
лікування, яке добре переноситься²



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

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

Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функцій нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функцій нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічних реакцій представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), не часто (від ≥1/1 000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі (15°C – 25°C). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісес BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В – 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

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

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



ПРЕМ'ЄРА В 3D

НОВИЙ* БЛОКБАСТЕР АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

ДІЄВИЙ

ЦЕФАЛОСПОРИН 3-ГО ПОКОЛІННЯ

ДОРЕЧНИЙ

ПРИ БІЛЬШОСТІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ДОСТУПНИЙ

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ В УКРАЇНІ*



3-ДІНІР (*cefdinir*); 1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибактеріальні засоби. Цефалоспорины третього покоління.

Цефдінір. Код АТХ J01D D15.

Показання. Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамми мікроорганізмів, таких як: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. Загальна добова доза для всіх інфекцій становить 600 мг. Дозування 1 раз на добу протягом 10 днів настільки ж ефективне, як і дозування 2 рази на добу.

Протипоказання. Підвищена чутливість до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду. 3-Дінір у формі капсул не призначений для лікування дітей віком до 13 років.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 26.11.2020 р.

Побічні реакції. сухість слизової рота, стоматит, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея, відчуття задухи, гостра дихальна недостатність, головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, гранулоцитопенія, нейтропенія, печінкова недостатність, гострий гепатит, порушення функції нирок, токсична нефропатія, висипання, свербіж шкіри, анафілактичні реакції, кон'юнктивіт, гарячка, підвищення АСТ, амілази у крові, псевдопозитивний тест на вміст глюкози в сечі, вагінальний кандидоз, вагініт, схильність до кровотеч, кровотечі та крововиливи, біль у грудях, артеріальна гіпертензія, астенія.

Виробник. АТ «Київмедпрепарат» (пакування з in bulk фірми-виробника ФармаВіжн Санаі ве Тікарет А.С., Туреччина). Заявник. ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Категорія відпуску. За рецептом.

РП № 17823/01/01 від 17.12.2019 р. до 17.12.2024 р.

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

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Цефдінір у лікуванні інфекцій дихальних шляхів: ефективність, безпечність, зручність застосування

У цій статті розглянуті особливості застосування цефалоспорино III покоління – цефдініру в лікуванні таких респіраторних інфекцій, як позалікарняна пневмонія (ПЛП), загострення хронічного бронхіту (ЗХБ), гострий середній отит, фарингіт, тонзиліт і гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС). Представлені дані клінічних досліджень з ефективності цефдініру та результати порівняльних випробувань препарату з фторхінолонами, пеніцилінами, а також з іншими цефалоспоринами.

Цефдінір – протимікробний засіб, уперше синтезований у 1988 р. та затверджений FDA (Управлінням з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США) у грудні 1997 року (Inamoto Y., 1988). Цефдінір представляє собою напівсинтетичний пероральний антибіотик групи цефалоспоринов широкого спектра дії, призначений для лікування легких та помірних бактеріальних інфекцій. Він стійкий до багатьох β-лактамаз, поширеність яких серед мікроорганізмів постійно зростає. Зазвичай цефдінір призначається для лікування ПЛП, ЗХБ, ГБРС, фаринготонзиліту в дорослих та підлітків та фаринготонзиліту в дітей. Цефдінір стійкий до гідролізу під впливом 13 загальних β-лактамаз і має широкий спектр дії проти багатьох грамнегативних та грампозитивних аеробних організмів, зокрема *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*.

Фармакокінетика

Цефдінір швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту (середній час до досягнення пікової концентрації в плазмі крові – 3 год) і майже повністю виводиться через нирки в незмінному вигляді. Кінцевий період напіввиведення цефдініру становить 1,5 год (David R.J., Guay, 2002).

Хоча швидкість та ступінь абсорбції цефдініру дещо змінюються при введенні за годину до їжі, з їжею з високим вмістом жиру або через годину після їжі, прийом їжі не має клінічно значущого впливу на біодоступність препарату (Cook P.J., 1996).

Фармакокінетика цефдініру характеризується як лінійна та незалежна від дози в людини в діапазоні одноразових пероральних доз від 200 до 400 мг. Однак вона стає нелінійною при дозах >400 мг, що свідчить про насичення препаратом.

У дорослих із нормальною функцією нирок накопичення препарату не відбувається при введенні один раз або двічі на день. Фармакокінетичні параметри цефдініру після багаторазового прийому подібні до таких після одноразового

введення (Richer M., 1995). Цефдінір, як уже зазначалося, в основному виводиться через нирки в незмінному вигляді, а зменшення ниркового кліренсу цефдініру приблизно пропорційне зменшенню кліренсу креатиніну.

Цефдінір випускається у формі пероральних капсул по 300 мг та пероральної суспензії 2,5 мг/мл. Рекомендації щодо дозування для дорослих і педіатричних пацієнтів наведені в таблиці.

Фармакокінетика цефдініру забезпечує зручне введення препарату 1 раз або 2 рази на день залежно від типу інфекції, що лікується. Крім того, засіб широко поширюється в тканинах та рідинах респіраторного тракту.

Корекція дози для пацієнтів похилого віку не потрібна при нормальній функції нирок. Для хворих не на діалізі зі значенням кліренсу креатиніну (CrCl) приблизно 30 мл/хв добову дозу цефдініру варто зменшити до 300 мг на добу в дорослих або 7 мг/кг на добу (максимум 300 мг) у дітей. Пацієнтам на гемодіалізі треба вводити по 300 мг (7 мг/кг дітям до максимум 300 мг) через день, а також по 300 мг (7 мг/кг дітям до максимум 300 мг) після кожного сеансу гемодіалізу. Якщо під час прийому цефдініру потрібна антацидна терапія, антацид приймають принаймні за 2 год до або через 2 год після введення цефдініру. Якщо під час терапії цефдініром пацієнтові призначено препарати заліза або продукти, насичені елементарним залізом, застосовувати цефдінір та залізо необхідно з інтервалом принаймні 2 години.

Показання до застосування препарату

Цефдінір схвалений FDA для лікування або профілактики таких інфекцій:

Дорослі та підлітки

- ПЛП, спричинена *Haemophilus influenzae* та *Haemophilus parainfluenzae* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (тільки чутливі до пеніциліну штами) та *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу).
- ЗХБ, спричинене *Haemophilus influenzae* та *Haemophilus parainfluenzae*

(зокрема, штами, що продукують β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (тільки чутливі до пеніциліну штами) та *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу).

- ГБРС, спричинений *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (тільки чутливі до пеніциліну штами) та *Moraxella catarrhalis* (зокрема, штами, які продукують β-лактамазу).
 - Фарингіт та тонзиліт, спричинені *Streptococcus pyogenes*.
 - Неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, спричинені *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу) та *Streptococcus pyogenes*.
- Однак цефдінір не призначений для профілактики ревматичної лихоманки після фарингіту або тонзиліту.

Педіатричні пацієнти (діти віком від 6 міс до 12 років)

- Гострий середній отит, спричинений *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, що виробляють β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (тільки чутливі до пеніциліну штами) та *Moraxella catarrhalis* (зокрема, штами, що продукують β-лактамазу).
- Фарингіт та тонзиліт, спричинені *Streptococcus pyogenes*.
- Неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, спричинені *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу) та *Streptococcus pyogenes*.
- ГБРС, спричинений *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, які продукують β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (тільки чутливі до пеніциліну штами) та *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу).

Клінічні дослідження ефективності цефдініру

Загострення хронічного бронхіту

Цефдінір дуже активний *in vitro* проти найпоширеніших збудників ЗХБ, а також демонструє високу терапевтичну ефективність у клінічних дослідженнях. В одному з таких досліджень, де порівнювали ефективність різних режимів дозування цефдініру (Van Herwaarden, 2000), було задіяно пацієнтів з ознаками та симптомами ЗХБ та відсутністю ознак пневмонії. Пацієнти з негативними результатами посівів на бактерії вилучалися з дослідження. Найбільш частими патогенами, культивованими з мокротиння на початку дослідження, були β-лактамаза-негативні (*Haemophilus influenzae* і *Haemophilus parainfluenzae*) та β-лактамаза-позитивні (*Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*) штами. Цефдінір продемонстрував хорошу клінічну та бактеріологічну ефективність. Показники клінічного успіху, отримані після лікування цефдініром у дозі 300 мг двічі на день протягом 5 або 10 днів або 600 мг 1 раз на добу протягом 10 днів коливалися від 74,0 до 86,3%, а ерадикація бактерій становила від 81,3 до 90,0%. Результати лікування цефдініром за цими схемами були еквівалентні таким при застосуванні лоракарбефу 400 мг двічі на день протягом 7 днів

або цефуросиму 250 мг двічі на день. Крім того, показник клінічного успіху, досягнутий під час лікування із застосуванням цефдініру 300 мг двічі на день (80,3%; 114 зі 140), був вищим (довірчий інтервал [ДІ] 1,6-18,3) за такий для цефпрозилу 500 мг двічі на день протягом 10 днів (71,9%; 100 зі 139) (Fogarty C.M., 2000).

У подвійному сліпому рандомізованому багатоцентровому дослідженні Van Herwaarden (2000) 3 групи пацієнтів отримували цефдінір 600 мг 1 раз на добу, цефдінір 300 мг двічі на день або цефуросим у дозі 250 мг двічі на день протягом 10 днів. Швидкість мікробіологічного знищення патогенних мікроорганізмів становила 90% при застосуванні цефдініру 1 раз на добу, 85% – цефдініру двічі на день та 88% – цефуросиму двічі на день. Відповідні значення показника мікробіологічної ерадикації становили 90% (цефдінір 1 раз на добу), 85% (цефдінір двічі на день) та 86% (цефуросим двічі на день). Відповідні показники клінічної відповіді пацієнта становили 81%, 74% та 80% відповідно. Не було суттєвих відмінностей у частоті побічних ефектів, пов'язаних із ліками, або припинення лікування через побічні явища. Результати вказують на те, що ефективність і переносимість цефдініру 1 раз або 2 рази на день і цефуросиму були порівнянними без значущих відмінностей між застосовуваними схемами.

Позалікарняна пневмонія

Ефективність режиму цефдініру двічі на добу порівнювали з такою цефаклору тричі на день у дорослих та підлітків (віком >13 років) із підтвердженою рентгенологічно та мікробіологічно ПЛП (Drehobl M., 1997). Клінічні показники успіху лікування та ерадикації бактерій були еквівалентними для обох препаратів.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні M.M. Farley та співавт. (1992), в якому порівнювались ефективність та безпечність застосування цефдініру і цефаклору при лікуванні ПЛП, узяли участь 690 пацієнтів. Учасників було поділено на 2 групи: пацієнти першої (n=347) отримували протягом 10 днів лікування цефдініром 300 мг двічі на день, пацієнти другої (n=343) – лікування цефаклором 500 мг тричі на день протягом 10 днів. Мікробіологічні дослідження проводили на зразках мокротиння, отриманих під час першого візиту та двох візитів після лікування. У ході випробування різні збудники ПЛП були виділені з 538 (78%) з 690 зразків мокротиння, а саме *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*. Задовільної клінічної відповіді (лікування плюс поліпшення) було досягнуто у 89% (166 зі 187) та у 86% (160 зі 186) пацієнтів, які отримували цефдінір і цефаклор відповідно. Ці результати свідчать про ефективність і безпечність цефдініру при лікуванні хворих на ПЛП.

Гострий бактеріальний риносинусит

ГБРС – одна з найпоширеніших інфекцій верхніх дихальних шляхів. Пацієнтам із цим діагнозом потрібна швидка та ефективна антибактеріальна терапія, яка має впливати на найбільш поширені збудники ГБРС (*Streptococcus*

Цефдінір у лікуванні інфекцій дихальних шляхів: ефективність, безпечність, зручність застосування

Продовження. Початок на стор. 3.

pneumoniae, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*) та враховувати сучасні особливості резистентності цих мікроорганізмів.

М. Steurer та співавт. (2000) показали, що цефдінір, який вводили в дозах 600 мг 1 раз на добу або 300 мг двічі на день протягом 10 днів для лікування ГБРС, продемонстрував ефективність, зіставну з такою стандартних схем прийому амоксициліну / клавуланової кислоти.

У метааналізі J.A. Hadley (2006) було вивчено 2 рандомізованих сліпих багатогрупових дослідження, де порівнювали ефективність цефдініру з амоксициліном у комбінації з інгібітором β-лактамази — клавулановою кислотою в пацієнтів із ГБРС, підтвердженого як клінічно, так і рентгенологічно. Підлітки (віком ≥13 років) та дорослі з ГБРС були рандомізовані на 3 групи: перша (n=474) отримувала цефдінір 600 мг/день, друга (n=481) — цефдінір 300 мг двічі на добу, а третя (n=491) — амоксицилін / клавуланову кислоту 500/125 мг тричі на добу протягом 10 днів. Позитивна клінічна відповідь визначалася як одужання (відсутність усіх ознак і симптомів синуситу) або поліпшення (задовільна відповідь, але з неповною ремісією ознак та симптомів). Спільний аналіз двох досліджень не виявив суттєвих відмінностей між показниками позитивної клінічної відповіді на 7-14-й день при застосуванні цефдініру 1 раз на добу (90%), цефдініру двічі на день (87%) або амоксициліну / клавуланової кислоти (91%). Подібним чином показники клінічної відповіді, оцінені протягом 3-5 тиж спостереження, були майже однаковими в групах (90% vs 89,5% vs 92% відповідно). Цефдінір та амоксицилін / клавуланова кислота мали подібну ефективність при ГБРС, спричиненого *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* або *Moraxella catarrhalis*.

Через 3-5 тиж загальний показник клінічної відповіді при застосуванні цефдініру 1 раз на добу (94%; p=0,007) та амоксициліну / клавуланової кислоти (92%; p=0,05) при культурально-підтверджених інфекціях був значно вищим, ніж при застосуванні цефдініру двічі на день (88%). Загальний показник ерадикації патогенних бактерій становив 56 із 64 (88%) для цефдініру (1 раз або 2 рази на день) та 22 з 26 (85%) для амоксициліну / клавуланової кислоти.

У рандомізованому подвійному сліпому багатогруповому дослідженні D.C. Henry (2004), проведеному в США та Польщі, порівнювали 10-денні схеми застосування цефдініру 600 мг/день та левофлоксацину 500 мг/день у дорослих із ГБРС. Критерії включення визначали тривалість клінічного захворювання від 7 днів до 21 дня, з рентгенографічними або КТ-ознаками ураження верхньощелепної пазухи. Загальні показники клінічного одужання через 9-14 днів не продемонстрували статистично значущої різниці між цефдініром і левофлоксацином: 83% (102 зі 123) та 86% (101 зі 118) відповідно (95% ДІ від -12,3 до 7,0). Аналіз за ступенем тяжкості захворювання не виявив статистично значущої різниці в показниках клінічного одужання у хворих на помірні та тяжкі інфекції осіб, які отримували цефдінір (82%; 84 зі 103) та левофлоксацин (87%; 86 зі 99). Гнійні виділення з носа або зникли, або зменшились у 97% пацієнтів у кожній групі лікування. Обидва агенти

також статистично не відрізнялися за рентгенологічно підтвердженими показниками успіху (76 проти 80%; 95% ДІ, від -14,5 до 6,3%). Цефдінір був так само ефективним, як і левофлоксацин, у пацієнтів із ГБРС, що робить його привабливою альтернативою фторхінолонам.

Гострий бактеріальний середній отит

Block та співавт. (2000) оцінювали ефективність цефдініру 7 мг/кг двічі на день протягом 5 днів при лікуванні гострого середнього отиту у відкритому дослідженні, проведеному за участю дітей віком до 12 років. Показник клінічного успіху становив 77,4% (130/168) наприкінці терапії та 61,9% (104/168) з 16-го по 21-й день у клінічно оцінюваних суб'єктів. Частота бактеріологічної ерадикації становила 70,0% (84/120) наприкінці терапії та 58,3% (70/120) у дні з 16-го по 21-й.

Також Block та співавт. (2000) порівнювали ефективність цефдініру (7 мг/кг двічі на день протягом 5 днів) та цефпрозилу (15 мг/кг двічі на день протягом 10 днів) у лікуванні гострого середнього отиту в дітей віком <12 років.

Показники клінічного одужання в групі цефдініру після закінчення терапії, на 11-16-й та 33-40-й день після терапії становили 80,0% (152/190), 65,3% (124/190) та 49,2% (88/179) відповідно. А в групі цефпрозилу — 82,5% (151/183), 64,5% (118/183) та 52,7% (89/169) відповідно.

В іншому активно контрольованому рандомізованому сліпому дослідженні M. Adler (2000) порівнювалась ефективність 10-денної терапії цефдініром (7 мг/кг 2 рази на добу та 14 мг/кг 1 раз на день) та амоксициліну / клавуланової кислоти (13,3 мг/кг амоксициліну в день) при лікуванні гострого середнього отиту в дітей віком до 12 років. Показники клінічного успіху на 11-16-й день після терапії в оцінюваних пацієнтів становили 76,4% (149/195) для цефдініру 1 раз на день, 73,9% (150/203) для цефдініру 2 рази на день та 68,5% (135/197) для амоксициліну / клавуланової кислоти.

Результати цих досліджень свідчать, що цефдінір не поступається стандартним антибіотикам, які застосовують для лікування гострого середнього отиту, і може бути альтернативою для терапії цього захворювання.

Стрептококовий фарингіт і тонзиліт

Фарингіт, спричинений β-гемолітичними стрептококами групи А (*Streptococcus pyogenes*), потребує відповідної антибактеріальної терапії для зменшення ризику гнійних ускладнень, таких як ревматична лихоманка. Застосування цефдініру 300 мг двічі на день або 600 мг 1 раз на день протягом 10 днів показало значно кращі результати лікування та знищення *Streptococcus pyogenes*, ніж пеніцилін (p<0,02 для всіх порівняльних препаратів) (Nemeth M.A., 1999). Крім того, 5-денний курс цефдініру 300 мг двічі на день продемонстрував ефективність (бактеріологічна ерадикація та клінічний успіх), еквівалентну стандартному 10-денному курсу пеніциліну V (феноксиметилпеніцилін) 250 мг 4 рази на день (Tack K.J., 1998).

У дослідженні I. Brook (2005) 40 дітей із рецидивуючими тонзилітами отримували лікування або пеніциліном, або цефдініром. У результаті β-гемолітичні стрептококи групи А після лікування

були виявлені в 17 пацієнтів, які отримували пеніцилін, та в 3 пацієнтів, яким призначили цефдінір (p<0,001). Крім того, бактерії, що продукують β-лактамазу, також були виявлені в 17 дітей, які лікувалися пеніциліном, та в 3 дітей, яким був призначений цефдінір (β<0,01). Дослідники дійшли висновку, що перевага цефдініру проти пеніциліну в ерадикації β-гемолітичних стрептококів групи А пояснюється стійкістю першого до β-лактамази.

M.E. Pichichero та W.M. Goosch (2000) описали результати двох рандомізованих досліджень, де порівнювалися цефдінір та пеніцилін V при лікуванні фарингитонзиліту, спричиненого β-гемолітичним стрептококом групи А, у дітей віком до 12 років. У першому дослідженні пацієнтів розділили на 3 групи, які протягом 10 днів отримували: перша група — цефдінір 14 мг/кг 1 раз на добу, друга — цефдінір 7 мг/кг двічі на день, третя — пеніцилін V 10 мг/кг 1 раз на день. У другому дослідженні порівнювали схеми прийому цефдініру 7 мг/кг 2 рази на день протягом 5 днів та пеніциліну V 10 мг/кг 1 раз на день протягом 10 днів. Спільні аналізи виявили значно вищі показники клінічного одужання в 3 групах цефдініру (97,4% (222/228), 96,0% (218/227) та 91,5% (205/224) відповідно), якщо порівняти з групою пеніциліну V (88,5% (392/443); p<0,001 для всіх 3 порівнянь), а також значно вищі показники бактеріологічної ерадикації (94,3% (215/228), 94,3% (214/227), 89,7% (201/224) проти 70,9% (314/443) відповідно; p<0,001 для всіх 3 порівнянь) на 4-9-й день після терапії.

Клінічна та бактеріологічна ефективність цефдініру була встановлена в ході численних добре розроблених порівняльних досліджень за участю дорослих, підлітків та педіатричних пацієнтів. Препарат має добре охарактеризований профіль безпеки і зазвичай добре переноситься. Цефдінір продемонстрував клінічну та бактеріологічну ефективність, еквівалентну такій цефаклору, при лікуванні ПЛП; амоксициліну / клавуланової кислоти — при ГБРС; цефпрозилу, лоракарбефу та цефуроксиму — у терапії ЗХБ. Цефдінір під час лікування дорослих та підлітків зі стрептококовим фарингітом / тонзилітом також показав вищу за пеніцилін V ефективність. Деякі з цих досліджень продемонстрували, що 5-денний курс цефдініру підходить для лікування хворих на ЗХБ або стрептококовий фарингіт (Sader H.S. et al., 2007).

Антибактеріальна активність

Антистафілококова активність щодо пероральних цефалоспоринов є найвищою для цефдініру, за яким слідує цефпрозил, цефуроксим і цефподоксим (Xiao Y.H., 2004). Лоракарбеф, цефаклор і цефадроксил приблизно однаково активні, тоді як інші сполуки є лише слабоактивними (цефіксим) або неактивними (цефетамет, цефтибутен). Найактивнішими пероральними цефалоспоринами проти гемолітичних стрептококів є цефдінір та цефпрозил (Bauernfeind A., 1991).

Ще один цефалоспорин III покоління — цефіксим має відмінні біологічні властивості, виявляючи потужну антибактеріальну активність щодо широкого спектра грампозитивних бактерій, за винятком *Staphylococcus*

aureus та грамнегативних бактерій, тоді як цефдінір проявляє виражену та добре збалансовану антибактеріальну дію як проти грампозитивних (у тому числі *Staphylococcus aureus*), так і проти грамнегативних бактерій (Sakane K., 1993).

У дослідженні R.F. Breiman (1994) було виявлено порівнянню стійкість ізолятів *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну, цефдініру та цефаклору. Під час тестування на цефдінір усі 11 ізолятів, проміжносприйнятливих до пеніциліну, були сприйнятливими (n=59) або проміжносприйнятливими (n=52) до цефдініру. Два ізоляти з високим рівнем стійкості до пеніциліну також були стійкими до цефдініру (мінімально інгібуюча концентрація] МІК 8 та 16 мг/мл). При тестуванні на цефаклор усі 11 ізолятів, проміжносприйнятливих до пеніциліну, були чутливими (n=50) або проміжносприйнятливими (n=51) до цефаклору. Стійкі до пеніциліну ізоляти виявилися стійкими й до цефаклору (МІК 16 та 64 мг/мл).

Таким чином, цефдінір, якщо порівняти з іншими цефалоспоринами, має більш широкий спектр активності та меншу МІК. Препарат характеризується сприятливим режимом застосування, що підвищує комплаєнс пацієнтів.

Форма випуску та особливості застосування

Дотримання курсу антибактеріальної терапії залежить від низки факторів, зокрема від переносимості препарату, необхідної частоти прийому та смакових якостей антибіотика. Призначення препарату зі зручним графіком прийому (1 раз або 2 рази на день) на короткий період часу сприяє кращому дотриманню схеми лікування, особливо в педіатричних пацієнтів. Крім того, і смак ліків має неабияке значення в прихильності дітей до лікування. Смак суспензії цефдініру був описаний як «полуничний коктейль», і в серії з шести рандомізованих досліджень 85% із 715 дітей віком 4-8 років цей лікувальний «коктейль» оцінили як «справді хороший» або «хороший» (Powers J.L., 2000).

Таким чином, цефдінір — це вдосконалений цефалоспорин із широким спектром антимікробної дії та зручним режимом застосування. Результати випробувань демонструють, що цефдінір є ефективним препаратом, який зазвичай добре переноситься пацієнтами.

На сучасному ринку України зареєстрований препарат цефдініру — 3-ДІНІР представлений фармацевтичною корпорацією «Артеріум» (Україна). Препарат випускається в двох лікарських формах: у капсулах по 300 мг (для лікування дорослих пацієнтів) і у вигляді порошку для оральної суспензії (використовується в педіатричній практиці). Основними показаннями до застосування 3-ДІНІРу є інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів. Ефективність і безпечність препарату доведені багаторічним досвідом його застосування в клінічній практиці.

Література

1. Dreihobl M. et al. Comparison of cefdinir and cefaclor in treatment of community-acquired pneumonia. Antimicrobial agents and chemotherapy. July 1997, p. 1579-1583, vol. 41, № 7.
2. Guay D.R.P. Cefdinir: an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. clinical therapeutics. 24, № 4, 2002.
3. Henry D.C. et al. Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology: a multicenter, randomized, double-blind study. Clinical therapeutics. Vol. 26, № 12, 2004.
4. Hadley J.A. The efficacy of cefdinir in acute bacterial rhinosinusitis. Expert Opin. Pharmacother. 2006. 7(8).
5. Sader S.H., Jones R.N. Cefdinir: an oral cephalosporin for the treatment of respiratory tract infections and skin and skin structure infections. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 5(1), 29-33. 2007.

Підготувала Анастасія Романова

Кашель: зміна парадигми — від доброякісного симптому до соціально небезпечного явища

12-13 листопада 2020 року в Харкові відбулася чергова онлайн-трансляція медичної конференції «Мистецтво лікування: післядипломний курс професійного вдосконалення» від Асоціації превентивної та антиейджинг медицини. Програма заходу була насиченою й різноманітною. Працювали декілька секцій, зокрема вкрай важлива на сьогодні — «Грип, ГРВІ та COVID-19: як не пропустити найважливіше», де були представлені оновлені рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я та МОЗ України, сучасні можливості лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та імунореакції, персоніфікований підхід і багато іншої цікавої інформації. Однією з обговорюваних була тема лікування кашлю як основного симптому, що призводить до поширення COVID-19. З доповіддю «Кашель: зміна парадигми» виступила завідувачка кафедри фізіотерії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Кочуєва.

— На сьогодні кашель набуває важливе значення епідеміологічного фактору: з доброякісного симптому при гострому респіраторному запаленні (ГРЗ) він перетворюється в соціально небезпечне явище. І це особливо актуально в умовах вираженої епідемічної ситуації, пов'язаної з пандемією.

Лікування кашлю — протиепідемічний підхід

Кашель — ключовий механізм поширення респіраторних інфекцій, тому дуже важливо обмежити соціальні контакти хворого, мінімізуючи ризик передачі вірусних інфекцій. Завдання лікаря полягає в тому, щоб спрямувати зусилля для скорочення тривалості та вираженості кашлю в кожного пацієнта, який звернувся за медичною допомогою.

Механізм розвитку кашлю умовно являє собою дві ланки одного ланцюга (на прикладі ГРВІ).

Перша ланка: пошкодження клітин і роздратування кашльових рецепторів на тлі проникнення вірусу в дихальні шляхи. Першим проявом вірусної інфекції є сухий кашель, який свідчить про гіперреактивність бронхів, що є відповіддю на інфекційний фактор.

Друга ланка: приєднання факторів запальної відповіді. Включення в процес цитокінів і простагландинів провокує збільшення продукції слизу в бронхах і наростання запального набряку. Мокротиння стає більш в'язким, і порушується мукоциліарний транспорт. На цьому етапі розвивається системне запалення, пов'язане не тільки з ентеграцією й пошкодженнями, заподіяними вірусом.

На якому б етапі не розвивався кашель при ГРЗ, в його основі завжди лежить запалення. А там, де воно є, завжди присутнє порушення мукоциліарного транспорту, висока в'язкість мокротиння, гіперреактивність бронхів і бронхоспазм. Тому основні моменти, на які доцільно спрямувати дію лікарських препаратів проти кашлю: бронхоспазм, гіперреактивність бронхів, в'язкість мокротиння і порушення мукоциліарного транспорту.

Бронхоспазм — ключовий елемент запалення бронхів

Спостерігається при будь-якому ураженні бронхолегеневої системи: бронхіальна астма, ГРЗ, хронічний бронхіт або гострий бронхіт. Лікування як сухого, так і вологого кашлю має враховувати зняття бронхоспазму — найважливішого елемента патогенезу при запаленні, що утрудняє відкашлювання мокротиння і бронхоальвеолярний дренаж.

Фактори, які підсилюють бронхоспазм

- Пасивне та активне куріння (курить кожен 4-й громадянин України).
- Атопія/алергія: кожна 4-та особа в Україні страждає на алергічні захворювання.
- Висока поширеність риновірусних інфекцій, які є індуктором бронхіальної гіперреактивності.

Ці стани значуще посилюють перебіг кашлю і призводять до того, що його лікування може розтягнутися на доволі тривалий час. Вплинути на перебіг кашлю й поліпшити результат можна за допомогою комбінованого препарату Аскоріл.

Можливості препарату Аскоріл в лікуванні ГРЗ і бронхіту

Аскоріл — це комбінований засіб від кашлю, що містить бромгексин, гвайфенезин і салбутамол. Ці компоненти впливають на основні механізми розвитку кашлю. Салбутамол є бронхолітиком і β-агоністом короткої дії, також він має протизапальну дію, сприяючи зменшенню гіперреактивності бронхів. Бромгексин і гвайфенезин — муколітики. Одночасне використання бромгексину, гвайфенезину і салбутамолу покращує мукоциліарний транспорт, стимулюють синтез сурфактанту, що позитивно впливає на перебіг кашлю.

Ефекти салбутамолу

- Зменшує гіперреактивність бронхів при сухому кашлі. Це пов'язано з пригніченням вивільнення гістаміну, лейкотрієнів і простагландинів, що беруть участь у пошкодженні епітелію бронхіального дерева, а також викликають гіперреактивність дихальних шляхів і бронхоспазм.
- Стимулює мукоциліарний транспорт завдяки збільшенню частоти биття війок епітелію.
- Мембраностабілізуючий ефект, який також можна віднести до протизапального. Реалізується за рахунок не тільки блокади звільнення гістаміну, а й стабілізації мембран базофілів і тучних клітин, що сприяє зниженню вироблення прозапальних факторів.
- Протинабряковий ефект. З одного боку, салбутамол приводить до зменшення різниці тиску в пре- і посткапілярах, що позначається на здатності плазми «пропотівати» і рухатися крізь судинну стінку капілярів у навколишні тканини. Чим незначніший розрив, тим менше тиск у капілярах і менш виражений набряк. Другий механізм реалізується через здатність салбутамолу релаксувати ендотеліальні клітини, які «розслабляються» на судинній стінці, зменшуючи простір між ними. Завдяки змінам, що відбуваються, знижується здатність плазми рухатися з просвіту судини в бік міжклітинного простору.

Отже, з огляду на згадані позитивні ефекти, можна додати, що салбутамол підвищує глобальну силу і витривалість дихальної мускулатури, зменшує прояви втоми діафрагми і тим самим сприяє збільшенню можливостей респіраторного тракту.

MUC 5AC — основний гелеутворювальний муцин

MUC 5AC забезпечує бар'єрну функцію респіраторного тракту і кліренс у проксимальних дихальних шляхах. Однак за умови накопичення MUC 5AC на тлі запалення і проникнення вірусів у глибокі підслизисті шари, відбувається генетично детерміноване збільшення формування вказаного муцину. Зниження в'язкості мокротиння і бронхіального секрету може бути досягнуто саме за рахунок зменшення секреції MUC 5AC при запаленні.

Гвайфенезин ефективно знижує секрецію і зміст MUC 5AC, збільшує мукоциліарний транспорт і покращує реологію слизу завдяки зменшенню його в'язкості. Проведені порівняльні дослідження з гвайфенезином, амброксолом і N-ацетилцистеїном показують, що з трьох діючих речовин саме гвайфенезин має здатність знижувати продукцію MUC 5AC. Завдяки зменшенню секреції муцину знижується в'язкість респіраторного секрету і збільшується еластичність слизу, що сприяє його просуванню назовні і видаленню з респіраторного тракту. Ці результати підтверджують використання даного препарату для гіперсекреторних станів дихальних шляхів, зокрема бактеріальних або вірусних інфекцій і хронічного бронхіту. 1952 року гвайфенезин був схвалений Управлінням із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США — FDA і сьогодні досить широко застосовується для лікування пацієнтів із кашлем у поєднанні з іншими препаратами.

Досвід застосування препарату Аскоріл

Порівняльна оцінка ефективності препарату Аскоріл та інших муколітичних препаратів у лікуванні нічного й денного кашлю показала, що Аскоріл уже з першого дня лікування значно зменшує нічний, з другого — денний кашель при ГРЗ (Клячка І.Л. і співавт.).

Оцінка безпеки препарату Аскоріл

Препарат містить удвічі нижчі концентрації діючих речовин, ніж їх середньотерапевтичні дози. Так, для дорослого пацієнта разова доза (10 мл) сиропу Аскоріл містить 4 мг бромгексину, 100 мг гвайфенезину, 2 мг салбутамолу.

Препарат Аскоріл має доведений профіль безпеки. При моніторингу за допомогою ЕКГ було показано, що застосування препарату протягом 7 днів не викликало ішемічних епізодів,

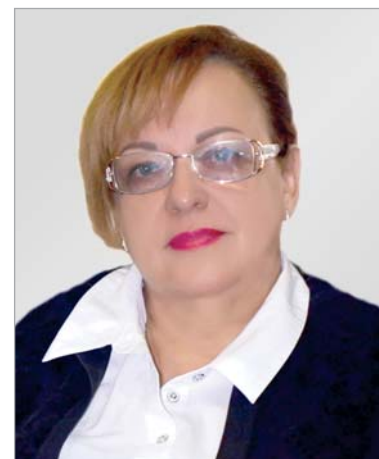
порушень серцевого ритму і збільшення частоти серцевих скорочень.

Порівняння ефективності Аскорілу з іншими муколітичними препаратами

- На тлі прийому препарату Аскоріл на 3-й день 20% пацієнтів зазначили значне поліпшення стану, 80% — помірне поліпшення; після комбінації амброксолу + ацетилцистеїну помірне поліпшення відчули 60% пацієнтів, стан лишився без змін — у 40%.
- Кашель на тлі застосування Аскорілу на 8-й день лікування повністю зникав у 83% пацієнтів, комбінації амброксолу + ацетилцистеїну — у 40%.
- Хрипи через 7 днів терапії зникають при прийомі Аскорілу у 84% пацієнтів, після застосування комбінації амброксолу + ацетилцистеїну — у 67%.

На тлі застосування Аскорілу покращувався вміст лізоциму і IgA. Лікування комбінованим препаратом Аскоріл сприяло достовірному поліпшенню складу мокротиння: зменшувалася кількість лімфоцитів і нейтрофілів, що свідчить про зниження запальних явищ, і збільшувалася кількість макрофагів — клітин першої лінії імунного захисту, які поглинають віруси, бактерії та інші чужорідні частинки.

Застосування препарату Аскоріл у кілька разів зменшувало ризик необхідності застосування антибактеріальних препаратів: антибактеріальна терапія потрібна була 17% пацієнтам, які обирали Аскоріл, і 52% хворих, які лікувалися амброксолом. Отримані результати свідчать про виражений протизапальний ефект Аскорілу.



М.М. Кочуєва

Аскоріл достовірно зменшував період соціальної ізоляції внаслідок кашлю завдяки скороченню його тривалості та можливого поширення інфекції через кашель.

Дози і схеми застосування

- Дітям 2-6 років: сироп по 5 мл 3 р./добу.
- Дітям 6-12 років: сироп по 5-10 мл 3 р./добу або по ½ таблетки 3 р./добу.
- Дітям старше 12 років і дорослим: сироп по 10 мл 3 р./добу або по 1 таблетці 3 р./добу.

Безпека й ефективність препарату Аскоріл були підтверджені вітчизняними клінічними рекомендаціями, розробленими провідними українськими пульмонологами під керівництвом академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора Ю.І. Фещенко. Рекомендації були опубліковані в 2018 р., і в них чітко прописано, що при прийомі Аскорілу відбувається одночасний вплив на всі ланки патогенезу кашлю.

Таким чином, комбінований препарат Аскоріл від компанії «Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД» є обґрунтованим вибором у лікуванні кашлю вірусної або бактеріальної етіології з вираженою дією на основні ланки патогенезу. Ефективність і безпеку застосування препарату доведені в ході численних клінічних спостережень. Наявність різних форм випуску дає можливість використовувати його як у педіатричній, так і в дорослій популяції пацієнтів.

Підготувала Ірина Чумак



Проти кашлю більше сил, якщо поруч АСКОРІЛ

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ

Поліпшення результатів лікування пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 завдяки застосуванню триметоприму/сульфаметоксазолу або триметоприму: досвід регіональної лікарні

Комбінація триметоприму та сульфаметоксазолу (ТМП/СМК, або ко-тримоксазол) є бактерицидним антибіотиком широкого спектра дії, що застосовується для лікування госпітальної пневмонії у Великій Британії. Він ефективний проти низки частих збудників вентилятор-асоційованих інфекцій (наприклад, метицилін-резистентний золотистий стафілокок (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) і *Sternotrophomonas maltophilia*). Також ТМП/СМК і триметоприм чинять протизапальну дію. Відомий випадок успішного застосування цього препарату при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС), спричиненому коронавірусом Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), дав підставу спробувати застосувати ТМП/СМК або триметоприм у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19.

У даному дослідженні був здійснений ретроспективний аналіз лікування 22 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які додатково до стандартної терапії отримували пероральний ТМП/СМК або триметоприм; крім того, дослідники порівняли отримані дані з результатами лікування 22 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, яким була призначена тільки стандартна терапія. Групи учасників були зіставними за віком, статтю, етнічною приналежністю та наявністю супутньої патології. Однак поширеність артеріальної гіпертензії виявилася дещо нижчою в групі триметоприму або ко-тримоксазолу (14 проти 50% у групі стандартної терапії).

Через 48 год у пацієнтів, які отримували триметоприм або ТМП/СМК, спостерігалася значне зниження температури тіла, рівня С-реактивного білка, частоти дихання та зростання індексу оксигенації до середнього значення 320, що свідчило про зменшення вираженості гострого ушкодження легень. У пацієнтів групи стандартної терапії загальних змін у будь-якому із зазначених параметрів виявлено не було. У групі ТМП/СМК або триметоприму трапився один смертельний випадок унаслідок ГРДС (4,5%). Середня тривалість госпіталізації хворих, які вижили (n=21), становила 9 днів. У пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію, було зафіксовано 7 летальних випадків через ГРДС (32%); середня тривалість госпіталізації досягла 22 днів.

Таким чином, пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, які додатково до стандартної терапії отримували ТМП/СМК або триметоприм, мали кращі результати лікування, а саме: зниження смертності (4,5 проти 32% відповідно; p=0,022); потреба у вентиляційній підтримці (3 проти 16 пацієнтів; p<0,001) та тривалість госпіталізації (середнє значення: 9 проти 22 днів; p<0,001). Клінічні параметри покращилися протягом 48 год після початку призначення ко-тримоксазолу або триметоприму (SpO2/FiO2; p<0,001; С-реактивний білок; p=0,002).

Поки що триває рандомізоване контрольоване дослідження ефективності ТМП/СМК у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier NCT04470531). Якщо його результати підтвердять корисні ефекти ТМП/СМК у даній категорії пацієнтів, це дасть можливість значуще зменшити потребу в лікарняних ліжках, кисневій терапії та врятувати тисячі людських життів.

R. Syed et al. Improved outcomes with Trimethoprim or Cotrimoxazole in patients with severe COVID-19: A District Hospital experience

Ко-тримоксазол як ад'ювантна терапія пацієнтів із критичним перебігом COVID-19

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, або ТМП/СМК) є потужним антибіотиком широкого спектру дії з протигрибковою та протипротозойною активністю.

Обґрунтуванням використання ко-тримоксазолу при COVID-19 є його проти-запальна та імунomodulatory дія, які підтверджені в багатьох дослідженнях.

Дослідження ARROW показало нижчі концентрації маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ) та інтерлейкін 6 (ІЛ-6) при тривалій профілактиці ко-тримоксазолом. ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) відіграють важливу роль у патогенезі летальності внаслідок COVID-19. Ко-тримоксазол також знижує рівень ФНП-α. Результати деяких досліджень свідчать і про збільшення кількості лімфоцитів протягом короткої та тривалої терапії ко-тримоксазолом. Це також важливо, оскільки лімфопенія пов'язана з несприятливими наслідками при COVID-19. Окислювальний стрес, що є важливим аспектом у так званому цитокіновому штормі, також зменшується під впливом ко-тримоксазолу.

Крім того, ко-тримоксазол запобігає вторинним інфекціям.

Цей перевірений часом препарат добре переноситься пацієнтами при одночасному призначенні фолієвої кислоти. Отже, використання ко-тримоксазолу у хворих із критичним перебігом COVID-19 можна вважати доцільним.

O. Choudhary, S. Spalgis, U. Ojha. Cotrimoxazole as adjuvant therapy in critical ill COVID19 patients. *jidhealth*

Триметоприм/сульфаметоксазол проти ванкомицину в лікуванні нозокоміальної / вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої MRSA: дослідження за типом «випадок-контроль»

Мета. Терапевтичні можливості в лікуванні пневмонії, спричиненої MRSA, на сьогодні обмежені. ТМП/СМК, завдяки своїй бактерицидній активності проти MRSA, наявності лікарських форм для перорального та парентерального застосування та хорошому проникненню в легенеvu тканину, є перспективним терапевтичним засобом. Метою дослідження було порівняти ефективність і безпеку ТМП/СМК і ванкомицину в лікуванні нозокоміальної / вентилятор-асоційованої MRSA-пневмонії.

Методи. Ретроспективне дослідження проводилося за типом «випадок-контроль». До нього було залучено всіх дорослих пацієнтів із діагнозом MRSA-пневмонія, госпіталізованих до лікарні Бейлінсона протягом 2010-2015 рр., які отримували лікування або ванкомицином, або ТМП/СМК. Первинними результатами були смертність від усіх причин через 30 днів та клінічна невдача в кінці лікування.

Результати. 42 пацієнти з MRSA-пневмонією приймали ТМП/СМК, 39 – ванкомицин. Істотних відмінностей у вихідних характеристиках між групами не було. У групі ванкомицину спостерігалася значно вища за групу ТМП/СМК смертність протягом 30 днів (13/24 (54,1%) проти 4/24 (16,7%) відповідно; p<0,05). Також хворі з групи ванкомицину мали вищі показники клінічної невдачі (59 проти 35,7% відповідно; p<0,05). Рівень побічних ефектів в обох групах був порівняним.

Висновки. ТМП/СМК виявився ефективнішим за ванкомицин у терапії госпітальної пневмонії, спричиненої MRSA. Для оцінки цих результатів необхідне масштабне рандомізоване контрольоване дослідження.

Noa Eliakim-Raz, Moran Helleman, Dafna Yahav et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin in the treatment of healthcare/ventilator-associated MRSA pneumonia: a case-control study, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

Триметоприм/сульфаметоксазол у лікуванні інфекцій, спричинених карбапенем-резистентними *Enterobacteriaceae*

Дані вже опублікованих досліджень свідчать на користь використання комбінованої терапії проти резистентних до карбапенему ентеробактерій (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE). У цих випадках застосовували тигециклін, поліміксини, карбапенеми та аміноглікозиди [2].

ТМП/СМК є препаратом із відомою CRE-активністю. Триметоприм і сульфаметоксазол разом пригнічують вироблення тетрагідрофолієвої кислоти.

Для оцінки використання ТМП/СМК при CRE-інфекціях був проведений ретроспективний огляд показників усіх пацієнтів, які отримували принаймні 48-годинне лікування ТМП/СМК у Центрі третинної медичної допомоги у Філадельфії (США) з 1 січня 2010 по 31 грудня 2017 року.

Були зібрані такі дані: демографічні показники пацієнтів, супутні захворювання, вогнище інфекції, супутня протимікробна терапія та дані культурального дослідження. Основними результатами були клінічне та мікробіологічне одужання. Вторинні кінцеві точки включали 30-денну смертність, смертність від інфекції, загальну тривалість перебування в лікарні та тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (BIT).

У когорті із 7 пацієнтів середній вік становив 52 роки, чоловіків було 71%, а медіана індексу коморбідності Чарлсона (ICH) дорівнювали 3. Більшість (86%) приймали протимікробні препарати в попередні 30 днів, і лише 1 хворий – карбапенем. В 1 пацієнта в анамнезі були мультирезистентні інфекції, 5 (71%) пацієнтів мали попередню госпіталізацію за минулий рік. Проте в більшості пацієнтів цієї когорти не було серйозних інфекцій, які б потребували госпіталізації (29%) або ШВЛ (14%).

CRE-ізоляти отримували з легень (2), крові (2), ділянки хірургічного втручання (1) та сечі (2). 6 пацієнтів мали подальшу госпіталізацію; 2 пацієнти були госпіталізовані з рецидивами CRE-інфекції.

У цій невеликій когорті хворих монотерапію ТМП/СМК застосовували частіше, ніж комбіновану терапію (79 проти 21% відповідно). Один пацієнт отримував комбіновану терапію з меропенемом і колістиметатом натрію, один – з карбапенемом. Комбінована терапія не мала переваг у зменшенні летальності.

Опубліковані дані свідчать про високий рівень смертності від CRE-інфекцій – від 40 до 50%. У когорті цього дослідження показники клінічного та мікробіологічного одужання були несподівано високими – 88 та 100% відповідно.

Медіана тривалості перебування в стаціонарі становила 14 днів, тривалість госпіталізації через інфекцію – 20 днів, а перебування у BIT – 25 днів. Жоден пацієнт у когорті не помер протягом 30 діб. У 3 хворих було виявлено рецидив, і 2 з них згодом були інфіковані збудниками, стійкими до ТМП/СМК. Рецидив виявлено в пацієнтів первинним вогнищем інфекції в легенях та крові. Жоден пацієнт із первинною інфекцією сечових шляхів або в місці хірургічних втручань не мав рецидивуючої інфекції.

ТМП/СМК може відігравати певну роль у лікуванні CRE-інфекцій, коли терапевтичні можливості обмежені. Однак не можна ігнорувати виявлені рецидиви у хворих із пневмоніями та інфекціями крові. Потрібні подальші дослідження, щоб оцінити, чи корисний ТМП/СМК для певних груп пацієнтів і вогнищ інфекції.

Aiman Bandali & Tiffany E. Bias (2019): Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) infections, *Infectious Diseases*

БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм
(ко-тримоксазол)

**Синергізм
протибактеріальної дії
сульфаметоксазолу
і триметоприму**

Синусит, середній отит, фарингіт, ангіна

Бронхіт, пневмонія, пневмоцистна пневмонія

Діарея, шигельози, холера

Остеомієліт, інші бактеріальні інфекції

Цистит гострий і хронічний, пієлонефрит, уретрит, простатит

Включено до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків ВООЗ?

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ + ТРИМЕТОПРИМ

Віднесено Комітетом Експертів ВООЗ до найбільш пріоритетної групи антибіотиків ACCESS (Доступ) – групи основного вибору для лікування різних поширених інфекцій?

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ¹

Дорослі та діти віком від 12 років Початкова доза: 2 таб. Бісептол® 480 мг 2 рази на добу При тяжких інфекціях: до 3 таб. Бісептол® 480 мг 2 рази на добу Підтримуюча терапія більше 14 днів: по 1 таб. Бісептол® 480 мг 2 рази на добу	Діти 6 – 12 років 1 таб. Бісептол® 480 мг 2 рази на добу
---	---

Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях: щонайменше 5 діб або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БІСЕПТОЛ®.

Склад. Діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (co-trimoxazole); 1 таб. 120 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг; 1 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. **Фармакологічні властивості.** Комбінований препарат бактерицидної дії. Сполучення компонентів, що діє на один ланцюг біосинтезу перотерезу, призводить до синергічного протибактеріальної дії та повільнішого розвитку нечутливості бактерій. **Показання.** Гострий і хронічний бронхіт, бронхопневмонія, пневмонія (у тому числі спричинена P. carinii), фарингіт, ангіна (при інфекції, спричиненій B-гемолітичними стрептококками групи А, частота ерадикації не цілком достатня), синусит, середній отит, гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр, черевний тиф і паратиф, шигельоз, діарея мандричника, гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, новардод, актиномікоз, тоссплазмоз, пієдимоноаеріальний бланшомікоз. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до триметоприму, сульфаметоксазолу та інших компонентів препарату, гострий гепатит, порушення функції печінки, тяжка печінкова недостатність. Захворювання крові. Тяжка ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Препарат протипоказаний пацієнтам, які продовжують курс хіміотерапії. Препарат не можна призначати у комбинації з дофетиліном. **Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти віком від 12 років.** Залежана початкова доза становить 2 таб. Бісептол® 480 мг або 8 таб. Бісептол® 120 мг 2 рази на добу (рання та ввечері) після їди, запивати великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначати вищу дозову дозу – до 3 таб. Бісептол® 480 мг або 12 таб. Бісептол® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалість більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таб. Бісептол® 480 мг або 4 таб. Бісептол® 120 мг 2 рази на добу. **Діти 6-12 років.** Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (розподілити на два прийоми). Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таб. Бісептол® 480 мг або 4 таб. Бісептол® 120 мг 2 рази на добу. Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях, за винятком гонореї, має становити щонайменше 5 діб або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Тривалість курсу лікування може бути достатньою для жінок з нехронічним гострим циститом. Одині дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5-7 днів. При нехронічному гонорей можливий одноразовий курс лікування – по 5 таб. Бісептол® 480 мг 2 рази на добу або дозований курс лікування – по 4 таб. Бісептол® 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовується для лікування дітей віком від 6 років. Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми препарату (суспензію). Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Найчастіше небезпечні реакції під час лікування Бісептол® – з боку травного тракту (нудота, блювання, відсутність апетиту) та шкірні реакції (висип, кропив'янка). **Категорія вагітності.** За ризиком. **Виробник.** АТ «Медіум Фарма», вул. Майд. 8ж, П'ятизв'язка, 5 95-200, Київ, Україна. Р.П. UA/0207/01/01, UA/0207/01/02 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. В-01-0320. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. 2. https://www.who.int/medicines/news/2017/02b_essential_meds-list/en/ **Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.**

ADAMED
Для Родини

З М І С Т

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Кашель: зміна парадигми – від доброякісного симптому до соціально небезпечного явища

У листопаді 2020 року в Харкові відбулася онлайн-трансляція медичної конференції «Мистецтво лікування: післядипломний курс професійного вдосконалення» від Асоціації превентивної та антейджинг медицини. Однією з обговорюваних була тема лікування кашлю як основного симптому, що призводить до поширення COVID-19. З доповіддю «Кашель: зміна парадигми» виступила завідувачка кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Кочуєва. 5

Оцінка безпеки бедаквіліну в лікуванні мультирезистентного туберкульозу

K. Cohen, G. Maartens

Для боротьби з мультирезистентним туберкульозом (МР ТБ) Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує забезпечити доступ населення до діагностики туберкульозу, ретельний контроль над інфекцією в лікувально-профілактичних закладах, а також належне використання рекомендованих препаратів другого ряду. Лікування МР ТБ тривале, а більшість препаратів хворі переносять погано, саме тому є нагальна потреба в нових протитуберкульозних засобах із новими механізмами дії. 17

Як уникнути зловживання антибіотиками в лікуванні захворювань нижніх дихальних шляхів

Антибіотики сьогодні призначають мало не частіше інших лікарських засобів. На жаль, це призвело до стрімкого зросту кількості полірезистентних мікроорганізмів, боротися з якими стає все важче. Проблема посилюється безконтрольним і необґрунтованим застосуванням антибактеріальних препаратів (АБП), особливо в лікуванні захворювань нижніх дихальних шляхів. Із початком пандемії COVID-19 ця проблема загострилася, адже переважна більшість пацієнтів, без наявності на те показань, отримують високі дози відразу двох і більше АБП. 22

Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) нині є четвертою провідною причиною смерті у світі. ХОЗЛ є значною проблемою для охорони здоров'я, однак ця хвороба піддається лікуванню та профілактиці. Тягар, зумовлений ХОЗЛ, за прогнозами, упродовж наступних десятиліть збільшуватиметься внаслідок тривалого впливу факторів ризику розвитку ХОЗЛ і старіння населення. 30-34

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Антибактеріальна терапія захворювань дихальних шляхів і вуха в умовах антибіотикорезистентності

III Міжнародний конгрес «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP», який відбувся 14-15 листопада 2020 року в Києві, подарував можливість широкому колу лікарів познайомитися зі світовими тенденціями, спрямованими на подолання антибіотикорезистентності. Варто зазначити, що конгрес проводився під час Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків і об'єднав фахівців різних спеціальностей. 15

Застосування повідон-йоду для обробки синоназальної та ротової порожнин: огляд профілю безпеки в еру COVID-19

S. Frank, J. Capriotti, S.M. Brown, B. Tessema, США

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила поширення COVID-19 глобальною пандемією. Це значуще вплинуло на щоденну практику лікарів різних спеціальностей, зокрема на роботу лікарів-отоларингологів. 23

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

Контактні телефони:
Редакція **(044) 364-40-11**
Відділ маркетингу **(044) 364-40-17**
Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**
Підписано до друку: грудень 2020
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/50
Замовлення № 0012
Загальний наклад **15 000** прим.

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

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

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

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

Оптимальні дози алергенів -
швидкий клінічний ефект

ALXOID[®]

Модифіковані
екстракти
алергенів
(алергоїди)
для підшкірної
імунотерапії



ORALTEK[®] perlingual SPRAY

Гліцеринові алергени
для сублінгвального
введення



Дерева



Злаки



Бур'яни



Кліщі
домашнього пилу



Епітелій
тварин



Плісняві
гриби

- Біологічно стандартизовані алергенні екстракти

- Висока імуногенність
- Знижена алергенність

- Високий профіль безпеки
- Висока клінічна ефективність

Зареєстровано в Україні. Сертифікат відповідності № UA/17900/01/01 та UA/17905/01/01, № UA/17858/01/01 та UA/17857/01/01



АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

1 крапля
крові

48 годин
перевірка

на **295** відомих
алергенів

Ексклюзивний представник в Україні
ТОВ "АЛЕКС ДІАГНОСТИКА УКРАЇНА"
macroarraydx.com.ua
+38 (044) 334 51 03

ALEX²
ALLERGY EXPLORER

З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

Місце алергенспецифічної імунотерапії серед сучасних світових тенденцій лікування алергії

Наприкінці листопада 2020 р., у рамках проекту «Життя без алергії», пройшла науково-практична конференція МОЗ України «Сучасні світові тенденції лікування алергії». Подія відбулася завдяки зусиллям Асоціації алергологів України. Спікерами заходу виступили провідні українські та зарубіжні експерти в галузі алергології, пульмонології, отоларингології та дерматології з Ізраїлю, Італії, Іспанії, Польщі. 10-12

Практичні аспекти ведення пацієнтів з алергічним ринітом під час пандемії COVID-19: специфічна імунотерапія та вибір оптимального антигістамінного препарату

11 -12 вересня 2020 року, за підтримки Асоціації алергологів України, у рамках проекту «Життя без алергії», відбулася науково-практична конференція МОЗ України «Сучасна світова практика ведення пацієнтів з алергічними захворюваннями в період COVID-19». Із доповідями щодо особливостей ведення пацієнтів в умовах пандемії коронавірусу виступили провідні вітчизняні та зарубіжні експерти з Німеччини, Болгарії та Великої Британії. ... 18-19

Сучасні тенденції в лікуванні алергічних захворювань

У ході науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні світові тенденції лікування алергії» (27-28 листопада 2020 року) доповідачі висвітлювали не тільки актуальні питання алергології, але й їх зв'язок із COVID-19, зокрема йшлося про алгоритми ведення пацієнтів з алергічними захворюваннями в умовах пандемії. 20-21

GINA-2020: що нового? Global Initiative for Asthma, перегляд 2020 р.

Бронхіальна астма – поширене хронічне респіраторне захворювання, на яке хворіє від 1 до 18% населення різних країн. Для астми характерні мінливі симптоми хрипів, задишки, стиснення в грудях і/або кашлю, а також нестійке обмеження повітряного потоку на видиху. Часто все це спричинюється такими факторами, як фізичне навантаження, вплив алергенів або подразників, зміна погоди або вірусні респіраторні інфекції. 26-29

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Цефдінір у лікуванні інфекцій дихальних шляхів: ефективність, безпечність, зручність застосування

У статті розглянуті особливості застосування цефалоспоринової III покоління – цефдініру в лікуванні таких респіраторних інфекцій, як позалікарняна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий середній отит, фарингіт, тонзиліт та гострий бактеріальний риносинусит. Представлені дані клінічних досліджень з ефективності цефдініру і результати порівняльних випробувань препарату з фторхінолонами, пеніцилінами, а також з іншими цефалоспориноами. 3-4

Дайджест. Огляд ефективності триметоприму/сульфаметоксазолу 6

Чи погіршує COVID-19 перебіг спадкового ангіоневротичного набряку?

Є підстави припускати, що COVID-19 може посилювати тяжкість спадкового ангіоневротичного набряку (САН) і навпаки. У представленому огляді досліджується потенційна взаємодія між COVID-19 і САН з точки зору контактної системи активації, системи комплементу, вивільнення цитокінів, збільшення пулу клітин Т-хелперів-17 і порушень із боку кровоносної системи. З огляду на патофізіологічні зв'язки, зроблено висновок, що пацієнтам із САН, схильним до ризику зараження SARS-Cov-2, потрібна тривала профілактика. Таким пацієнтам варто проводити медикаментозну довготривалу профілактику нападів та мати резерв ліків на випадок гострих нападів. 13-14

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації»

16-18 вересня 2020 року в Києві проходив XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Уперше в Україні в умовах карантину Групи компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 тис спеціалістів. 24-25

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

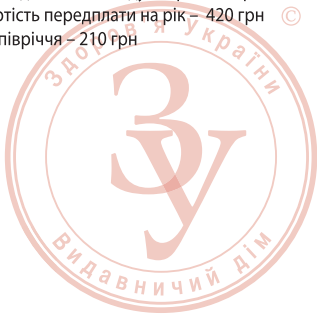
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: ++380 (44) 364-40-28; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія» Передплатний індекс – 89326 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» Передплатний індекс – 37639 Періодичність виходу – 6 разів на рік Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» Передплатний індекс – 37635 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» Передплатний індекс – 37633 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» Передплатний індекс – 37634 Періодичність виходу – 5 разів на рік Вартість передплати на рік – 525 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія» Передплатний індекс – 37631 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» Передплатний індекс – 37638 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія» Передплатний індекс – 49561 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» Передплатний індекс – 37632 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія» Передплатний індекс – 86683 Періодичність виходу – 4 рази на рік Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com





Місце алергенспецифічної імунотерапії серед сучасних світових тенденцій лікування алергії

27-28 листопада 2020 р., у рамках проекту «Життя без алергії», пройшла науково-практична конференція МОЗ України «Сучасні світові тенденції лікування алергії». Подія відбулася завдяки зусиллям Асоціації алергологів України (ААУ). Онлайн-формат заходу не лише не знизив його значущості й масштабу, а, навпаки, дав можливість долучитися до нього більш як 2 тис учасників. Спікерами виступили провідні українські та зарубіжні експерти в галузі алергології, пульмонології, отоларингології і дерматології з Ізраїлю, Італії, Іспанії та Польщі.



Темою низки доповідей стали сучасні підходи до алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ), зокрема виступ члена Європейської асоціації клінічної алергології та імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), професора Енріке Фернандеса-Кальдаса (Іспанія).

Імунотерапія (ІТ) — це комплекс методів лікування із застосуванням імунологічних механізмів для боротьби із захворюваннями. Крім усього іншого такий комплекс включає імуносупресію при трансплантації органів або аутоімунних захворюваннях, лікування інтерферонами, методи клітинної терапії раку та гіпосенсибілізуючі засоби для лікування алергічних захворювань (АЗ).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала АСІТ єдиним етіологічним способом лікування, яке разом з уникненням контакту з алергенами може змінити природний перебіг АЗ і запобігти розвитку астми в пацієнтів з алергічним ринітом (АР) (ВООЗ, 1998).

На сьогодні чітко встановлено, що АСІТ, поряд із контролем довкілля, фармакотерапією та санітарно-просвітницькою роботою, є одним із 4 основних методів подолання такої поширеної у світовій популяції проблеми, як АЗ.

Механізм впливу високодозованої АСІТ, відображений на рисунку 1, полягає в стимуляції продукції Т-хелперів 1 і 2 типу та регуляторних клітин, які блокують дію Т-хелперів 2 типу (Robinson et al., 2004).

Крім того, посилюється продукція IgG та IgG₄, які в подальшому блокуватимуть алергічну реакцію в разі природного впливу алергену. Необхідно зазначити, що хоча симптоми алергії виникають при дуже низьких концентраціях (нг) більшості алергенів, для успішного лікування потрібні набагато вищі дози (мкг).

Незважаючи на те що поняття імунотерапії відомо вже більш як 100 років, цей метод лікування є надзвичайно перспективним. Основними аспектами, які розглядаються в якості майбутнього ІТ, є використання (Burks et al., 2013):

- альтернативних способів вакцинації (бронхіальний, на шкірний, назальний, оральний та сублінгвальний);

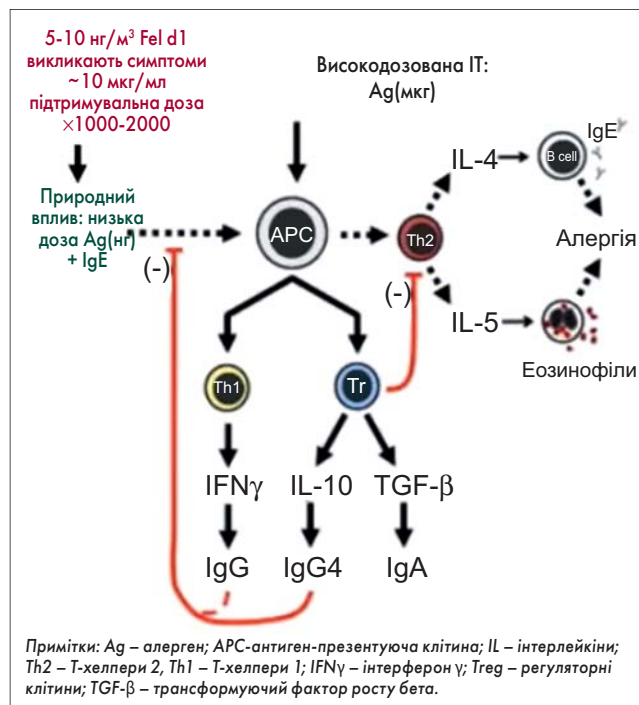


Рис. 1. Імунологічні зміни, які лежать в основі терапевтичного впливу високодозованої ІТ (Robinson et al., 2004)

- ІТ в поєднанні з біологічними агентами (омалізумабом або агоністом TLR-9);
- вакцин зі зменшеною алергенністю.

Реалізацію останнього пункту забезпечує застосування модифікованих алергенів, розроблених для проведення АСІТ з метою підвищення ефективності (скорочення часу досягнення ефекту) та зменшення побічних ефектів. Для цього застосовують:

- Т-клітинні епітопні вакцини;
- рекомбінантні алергенні вакцини;
- вакцини на основі комбінації ад'юванта та алергену;
- наночастинні вакцини;
- комбіноване лікування імуномодуляторами;
- алергоїдну вакцинацію.

Алергоїди закріпили свою роль в якості важливого методу алерготерапії. Отримують ці речовини шляхом полімеризації природних алергенів із глутаральдегідом (GA). У результаті інкубації утворюються полімери з високою молекулярною масою. GA-модифіковані алергени містять меншу кількість епітопів до IgE проти нативних екстрактів. Це робить їх менш алергенними, а значить — безпечнішими.

Різна молекулярна маса супроводжується різницею в презентації антигена між нативними та модифікованими алергенами, що відображено на рисунку 2 (Akdis, 2000).

У разі потрапляння в організм природних алергенів відбувається дегрануляція тучних клітин і базофілів. Презентація антигена, опосередкована IgE, веде до збільшення виробництва Th2 та IgE. Модифіковані алергени використовують фагоцитарну/піноцитарну систему презентації антигена (поглинання антигена) дендритними клітинами та моноцитами/макрофагами. Це забезпечує генерацію збалансованої структури цитокінів Th0/Th1 типу та виробництво IgG В-клітинами пам'яті.

Таким чином, фармакодинамічні властивості алергоїдів включають меншу, якщо порівняти з нативними алергенами, зв'язувальну здатність з IgE та ферментативну активність при однаковому зв'язуванні IgG та здатністю розпізнавати клітини. Ці характеристики забезпечують меншу алергенність при збереженні імуногенності, що дає можливість використовувати вищі дози, прискорені схеми вакцинації та змішувати різні види алергоїдів в одній комбінації.

Перше клінічне дослідження, яке підтвердило, що полімеризований антиген амброзії пришвидшує імунізацію пацієнтів з atopією з меншими побічними ефектами, ніж стандартні мономерні препарати, датується 1976 роком (Metzger W.J. et al., 1976). З того часу інтерес до цього методу зростає, що відображається у світових тенденціях практичного застосування алергоїдів для АСІТ. Так, за останні 10 років в Іспанії частка вакцин на основі алергоїдів збільшилася більш як удвічі: з 34,6 до 71,9% (AIMFA, 2020).

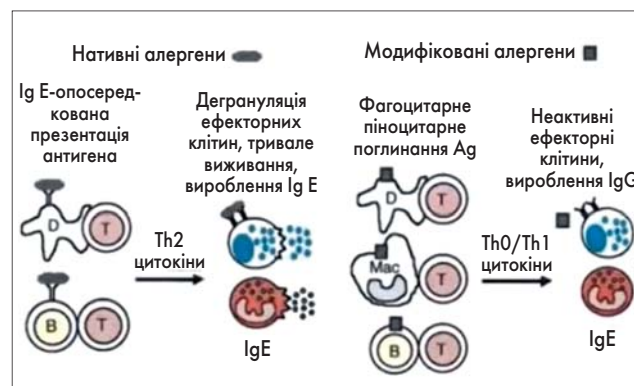


Рис. 2. Різниця в презентації антигена між нативними та модифікованими алергенами (Akdis, 2000)

Безпека та ефективність препаратів алергенів із використанням алергоїдів для проведення АСІТ компанії Immunotek (Іспанія) (сублінгвальної форми — Oraltek та підшкірної — Alxoid) доведені в ході численних контрольованих клінічних досліджень.

Так, М. Guzman-Fulgenico та співавт. оцінювали профіль безпеки АСІТ модифікованими за допомогою глутаральдегіду екстрактами алергенів у дітей та дорослих. Ретроспективне дослідження оцінило дані 1855 пацієнтів, які отримували для АСІТ сумішню алергенів (Alxoid) у різних режимах: традиційний, терміновий, надтерміновий (Guzman-Fulgenico M. et al., 2016). У результаті препарат показав відмінний профіль безпеки (табл. 1).

Subiza та співавт. оцінювали ефективність кластерної ІТ модифікованою глутаральдегідом сумішню трав шляхом проведення специфічних назальних провокаційних тестів (НПТ) до лікування та менш ніж через 2,5 міс після нього (Subiza et al., 2008). Пацієнтів було розподілено на 2 групи, перша (група А) отримувала АСІТ препаратом Alxoid, учасники контрольної групи (група В) АСІТ не отримували. Результати дослідження відображені на рисунку 3.

Як можна побачити на графіку, майже в 70% пацієнтів, які отримували АСІТ, стан покращувався, тоді як у контрольній групі позитивна динаміка спостерігалася лише в 10% пацієнтів. У більш як 50% пацієнтів симптоматика не змінилася, а у більш як 30% стан взагалі погіршився. У групі А погіршення стану в жодного з учасників не відбулося. Ці результати показують, що, попри те що АСІТ полегшує перебіг захворювання

Таблиця 1. Профіль безпеки суміші алергенів (Alxoid) у дорослих та дітей (Guzman-Fulgenico M. et al., 2016)				
	Діти (0-17 років)	Дорослі	Усього	Р
Відповідні місцеві реакції	48	84	132	нс
Коефіцієнт Пацієнт/Ін'єкції (%)	26/4,129 (0,63%)	53/7,624 (0,69%)	79/11,753	нс
Системні реакції 2 ступеня	5	2	7	нс
Коефіцієнт Пацієнт/Ін'єкції	3/4,129 (0,07%)	1/7,624 (0,01%)	4/11,753 (0,03%)	нс
Усього	53	86	139	-

Примітка. Нс – не суттєвий.

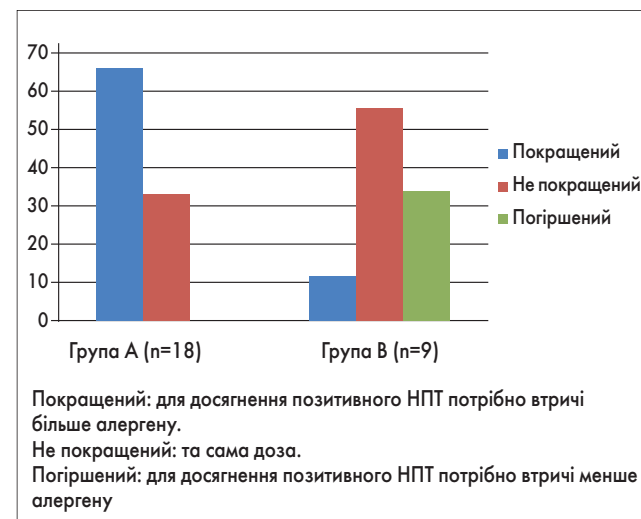


Рис. 3. Профіль відповіді на специфічні НПТ в пацієнтів, які отримували (група А) та не отримували (група В) АСІТ препаратом Alxoid (Subiza et al., 2008)

не в 100% випадків, вона все ж таки перешкоджає погіршенню стану пацієнта.

У ще одному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали профіль безпеки / ефективності високополімеризованого екстракту трав'яного пилку з використанням нового кластерного 1-річного протоколу дозування Alxoid. У дослідження було включено 121 пацієнта віком від 18 до 75 років з АР, кон'юнктивітом та/чи алергічною бронхіальною астмою (БА). До складу досліджуваного препарату входило 60% трави в рівних пропорціях: *Holcus lantus*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pretense*, *Poa ratensis*, *Festuca elatior*; 40% *Secale cereal*. Первинна кінцева точка включала оцінку потреби у фармакотерапії та інтенсивність симптомів (Klimek et al., 2014). У результаті було встановлено, що використання нового кластерного протоколу дозування Alxoid протягом року супроводжувалося достовірним зменшенням симптоматики проти групи плацебо. Показники ефективності, отримані в дослідженні, відображені на рисунку 4.

Безпека оцінювалась у 120 пацієнтів, які за період дослідження отримали загалом 1778 ін'єкцій. Спостерігалися такі побічні явища:

- негайні місцеві реакції ≥ 1 ступеня трапилися після 0,7% ін'єкцій препарату на етапі збільшення дози;
- системні реакції 1 ступеня виникли після 0,6% ін'єкцій препарату;
- системні реакції > 2 ступеня за класифікацією меморандуму ЕААСІ не спостерігалися.

Отримані результати підтвердили високу безпеку та ефективність препарату Alxoid у пацієнтів з алергією на трав'яний та/або житній пилко.

Uhlight та співавт. також оцінювали ефективність і безпеку кластерної ІТ високополімеризованими алерген-екстрактами кліща домашнього пилу (КДП) в проспективному багатоцентровому дослідженні за участю 53 пацієнтів віком 7-79 років з АР, кон'юнктивітом та/чи алергічною БА в анамнезі (Uhlight et al., 2009).

Через рік терапії спостерігалось статистично значуще зменшення активності симптомів риніту, кон'юнктивіту та БА на 60,2; 61,9 та 47,5% відповідно. Профіль безпеки препарату виявився відмінним: системні реакції 1 та 2 ступеня зазначалися лише при 0,5% ін'єкцій.

Одне з нещодавніх досліджень з оцінки ефективності та безпеки ІТ Alxoid було проведено Cardona та співавторами. Проспективне паралельне плацебо-контрольоване дослідження за участю 250 пацієнтів із ринокон'юнктивітом (із них у 107 була ще й БА) тривало 12 місяців. Для оцінки інтенсивності симптомів (первинна кінцева точка) кожні 3 міс застосовували Комбіновану оцінку симптомів та ефективності лікування CSMS (риніт) та Тест контролю над астмою (ACT) та покрокове лікування астми згідно з GINA (Cardona R. et al., 2019).

Через 3; 6 та 12 міс лікування спостерігалось достовірне зменшення інтенсивності симптомів, оцінених за шкалами CSMS та ACT.

Крім того, через 12 міс АСІТ зменшилася потреба у фармакотерапії згідно з відповідними кроками лікування БА за GINA.

Таким чином, висока клінічна ефективність і безпека продуктів Immunotek як для сублінгвальної (Oraltek), так і для підшкірної (Alxoid) АСІТ підтверджені в контрольованих клінічних дослідженнях із використанням стандартизованих міжнародних шкал, зокрема CSMS, ACT та препаратів, рекомендованих GINA для покрокового лікування.

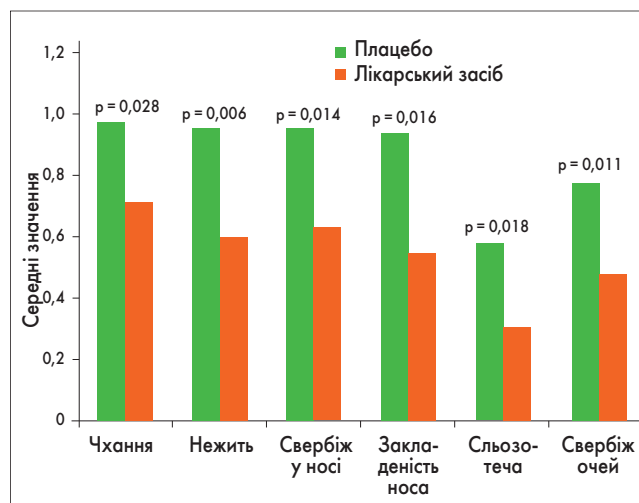


Рис. 4. Ефективність суміші трав Alxoid у пацієнтів з АР, кон'юнктивітом та/чи алергічною БА (Klimek et al., 2014)



У доповіді завідувача кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Андрія Ігоровича Курченка йшлося про імунобіологію КДП.

Кліщі домашнього пилу належать до сімейства *Pyroglyphidae* та в основному представлені *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinea* та *Erogllyphus maynei*. Вони поширені в усіх регіонах та на всіх континентах земної кулі, у тому числі на антарктичній дослідній станції. За оцінками, у 84% будинків США виявляють алергени КДП.

Клінічно вагомі характеристики КДП

Приблизно 75% ваги КДП складає вода. Кліщі не можуть пити воду самостійно, тому дуже залежать від вологості навколишнього середовища, поглинаючи воду кінцівками. Ця здатність зберігається при відносній вологості повітря, яка становить не менш ніж 65%. Кліщі починають втрачати воду при 55% вологості, а критичне зниження виживання спостерігається при вологості 50%, що має важливе значення для елімінаційної терапії.

Однією з найважливіших, з точки зору алергенного потенціалу, характеристик КДП є їхня травна система. Кліщі домашнього пилу щодня виділяють фекальні частинки, оточені перитрофічною мембраною (приблизно 20 на добу). Ферменти перитрофічної мембрани дають можливість додатково розщеплювати їжу.

Першим ідентифікованим у 1980 р. алергеном КДП був алерген І цистеїнової протеази *Dermatophagoides pteronyssinus* або Der p1, за яким слідує Der p2 і гомологічні алергени, отримані від *Dermatophagoides farinea* 1 та 2. 97% пацієнтів з алергією на КДП сенсibilізовані до алергену Der p1. На сьогодні відомо про 24 різноманітні типи алергенів пилового кліща.

Сконцентровані у фекаліях КДП головні алергени Der p2 та Def p2 здатні активувати вроджені імунні реакції завдяки унікальному механізму. За допомогою специфічної молекули MD2 вони напряму взаємодіють із Toll-like рецептором (TLR)-4. Ця властивість робить Der p2 та Def p2 спільними алергенами для шкіри і дихальних шляхів.

Діагностика сенсibilізації до КДП

Сучасним та найбільш чутливим методом, який дає можливість визначити сенсibilізацію як до мажорних, так і до міnorних компонентів КДП, є ALEX².

Багатокомпонентний, розроблений на основі унікальних нанотехнологій тест ALEX² дає можливість одночасно визначити рівень антитіл до алергенних молекул і екстрактів алергенів у крові та отримати практично повну картину сенсibilізації кожного пацієнта.

В ALEX² інтегрований потужний інгібітор перехресно-реактивних карбогідратних детермінант (CCDs), які взаємодіють із сироваткою крові під час інкубації і допомагають отримати максимально точні кількісні результати рівня специфічних IgE в крові пацієнта. Ця особливість тесту ALEX² дає можливість правильно й точно інтерпретувати результати аналізу в пацієнтів із сенсibilізацією до CCD-перехресно-реактивної карбогідратної детермінанти і підвищує специфічність методу.

Терапевтична стратегія при алергії на КДП

Специфічна ІТ алергенами кліщів *Dermatophagoides* – ефективний засіб лікування IgE-опосередкованих АЗ

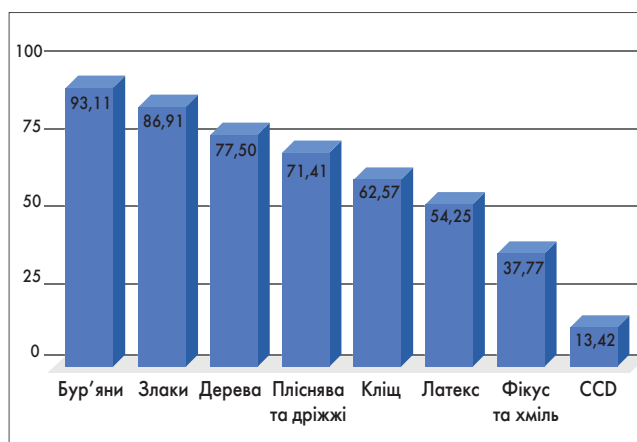


Рис. 5. Розподіл частоти сенсibilізації по групах інгаляційних алергенів у м. Дніпро (n=1742)

дихальних шляхів, який сприяє розвитку імунологічної толерантності й довготривалому клінічному ефекту.

У пацієнтів з АР клінічний ефект АСІТ корелює з імунологічними змінами на гуморальному та клітинному рівнях. Перші полягають у зниженні співвідношення специфічних IgE/ IgG₄ і підвищенні sIgG₄. Зміни на клітинному рівні представлені зниженням відповіді ефекторних клітин, зокрема Th2, Th9 та Th17, і підвищенням активності Th1.

Високоякісний препарат для сублінгвальної АСІТ при алергії на КДП представлений на ринку України компанією Immunotek під торговою назвою Oraltek. Це сублінгвальний спрей, який показаний для лікування АР, кон'юнктивіту та астми. Клінічні дослідження продемонстрували достовірне зменшення інтенсивності алергічних симптомів через 12 міс після застосування препарату Oraltek (Kohlmoos et al., 2009).



Роль мультикомпонентної діагностики алергії при виборі АСІТ стала темою виступу професора кафедри професійних хвороб та клінічної імунології Дніпропетровської медичної академії МОЗ України (м. Дніпро), завідувачки Регіонального алергологічного центру, доктора медичних наук, професора Євгенії Михайлівни Дитятківської.

Нещодавно за результатами мультикомпонентного алерготесту ALEX проводилася оцінка профілю сенсibilізації 1742 пацієнтів, мешканців Дніпра. Було виявлено, що майже 96% пацієнтів сенсibilізовані до пилових алергенів. Із них частота сенсibilізації до пилку бур'янів становить 93%, злаків – 86,9%, а дерев – 77,5%. Більш детальна структура сенсibilізації населення до інгаляційних алергенів представлена на рисунку 5.

З метою прогнозу ефективності АСІТ були оцінені мажорні та міnorні алергени трав, дерев і бур'янів. Алгоритм прогнозування клінічної відповіді на АСІТ представлений в таблиці 2.

Використовуючи даний підхід, можна спрогнозувати ефективність АСІТ ще до початку терапії.

Якщо передбачається висока або середня ефективність АСІТ, треба обрати препарат з оптимальним співвідношенням ефективності/безпеки, яким є Alxoid виробництва компанії Immunotek. До складу препарату входять модифіковані екстракти алергенів для підшкірної ІТ, чиї висока молекулярна маса та низька алергенність дає можливість використовувати прискорені режими введення та досягти максимальної дози за короткий час. Це, своєю чергою, забезпечує ранню клінічну відповідь, що покращує не тільки якість життя пацієнтів, але й їхню прихильність до лікування.

Суміші модифікованих екстрактів алергенів та їхній профіль безпеки вивчався в дослідженні Caballero та співавт. за участю 1216 пацієнтів, які отримували суміші модифікованих алергенів: 284 – з кліщами та пилком, 903 – із сумішшю пилку. Концентраційний екстракт алергену в суміші становив 10 000 [терапевтичні одиниці] То/мл. Профіль безпеки оцінювався за частотою небажаних реакцій. Усі виявлені побічні явища були І ступеня тяжкості. Місцеві реакції включили 17 негайних та 22 відтермінованих випадки, системні (кропив'янка та бронхоспазм): 34 негайних та 19 відтермінованих.

Продовження на стор. 12.

Таблиця 2. Алгоритм прогнозу ефективності АСІТ			
Прогноз ефективності	Висока ефективність	Середня ефективність	Низька ефективність
Амброзія	Amb a 1 «+»	Amb a 1 «+»	Amb a 1 «-»
	rPhl p 7, 12 «-»	rPhl p 7, 12 «+»	rPhl p 7, 12 «+»
Полин	Art v 1, Art v 3 «+»	Art v 1, Art v 3 «+»	Art v 1, Art v 3 «-»
	rPhl p 7, 12 «-»	rPhl p 7, 12 «-»	rPhl p 7, 12 «+»
Тимофіївка	rPhl p 1, 5 «+»	rPhl p 1, 5 «+»	rPhl p 1, 5 «-»
	rPhl p 7, 12 «-»	rPhl p 7, 12 «+»	rPhl p 7, 12 «+»
Береза	rBet v 1 «+»	rBet v 1 «+»	rBet v 1 «-»
	rBet v 2, 4 «-»	rBet v 2, 4 «+»	rBet v 2, 4 «+/-»

Місце алергенспецифічної імунотерапії серед сучасних світових тенденцій лікування алергії

Продовження. Початок на стор. 10.

Таким чином, прискорені схеми введення сумішей модифікованих алергенів мають високий профіль безпеки і дають можливість проводити лікування хворих на полісенсibilізацію без збільшення кількості ін'єкцій.



На аспектах хворобо-модифікуючої терапії АЗ зосередила увагу у своєму виступі **доцент кафедри педіатрії № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Олена Вікторівна Шарікадзе.**

Урбанізація, індустріалізація, забруднення довкілля і зміни клімату зумовлюють і зміну діапазону алергенів. При цьому єдиний напрям подальших дій полягає в зміцненні та оптимізації профілактичних і лікувальних стратегій.

На жаль, препарати для симптоматичного лікування алергії, які сьогодні доступні на фармацевтичному ринку, недостатньо ефективні. Навіть після оптимізації лікування у значної частини пацієнтів (іноді до >50%) симптоми алергії не зникають.

Іншою проблемою є короткочасність медикаментозної терапії. Так, в одному з досліджень при лікуванні дітей інгаляційними кортикостероїдами симптоми алергії були практично відсутні. Через рік після відміни стероїдів симптоми з'явилися знову і не відрізнялися за інтенсивністю від тих, що були в дітей, які ніколи не отримували лікування (Guilbert T.W. et al., 2006). Таким чином, якщо пацієнти припиняють приймати ліки, симптоми захворювання повертаються.

Ще одним мінусом тривалої медикаментозної терапії є зростання вірогідності побічних ефектів. Це напряму впливає на комплаєнс та потребує призначення більш сучасних і дороговартісних препаратів, що є економічно недоцільним.

У найближчі роки метою вчених і керівництва охорони здоров'я має стати повне лікування захворювання. Єдиною терапевтичною опцією, яка може потенційно впливати на перебіг захворювання та має хворобо-модифікуючий ефект, є АСІТ.

Основні переваги АСІТ:

- зниження чутливості до конкретного алергену;
- зменшення або зникнення клінічної симптоматики в період природного впливу алергену;
- зниження потреби в протиалергійних лікарських препаратах;
- висока ефективність при інсектній алергії, алергічних сезонних і цілорічних ринітах і алергічній БА;
- тривале збереження позитивного ефекту (протягом кількох років);
- висока ефективність у молодих пацієнтів та на ранніх стадіях захворювання.

Згідно з рекомендаціями ЕААСІ необхідно інтегрувати АСІТ у загальну систему лікування алергічної БА для зменшення симптомів, покращення якості життя та контролю астми (ЕААСІ, 2019). Так, АСІТ потрібно призначити всім пацієнтам із частково контрольованою та контрольованою БА. У разі поганого контролю АСІТ показана після досягнення контролю.

З огляду на те що алергічний компонент астми більш виражений у дітей та підлітків і випадки найбільш тяжкого перебігу астми частіше виникають у ранньому дитячому віці, АСІТ варто призначати якомога раніше. АСІТ у дітей знижує ризик розвитку астми, розширення спектру сенсibilізації та зменшує загрозу формування хронічного обструктивного захворювання легень.

Важливим моментом, на який необхідно звернути увагу при АСІТ, є різна ефективність різних препаратів. Екстракти для АСІТ мають відповідати сучасним методологічним стандартам щодо якості, ефективності й безпеки.

Препаратом для проведення АСІТ, ефективність і безпека якого доведені в контрольованих клінічних дослідженнях, є Alxoid від іспанської компанії Immunotek.

Так, оцінка клінічного результату АСІТ із використанням екстракту алергоїду в дітей з алергічним ринкон'юнктивітом проводилася в дослідженні Leong

та співавт. (Leong et al., 2019). Проспективне обсерваційне дослідження включило дітей у віці 5-15 років, які розпочали АСІТ пилком трави, модифікованим глютаральдегідом у березні-червні 2017 року. Загальний показник ринкон'юнктивіту, використання ліків та побічні явища були оцінені до початку АСІТ та через 12 і 24 міс лікування.

У результаті в усіх учасників спостерігалось зниження оцінки інтенсивності симптомів за Візуальною аналоговою шкалою більш як на 30% за перші 12 місяців. Стійке поліпшення симптомів зберігалось 24 міс після лікування. Не повідомлялося про розвиток помірних і тяжких побічних явищ.

Крім того, зменшилася частка учасників, які застосовували протиалергічне лікування (на 89 та 50% через 12 та 24 міс відповідно).

Рекомендації щодо раннього призначення АСІТ змушують переглянути звичний вік призначення імунотерапії. Якщо раніше АСІТ не розпочинали у хворих у віці менше 5 років, то сьогодні, з огляду на співвідношення користь/ризик, терапію можна починати з 2 років (Rodrigues Perez N. et al., 2006).

Для цього можна використовувати сублінгвальні вакцини. Препаратом із доведеними якістю, ефективністю і безпечністю використання є сублінгвальний спрей Oraltek. Гліцерин, який входить до складу Oraltek, чинить протимікробний та противірусний ефект, подовжує контакт антигена зі слизовою, збільшуючи захоплення антигенпрезентуючими клітинами, та інгібує протеолітичну активність і агрегацію білка (Lockey R., 2014; Nelson H., 1999; Vogenende V., 2009).

Переваги вакцини Oraltek:

1. Відсутність ініціального етапу, тобто пацієнт знаходиться на максимальній дозі з першого дня захворювання.
2. Відмінний профіль безпеки: протягом 60 тис курсів терапії спостерігалось всього 27 побічних реакцій (Traina G. et al.).
3. Хороший комплаєнс завдяки відсутності періоду наростання.



Доцент кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО ім. П.Л. Шупика, завідувачка лабораторії клінічної імунології клінічної лікарні «Феофанія» Людмила Станіславівна Осіпова у своїй доповіді розкрила дуже актуальну тему мультикомпонентної підтримки імунної системи в умовах COVID-19.

Пандемія COVID-19 є особливо небезпечною для пацієнтів із супутніми хронічними захворюваннями. Астма може погіршити перебіг COVID-19 у разі виникнення інфекції, насамперед при використанні системних стероїдів (Mogais-Almeida M. et al., 2020).

Небезпека COVID-19 полягає в розвитку так званого цитокінового шторму. Це потенційно летальна для імунної системи реакція, і зводиться вона до неконтрольованої активації, яка не несе захисного впливу, цитокінами імунних клітин у вогнищі запалення і вивільнення останніми нової порції цитокінів унаслідок наявності прямого зв'язку між цими процесами. Хибне коло призводить до руйнування тканин вогнища запалення. Одночасно реакція поширюється на сусідні тканини і по мірі розвитку набуває системного характеру, охоплюючи весь організм у цілому.

На сьогодні не було проведено контрольованих клінічних досліджень, які б підтвердили ефективність будь-якого противірусного препарату проти COVID-19. Однак деякі речовини є достатньо перспективними та використовуються off-label. Одним із таких лікарських засобів є Віусид — багатоконпонентний препарат, дія якого зумовлена синергічним впливом компонентів, що входять до його складу.

Гліциризинова кислота (ГК) підвищує ригідність мембран клітини і віброна, вбудовуючись у них. У результаті підвищується енергетичний поріг, необхідний у разі утворення зон негативної кривизни при злитті (Vega et al., 2019).

Гліциризин пригнічує індукцію оксидативного стресу в разі грипоподібної інфекції, виявляючи антиоксидантні

властивості, що сприяє зниженню вірус-індукованої продукції цитокінів/хемокинів, не впливаючи на реплікацію самого вірусу.

У дослідженні J. Cinatl та співавт. була продемонстрована вірус-інгібуюча дія гліциризину на SARS-асоційований коронавірус у клітинній культурі. Ефект гліцирину виявився сильнішим за препарати порівняння — рибавірин, 6-азаурідін, піразофурін, мікофенолову кислоту (Cinatl J. et al., 2003).

Також у дослідженні Michaelis та співавт. було показано, що в клітинах легеневого походження лінії A549 гліциризин пригнічує реплікацію високопатогенного вірусу грипу А (H5N1), вірус-індукований апоптоз і експресію прозапальних цитокінів.

Аргінін, ще один компонент Віусиду, є принципово важливим для проліферації та функціонування Т-лімфоцитів. Дефіцит аргініну супроводжується зниженням опору до вірусних та бактеріальних патогенів, пригніченням протипухлинного імунітету та злоякісною трансформацією (Cohen W.D. et al., 2013).

У систематичному огляді та метааналізі J.W. Drover та співавт. оцінювався вплив аргініну на інфекційні ускладнення в пацієнтів з елективними оперативними втручаннями. Було виявлено, що застосування аргініну супроводжувалося зниженням ризику інфекцій в 1,7 раза і тривалості перебування в стаціонарі більш як на 2 дні (Drover J.W. et al., 2011).

Гліцин має протизапальну та цитопротекторну дію (Zhong Z. et al., 2003).

В основі протизапальних ефектів гліцину лежить його здатність знижувати вироблення активних форм кисню і зменшувати вираженість оксидативного стресу (Mauriz J.L., 2001).

Цинк має широкий спектр імунорегуляторних ефектів. Його внутрішньоклітинний рівень є критичним фактором активації CD4+Т-лімфоцитів при їх взаємодії з ЛПС-активованими дендритними клітинами (Kitamura H., 2006).

Дефіцит цинку призводить до порушення фагоцитозу, внутрішньоклітинного клілінгу, за рахунок дисрегуляції ядерного транскрипційного фактору κВ активується синтез фактору некрозу пухлини, IL-6, IL-8 та деяких інших прозапальних цитокінів (Murakami M. et al., 1998).

У майже 35% літніх людей в країнах із високим рівнем доходу спостерігається недостатність цинку (Prasad, 2014). Те, що дана категорія пацієнтів є однією з найуразливіших в умовах COVID-19, може бути пов'язане з дефіцитом саме цього мікроелементу.

Яблучна кислота має антивірусні властивості і значний антиоксидантний ефект, нормалізує компенсаторно-метаболічні процеси в тканинах, активізує окислювальні функції мітохондрій, бере участь у синтезі [аденозинтрифосфату] АТФ.

Перші дані щодо застосування Віусиду в умовах COVID-19 були опубліковані в Еквадорі. 12 пацієнтів у віці 35-65 років із середньотяжким перебігом захворювання пройшли амбулаторний 10-денний курс лікування:

- Віусид — 1 саше 3 р./добу.
- Кларитроміцин 500 мг — 2 р./добу.
- Ацетилцистеїн 600 мг — 1 р./добу.
- Парацетамол — 1 г кожні 8 годин.

Поліпшення в кінці курсу лікування зазначалося в 95% пацієнтів.

Крім самоізоляції контактним особам було призначено 1 саше Віусиду. У результаті жоден із досліджуваних не захворів (Crespo A. et al., 2020).

Згідно з протоколом лікування критичних станів COVID-19 EVMS (Eastern Virginia Medical School) для профілактики та лікування рекомендується цинк, аскорбінова кислота та кверцетин, які входять до складу Віусиду (Marik P. et al., 2020).

Проводиться клінічне дослідження ефективності й безпеки Віусиду в пацієнтів із COVID-19.

Отже, застосування Віусиду навіть за відсутності прямого показання при коронавірусній інфекції COVID-19 не суперечить нормативним документам і стандартам; згідно з рекомендаціями ВООЗ можливе призначення препаратів із передбачуваною етіотропною ефективністю off-label.

Високий науковий рівень заходу, доповіді на дуже актуальні теми, насичена цікавою інформацією робоча програма, представлені спікерами результати численних клінічних досліджень з алергології, дружна та невимушена атмосфера подарували учасникам науково-практичної конференції можливість не лише отримати нові знання та перейняти досвід своїх авторитетних колег, але й відчувати позитивні емоції від спілкування. У такий складний час це вкрай важливо.

Підготувала **Ганна Кирпач**



Чи погіршує COVID-19 перебіг спадкового ангіоневротичного набряку?

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) за короткий час розвинулася в пандемію, поширившись по всьому світу. Збудник COVID-19 – SARS-CoV-2 (коронавірус 2) спричинює тяжкий гострий респіраторний синдром (ГРС). Вірус потрапляє в клітину-господаря за допомогою ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (ACE2, АПФ2). Цей фермент бере участь у метаболізмі брадикініну (БК), що призводить до його виснаження. У результаті накопичується des-Arg (9) -БК (він грає роль агоніста рецепторів БК B2) і, можливо, сам БК. Обидва ці пептиди, зв'язуючися з рецепторами БК, ведуть до вазодилатації, пошкодження легень і запалення. Перевантажена контактна система активації і надлишковий синтез БК є ключовими механізмами запуску патогенезу спадкового ангіоневротичного набряку (САН). Є підстави припускати, що COVID-19 може посилювати тяжкість САН і навпаки. У цьому огляді ми досліджуємо потенційну взаємодію між COVID-19 і САН з точки зору контактної системи активації, системи комплементу, вивільнення цитокінів, збільшення пулу клітин Т-хелперів-17 і порушень з боку кровоносної системи. Ми припускаємо, що коморбідність із САН може призводити до прогресування COVID-19 і погіршувати його прогнози, а COVID-19, своєю чергою, може обтяжувати САН або спровокувати його дебют у безсимптомних носіїв САН-пов'язаних генних мутацій. З огляду на патофізіологічні зв'язки, ми робимо висновок, що пацієнтам із САН, схильним до ризику зараження SARS-CoV-2, потрібна тривала профілактика, особливо інгібіторами C1 і ланаделумабом. Таким пацієнтам варто проводити медикаментозну довготривалу профілактику нападів та мати резерв ліків на випадок гострих нападів.

COVID-19, спровокований SARS-CoV-2 – вірусом тяжкого ГРС, стрімко поширився в більшості країн світу. Кількість хворих на COVID-19 і смертей унаслідок цієї інфекції в усьому світі швидко зростає. Ученими з багатьох країн було докладено неабияких зусиль, щоб розкрити патофізіологію та прогностичні фактори COVID-19. Встановлено, що SARS-CoV-2 проникає в клітини-господарі дихальних шляхів крізь трансмембранний білок – АПФ2 і використовує трансмембранну серинову протеазу TMPRSS2 для фіксування власного шипоподібного білка S. Після проникнення в клітину-хазяїна SARS-CoV-2 викликає низку вроджених і адаптивних імунологічних реакцій, відповідальних за знешкодження вірусу і запальний процес. Крім того, взаємодія між SARS-CoV і контактною системою активації, системами згортання й комплементу мають значення для тяжкості перебігу та результатів COVID-19.

САН – рідкісне генетичне захворювання (частота поширення у світі складає 1,1-1,6 випадку на 100 тис населення), яке проявляється у вигляді повторюваних нападів підшкірного і підслизового набряку. Патофізіологія САН заснована на контактній системі активації, комплементу і фібринолітичній системі, серед яких ключовою є контактна система. Певні цитокіни – інтерлейкін-1 (IL-1, IL-1), трансформуючий фактор росту-β (TGF-β) та інші також можуть грати роль у патофізіології САН. Отже, є підстави припустити, що між COVID-19 і САН можливий патофізіологічний взаємозв'язок. Поки немає повідомлень про пацієнтів із САН, інфікованих SARS-CoV-2, а значить, відсутня інформація про перебіг захворювання в таких пацієнтів. З огляду на поширеність і різноманітний спектр проявів САН, малоімовірно, що рекомендації з організації діяльності закладу з COVID-19 і САН будуть засновані на клінічних спостереженнях або дослідженнях. Тому важливо вивчити і проаналізувати потенційний зв'язок між цими двома клінічними станами з точки зору вже відомих механізмів, які лежать в основі їхньої патофізіології, що й зроблено в даному огляді.

Роль контактної системи активації в САН і COVID-19

Як можна побачити на рисунку, причиною САН 1 і 2 типу є мутації в гені SERPING1, які призводять до дефіциту або синтезу нефункціонального білка-інгібітора C1 (C1-INH). Недолік функціонального C1-INH у пацієнтів із САН 1 або 2 типу стає причиною посилення активації контактної системи і її БК-формуєного каскадного механізму. Виникає гіперпродукція БК, яка, своєю чергою, спричинює напади ангіоневротичного набряку (АН). Des-Arg (9)-брадикінін (DABK) генерується дещо пізніше і не впливає на розвиток АН. Як і багатофункціональний інгібітор серинових протеаз, C1-INH має широкий спектр субстратів, зокрема прекалікреїн, калікреїн, фактори XII, XIIa, XIIIf, плазміноген, плазмін, C1r, C1s і серинову протеазу, асоційовану з манозозв'язувальним лектином (MBL), – MASP-1 і MASP-2. Таким чином, крім своєї основної функції в контактній системі C1-INH також регулює систему комплементу, фібринолітичну і коагуляційну системи.

За відсутності пригнічення C1-INH фактор XII аутоактивується з метою формування фактору XIIa за допомогою контакту з ініційованою поверхнею і згодом генерує фрагмент 28,5 кДа, який називається фактором XIIIf. Прекалікреїн і високомолекулярний кініноген (HMWK, ВМКГ) у периферичній крові утворюють біомолекулярний комплекс у співвідношенні 1:1. Фактори XIIa і XIIIf перетворюють комплекс прекалікреїн-ВМКГ у комплекс калікреїн-ВМКГ, тоді як утворення калікреїну призводить до активації фактору XII за принципом зворотного зв'язку. Потім калікреїн розщеплює ВМКГ до БК – важливого медіатора у формуванні набряку. При САН 1 і 2 типу гіперпродукція БК зумовлена надмірною активацією контактної системи плазми крові. Карбоксипептидаза N/M відщиплює C-кінцевий пептид БК і генерує DABK. БК зв'язується з БК-рецептором B2 (B2R),

тоді як DABK зв'язується в основному з БК-рецептором B1 (B1R), а також із B2R на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до розширення судин, збільшення судинної проникності, а також до продукції вазодилаторів, у тому числі оксиду азоту і простагландину E2.

У пацієнтів із САН, особливо під час нападів, рівень БК може значуще збільшуватися не тільки локально в ділянці ураження, а й системно – в усій циркулюючій крові.

Було виявлено, що при COVID-19 S-білок на поверхні вірусу SARS-CoV-2 зв'язується з АПФ2 у легень аналогічно механізму SARS-CoV-1. Для того щоб підготувати ендотеліальні клітини для проникнення вірусу, SARS-CoV-1 взаємодіє з АПФ2 клітинної мембрани, зливається з нею, а потім проникає всередину клітини шляхом ендоцитозу. Транслокація АПФ2 з поверхні клітини до внутрішньоклітинного простору є частиною процесу, який називається «інтерналізація». Повідомлялося, що взаємодія між SARS-CoV-2 і АПФ2 збільшує активність металопептидазного домену 17 ADAM (ADAM17, стара назва – конвертуючий фермент ФНП-α – TACE), який може індукувати розщеплення АПФ2 і відщеплення

позаклітинного його домену. Таким чином, інфекція SARS-CoV і білок S на поверхні віріона знижують мембранну експресію АПФ2 за рахунок як інтерналізації, так і відщеплення АПФ2 від клітинної мембрани. АПФ2 є гомологом АПФ і бере участь у деградації DABK, розщеплюючи його на неактивні метаболіти. Частково завдяки вивільненню хемокінів, опосередкованих вісью DABK/B1R: CX-C-мотиву хемокіну 5, макрофагального запального білка-2 (MIP2), CX-C-мотиву хемокіну 1 і ФНП-α, АПФ2 грає значущу роль у розвитку легеневого запалення. Так, виснаження АПФ2 інфекцією SARS-CoV-2 перешкоджає інактивації DABK. Зв'язування DABK із B1R може спричинити швидку інфільтрацію нейтрофілами, підвищену капілярну проникність, що є ключовими особливостями гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS, ГРДС), і призводить до тяжкого ураження і запалення легень. Накопичення DABK може стати причиною деградації БК і більш тривалого

Продовження на стор. 14.

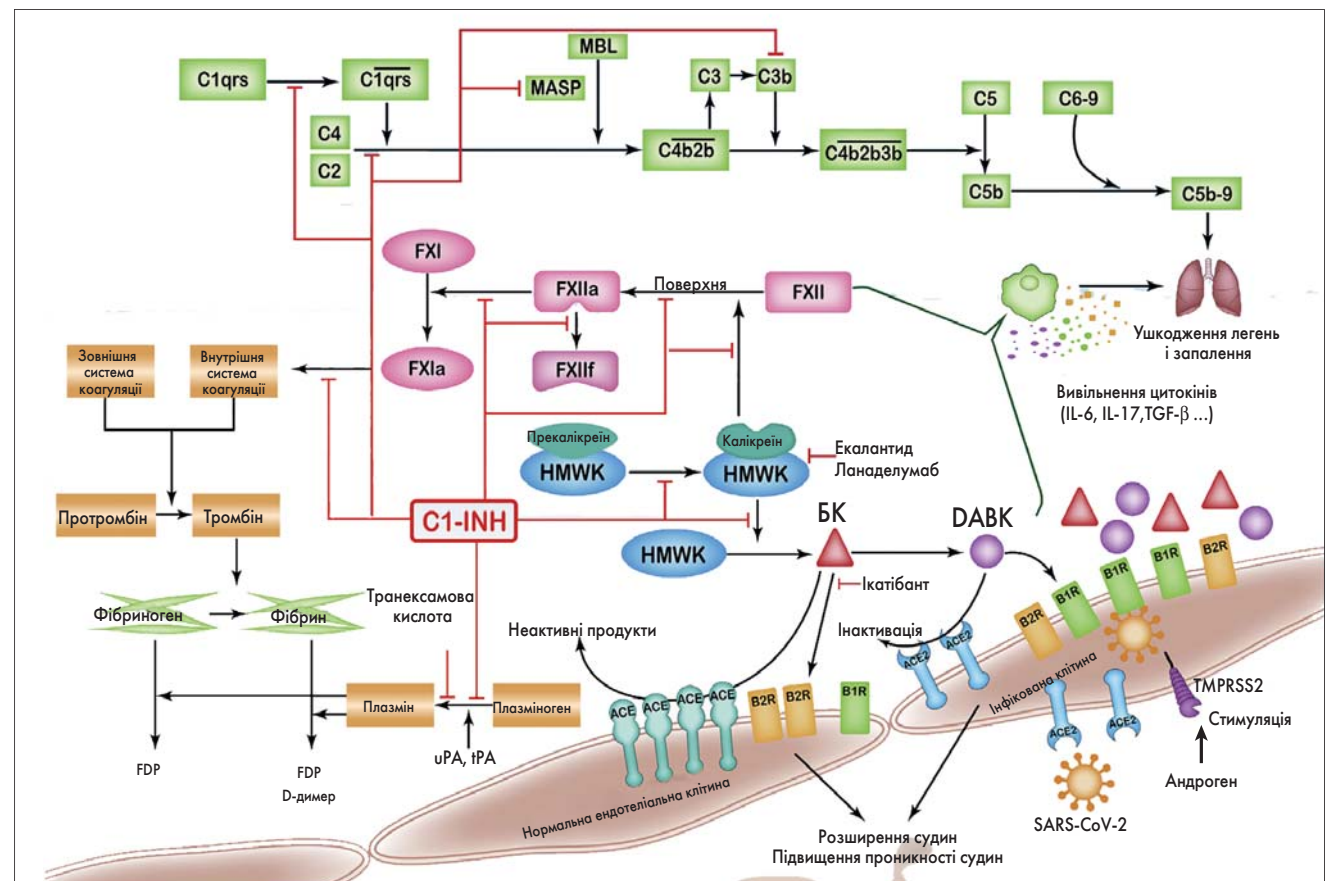


Рис. 1. Гіпотетична взаємодія у відомій патологічній системі САН і COVID-19

У разі САН типу 1 та 2 з дефіцитом або порушеною функцією C1-інгібітора (C1-INH) може відбуватися надмірна контактна активація протеолітичних білків плазми, зокрема фактору XII (FXII), прекалікреїну, калікреїну, високомолекулярного кініногену (HMWK), з утворенням надмірної кількості брадикініну (БК). Фактор XIIa (FXIIa), активована форма фактору XII, перетворює комплекс прекалікреїн-HMWK на калікреїн-HMWK, тоді як фрагмент фактору XII (FXIIIf) може слабо стимулювати це перетворення. Калікреїн розщеплює HMWK до БК і за механізмом зворотного зв'язку активує фактор XII. За допомогою карбоксипептидази N/M БК утворює des-Arg (9)-брадикінін (DABK). БК зв'язується з рецептором брадикініну B2 (B2R), а DABK – з рецепторами брадикініну B1 (B1R) і B2R на поверхні ендотеліальних клітин, сприяючи розширенню судин і збільшуючи їх проникність. Ділянки-мішені доступних терапевтичних підходів при САН, у тому числі заміщення C1-INH, екалантід, ланаделумаб та ікатібтан, позначені червоною лінією. При COVID-19, тяжкому гострому респіраторному синдрому, спричиненому коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), вірус потрапляє в клітину хазяїна за допомогою ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) на клітинній поверхні та зменшує його експресію. Оскільки ACE2 є ферментом, що розщеплює DABK, виснаження ACE-2 призводить до накопичення DABK і можливо БК за механізмом негативного зворотного зв'язку з деградацією БК, що опосередковує набряк легень і запалення. Надмірна активація контактних білків плазми при САН може поглиблювати пошкодження легень, опосередковане БК і DABK, при COVID-19. Ділянки-мішені доступних терапевтичних підходів при САН, у тому числі заміщення C1-INH, екалантід, ланаделумаб та ікатібтан, позначені червоною лінією, що може бути корисним при COVID-19. C1-INH відіграє інгібувальну роль у системі комплементу, пригнічуючи активацію C1qrs, розщеплення C4 і C2, C3b і асоційовану з манозозв'язувальним лектином (MBL) серинову протеазу (MASP). Без достатньої кількості чи функції C1-INH система комплементу може гіперактивуватись, що також спостерігалось при COVID-19, та поглиблює пошкодження легень. У пацієнтів із САН було виявлено підвищення рівня цитокінів Т-хелперів 17 (Th17), таких як інтерлейкін-6 (IL-6), IL-17, IL-21, трансформувальний фактор росту-β (TGF-β), тоді як при COVID-19 спостерігали посилене вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1b, IL-1ra, IL-7 та ін.) та збільшення кількості Th17. Попередньо існуючі цитокіни при САН можуть призвести до цитокінового шторму при COVID-19. IL-1b може посилювати експресію B1R на ендотеліальній поверхні та погіршувати опосередковане DABK запалення. При САН втрата інгібувальної функції C1-INH на фактор XII, фактор XII і плазміноген теоретично індукують підвищену коагуляцію та фібринолітичну активність, але справжній стан системи згортання в пацієнтів із САН не з'ясований. При COVID-19 спостерігали стан гіперкоагуляції, особливо у тяжких хворих. Чи може дефіцит C1-INH впливати на гематологічні реакції при COVID-19, треба додатково дослідити. (Для тлумачення вказівок щодо кольору в описанні до рисунка читачу пропонується ознайомитись з веб-версією цієї статті.)

Чи погіршує COVID-19 перебіг спадкового ангіоневротичного набряку?

Продовження. Початок на стор. 13.

Таблиця. Патолофізіологічні збіги між COVID-19 і САН		
Системи	COVID-19	САН
Контактна система	- У разі виснаження АПФ2 очікується збільшення БК і DABK. - Активізація контактної системи могла б зменшити пошкодження тканини за рахунок посилення судинної проникності та місцевого набряку легеневої тканини	- Активізація контактної системи є ключовою патофізіологічною зміною при САН. - Надмірний синтез БК і DABK і подальше посилення експресії B1R ведуть до підвищення проникності судинної стінки і судинного набряку
Система комплементу	- Нуклеокапсидні (N) білки SARS-CoV-2 зв'язуються з MASP-2, який є ключем до лектинового шляху активації комплементу. - Виявлено велике накопичення компонентів системи комплементу в зонах ураження легень і шкіри в пацієнтів із тяжкими формами COVID-19	- Нестача або нефункціональний C1-INH є фундаментальним дефектом у більшості пацієнтів із САН. - У разі нестачі C1-INH активуються класичний і лектиновий шляхи в системі комплементу
Коагуляційна і фібринолітична системи	Коагулопатія - часте явище в пацієнтів із COVID-19 у критичному стані, проявляється у вигляді підвищення рівня димеру та інших продуктів розкладання фібрину, симптомів ішемії та тромботичних явищ, аж до ДВЗ-синдрому	Підвищена коагуляція і фібринолітична активність були продемонстровані під час нападів і періодів ремісії САН
Цитокіни	Підвищена коагуляція і фібринолітична активність були продемонстровані під час нападів і періодів ремісії САН	- Концентрація деяких цитокінів, синтезованих T17 та іншими клітинами 17-го типу, значно вище під час нападу і ремісії САН, ніж у здорових людей. - IL-1 і ФНП-α здатні посилювати активацію комплексів пре-калікреїн-НМВК, що потенційно може ініціювати розвиток АН

зв'язування БК з B2R на поверхні ендотеліальних клітин. Зв'язування БК із B2R також призводить до підвищеної проникності судин і АН у тканини легень. Крім того, БК, гістамін і серотонін відомі як основні медіатори гострого запалення легень.

Імовірно, патофізіологічні зміни в пацієнтів із САН, зокрема надмірна продукція БК, і згодом — DABK, які супроводжуються підвищенням експресії B1R, можуть призвести до ще більшого пошкодження тканин, викликаного SARS-CoV-2, унаслідок збільшення судинної проникності й локального набряку легень через кінін-калікрейнову систему і, можливо, погіршують результат COVID-19. Тому дехто з дослідників припустив, що терапевтичні підходи, націлені на кінін-калікрейнову систему (антагоніст B2R — ікатібант, C1-INH і селективні інгібітори калікреїну плазми — екалантід, ланаделумаб), можуть бути корисними для профілактики ГРДС у пацієнтів із COVID-19. Аналогічним чином у китайських рекомендаціях експерти припускають, що ікатібант варто розглядати як варіант лікування пацієнтів із ГРДС або АН на тлі COVID-19. Ікатібант в якості селективного антагоніста B2R може змінювати активність БК. Препарат схвалений для лікування гострих нападів САН у США і в Європі. Також було продемонстровано, що ікатібант ефективний в терапії АН верхніх відділів травлення, індукованого інгібіторами АПФ, який опосередковується інгібуванням розпаду БК і подальшим його накопиченням. C1-INH є замісною терапією при САН і схвалений для використання в разі потреби або як профілактичний засіб.

Мультиінгібіторна функція C1-INH стосується не тільки контактної системи активації, але й системи комплементу, фібринолітичної та коагуляційної систем і може відігравати позитивну роль у веденні пацієнтів із COVID-19. Інгібітор плазмового калікреїну — екалантід і моноклональні антикалікрейнові антитіла — ланаделумаб, які діють через інгібування активності калікреїну і активацію каскадного утворення БК, також можна вважати перспективними стратегіями лікування хворих на COVID-19 із ГРДС або АН. Усі ці три препарати схвалено для лікування САН, вони мають добре вивчені профілі безпеки і побічних ефектів. Фармакологічне інгібування факторів згортання XIIa або FXI також демонструє багатобачуючі ефекти захисту проти синдрому системної запальної відповіді в дослідженнях на тваринах. При цьому воно має незначний вплив на гемостаз та імунітет господаря, вказуючи на те, що система контактної активації може слугувати потенційною терапевтичною мішенню в лікуванні пацієнтів із COVID-19.

Коагуляційна і фібринолітична системи при САН і COVID-19

Контактна система активації тісно взаємодіє з коагуляційною і фібринолітичною системами. У пацієнтів із САН підвищена коагуляційна і фібринолітична активність були продемонстровані як під час нападів, так і в періоди ремісії.

Стурбованість порушеннями гематологічної сфери в поєднанні з COVID-19 зростає. Відомо, що перша зміна з боку крові — це підвищення рівня D-димеру та інших продуктів розпаду фібрину за відсутності відкритих кровотеч, яке, імовірно, є результатом запальної реакції. Імунологічні та запальні реакції можуть призвести до подальшого наростання змін із боку крові, кульмінацією яких можуть стати ішемії та тромботичні події в пацієнтів у критичному стані. Рівень D-димеру >1 мг/мл у момент поступлення пацієнта

в стаціонар є потенційним фактором ризику несприятливих наслідків COVID-19. Підвищений рівень D-димеру — результат не тільки активації системи згортання, а й запальної реакції, пов'язаної з COVID-19. Тяжка інфекція внаслідок активації коагуляції та запальної реакції може призвести до дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому) в пацієнтів у критичному стані.

Варто дослідити, чи призводить підвищена коагуляція і фібринолітична активність у пацієнтів із САН до розвитку тяжких станів у разі інфікування SARS-CoV-2, а також чи будуть стратегії, спрямовані на гематологічну відповідь, мати сприятливий ефект у пацієнтів із САН і COVID-19.

Система комплементу на тлі САН і COVID-19

При інфікуванні COVID-19 спостерігалася активація системи комплементу. Нуклеокапсидні (N) білки SARS-CoV-2, SARS-CoV і коронавірусу Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) зв'язуються з MASP-2, який є ключем до лектинового шляху активації комплементу. У 5 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 у мікросудинній системі легень спостерігалися великі відкладення комплексу мембранної атаки C5b-9, білків C4d і MASP-2, а також вірусного білка S у шкірній мікросудинній мережі, що вказує на активацію лектинового шляху в системі комплементу. Активована система комплементу порушувала механізми коагуляції та опосередковано дифузну тромботичну мікроангіопатію як в легенях, так і в шкірі. У випробуваннях на мишах C3^{-/-} під час інфекції SARS-CoV спостерігалася менше респіраторної дисфункції, нейтрофільної інфільтрації в легеневій тканині, а також рівня IL-6 в кровотоці проти мишей дикого типу. Це дає можливість припустити, що активація комплементу призводить до патогенезу SARS-CoV. Усі ці дані в сукупності продемонстрували роль активації комплементу в патофізіології COVID-19 і заклали основу для нових потенційних методів лікування COVID-19, наприклад застосування сонцезахисних препаратів C3 та інших стратегій блокади цього метаболічного шляху.

Очікується, що в пацієнтів із C1-INH-асоційованим САН, інфікованих SARS-CoV-2, відсутність інгібування C1r, C1s і взаємодії із C3 посилює активацію комплементу. Що разом із втратою регуляції C1-INH локально в осередках позасудинного запалення, впливом дефіциту C1-INH на систему комплементу призведе до подальшого розвитку запального процесу, пошкодження капілярів і, в кінцевому підсумку, погіршення прогнозу захворювання.

Цитокіни і Т-хелпери 17 (Th17) у пацієнтів із САН і COVID-19

Підвищений прозапальний цитокіновий профіль дуже часто спостерігається в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, що вказує на потенційно важливу роль гіперергічного запального процесу в патофізіології COVID-19. Проти групи здорових добровольців у пацієнтів із COVID-19 зазначалися більш високі рівні: IL-1β, IL-1α, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10; основного фактору росту фібробластів; фактору, який стимулює колонізацію гранулоцитів (GCSF), GM-CSF; IFN-γ, IFN-γ-індукованого білка 10; хемоаттрактантного білка моноцитів; запального білка макрофагів (MIP) -1α, MIP-1β; тромбоцитарного фактору росту; ФНП-α і судинно-ендотеліального фактору росту. Дослідження COVID-19 виявили зростання Th17, які диференціюються з клітин Th0 шляхом стимуляції IL-6, TGF-β, IL-21 і IL-23. Було зазначено, що IL-6, який

є важливим «учасником» цитокінового шторму при COVID-19, значуще підвищується в пацієнтів із тяжкою формою захворювання, виступаючи в якості ключового учасника в гострій фазі запалення.

З огляду на всі ці дані, можна припустити, що попередній підвищений рівень цитокінів і Th17 при САН може призвести до цитокінового шторму в разі COVID-19, хоча необхідні додаткові дослідження.

Двонаправлена взаємодія між COVID-19 і САН

САН — це генетичне захворювання, зумовлене переважно мутаціями в гені SERPING1 і декількох інших генах, зокрема FXII, ANGPT1 і PLG. Однак клінічні прояви в пацієнтів із САН дуже різняться, навіть якщо вони є носіями тієї самої мутації. Відмінності в клініці включають вік дебюту САН, тяжкість набряку і частоту нападів. Також було зазначено, що не всі носії мутації SERPING1 мають рецидивуючі набряки.

Можливо, COVID-19 і САН утворюють якусь область взаємодії, в якій патофізіологічні механізми кожного захворювання посилюють один одного. Патолофізіологічні збіги між COVID-19 і САН представлені в таблиці. Триваюче виснаження АПФ2 інфекцією SARS-CoV-2 збільшує позаклітинні рівні DABK і БК через кінін-калікрейновий шлях, а також пошкодження й запалення в тканинах легень. Своєю чергою, пошкодження клітин і запалення активують вироблення B1R. Надмірне утворення БК і DABK, на додаток до активованої експресії B1R, про-вокує розвиток АН.

На щастя, у жодного зі 136 пацієнтів із САН, зареєстрованих у нашому Центрі САН, не був діагностований COVID-19. Сюди входять 6 пацієнтів із провінції Хубей, з них 3 — жителі міста Ухань. Сьогодні через брак препаратів для терапії САН в Китаї цим пацієнтам були призначені різні дози даназолу в якості довгострокового профілактичного лікування. Повсюдне використання даназолу (ослабленого андрогену) під час пандемії COVID-19 викликає занепокоєння. Поки невідомо, чи є більш несприятливі клінічні наслідки і більш висока смертність від COVID-19 у чоловіків проти жінок випадковістю або причинно-наслідковим зв'язком. Розглядається два ймовірних механізми. Перший заснований на доказах того, що ко-рецептор SARS-CoV-2 — TMPRSS2 — може регулюватися андрогеном у моделі клітинної лінії, похідною з легкого, хоча роль андрогену в фізіологічних умовах ще не вивчена. У пацієнтів із раком передміхурової залози андроген-деприваційна терапія може знизити рівень TMPRSS2 і частково захистити від SARS-CoV-2. Другий можливий механізм полягає в імуномодуючому ефекті андрогенів, який здатен пригнічувати противірусну імунну відповідь на SARS-CoV-2. Зважаючи на той факт, що даназол залишається основним лікуванням САН у багатьох країнах, де препарати першої лінії недоступні, потенційна посилююча дія цього андрогену на перебіг COVID-19 заслуговує на особливу увагу під час пандемії. Ми пропонуємо використовувати даназол з великою обережністю або навіть припинити його застосування в пацієнтів із САН у разі їх зараження COVID-19.

Висновки

Грунтуючися на нових знаннях про потенційну участь контактної системи активації, системи комплементу, системи згортання і фібринолітичної системи, а також деяких цитокінів та Th17-клітин при інфікуванні SARS-CoV-2, ми припускаємо, що САН може зіграти згубну роль у прогресуванні COVID-19. Ба більше, COVID-19 може погіршити наявний САН або спричинити його дебют у безсимптомних носіїв мутацій. Отже, пацієнтам із САН важливо вживати запобіжних заходів для зниження ймовірності зараження SARS-CoV-2. Пацієнти із САН, які вже інфіковані, можуть мати високий ризик розвитку тяжкої форми COVID-19 і загострення САН. Тому на час пандемії COVID-19 ми пропонуємо подвійний підхід:

- пацієнтам із САН важливо проводити довгострокову медикаментозну профілактику нападів;
- пацієнти із САН мають бути забезпечені лікуванням гострих нападів та, за можливості, мати ці ліки при собі.

З огляду на ймовірний негативний вплив даназолу на COVID-19, доцільно використовувати ліки, які заміщають C1-INH (Сінрайз®) або націлені на кінін-калікрейнову систему (перша лінія), зокрема ікатібант, екалантід, орланаделумаб у разі їх доступності. Терапевтичні стратегії, що їх використовують при САН, можуть бути застосовані у пацієнтів із COVID-19. Наприклад, препарати, які впливають на кінін-калікрейнову систему, здатні принести користь як при САН, так і при COVID-19, особливо в пацієнтів із ГРДС. Ми очікуємо подальших спостережень і експериментальних даних для перевірки цих взаємозв'язків.

Реферативний огляд статті Yingyang Xua et al.
Does hereditary angioedema make COVID-19 worse?
World Allergy Organization Journal (2020) 13:100454

Підготувала Ірина Чумак



Антибактеріальна терапія захворювань дихальних шляхів і вуха в умовах антибіотикорезистентності

14-15 листопада 2020 року в Києві відбувся III Міжнародний конгрес «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP». Через пандемію захід проводився в онлайн форматі, і це дало можливість широкому колу лікарів познайомитися зі світовими тенденціями, спрямованими на подолання антибіотикорезистентності (АБР). Варто зазначити, що конгрес проводився під час Всесвітнього тижня правильного застосування антибіотиків і об'єднав фахівців різних спеціальностей. У ході робочої програми заходу спікери розповіли про проблеми зниження ефективності антибіотиків (АБ) та необхідність пошуку нових методів боротьби з АБР.



Алгоритм призначення антибактеріальних засобів в оториноларингології став темою виступу завідувачки кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Юлії Валеріївни Десової.

— Питання призначення антибактеріальної терапії (АБТ) пацієнтам із захворюваннями верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і вуха в умовах АБР є надзвичайно актуальним. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), швидке зростання стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП) загрожує підірвати основи охорони здоров'я, закладені протягом останніх 50 років. ВООЗ визначила АБР однією з головних загроз людству. Припускають, що за умови збереження нинішніх тенденцій до 2050 року АБР призведе до смерті 10 млн осіб щороку. На сьогодні ж кожний рік 33 тис пацієнтів в Європі і 700 тис осіб в усьому світі помирають унаслідок інфекцій, викликаних бактеріями, стійкими до ліків.

Для боротьби з АБР МОЗ України планує затвердити новий порядок епідеміологічного нагляду та ведення обліку інфекційних захворювань, пов'язаних із наданням медичної допомоги.

Головною причиною розвитку АБР є нерациональне призначення АБП (особливо при вірусних інфекціях, «на всяк випадок»). Єдине показання до їх призначення — це наявність бактеріальної інфекції.

На жаль, пацієнти дуже часто не дотримуються рекомендацій лікаря, самостійно змінюють дозу препарату чи тривалість його прийому. До розвитку АБР також призводить безрецептурний продаж АБ, їх використання в сільському господарстві, велика кількість генериків із сумнівною ефективністю. Під час пандемії коронавірусної інфекції хворі самі собі «призначали» АБ, іноді навіть 2-3 препарати (без підстав до їх використання), що в майбутньому може спричинити величезні проблеми для системи охорони здоров'я.

Мікроорганізми здатні обмінюватися генами так званним горизонтальним шляхом. Цим же шляхом можуть передаватися і гени стійкості до лікарських засобів, що зумовлює виникнення АБР навіть тоді, коли людина жодних АБ не приймала. Встановлено, що кожен із нас є носієм майже 20 генів стійкості до медикаментів.

Гостра респіраторна інфекція (ГРІ) — це будь-яка гостра інфекційна хвороба верхніх або нижніх дихальних шляхів, що супроводжується виникненням респіраторного синдрому та загально-інтоксикаційних проявів різного ступеня вираженості. У більшості випадків збудником ГРІ є віруси, які за допомогою АБ не лікуються. Тим часом на інфекційні захворювання ВДШ припадає 47% від усіх призначень АБ. Це одна з найгостріших проблем не лише в Україні, але і в усьому світі.

Інфекції дихальних шляхів (ІДШ) залишаються найбільш поширеними на землі інфекційними захворюваннями. Їх збудниками можуть бути віруси, бактерії чи їх комбінації. Основними бактеріальними патогенами, які вражають верхні та нижні дихальні шляхи, є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* та стрептококи групи А.

До інфекційних захворювань ВДШ належать гострий риносинусит (ГРС), гострий середній отит, фарингіт, тонзиліт і ларингіт. До інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів (НДШ) — трахеїт, гострий бронхіт (ГБ) та пневмонія.

ГБ і ГРС — саме ті захворювання, для лікування яких призначають найбільшу кількість АБ, хоча основною причиною розвитку ГБ і ГРС є різні віруси.

Для ГРІ характерні наступні клінічні ознаки:

- наявність симптомів загальної інтоксикації різної інтенсивності;
- катаральні симптоми: дряпання чи біль у горлі, нежить, сухий кашель;
- помірна гіперемія піднебінних дужок, м'якого піднебіння, язичка, задньої стінки глотки з наявністю зернистості (унаслідок збільшення лімфатичних фолікулів);
- гіперемія слизової оболонки носових ходів;
- мигдалики переважно інтактні (за винятком аденовірусної інфекції);
- кон'юнктивіт (вираженість залежить від виду респіраторної інфекції);
- ознаки ураження декількох відділів ВДШ.

При болі в горлі, який супроводжується гіперемією задньої стінки глотки та мигдаликів (за відсутності гнійних нащарувань — ознаки тонзиліту), АБ не призначають. Наявність у носовій порожнині густих виділень, навіть зеленого кольору (за відсутності інших ознак приєднання бактеріальної інфекції), також не є показом до призначення АБП.

Лікарям усіх спеціальностей необхідно дотримуватися цього протоколу діагностики ГРС та використовувати анальгетики, інтраназальні та пероральні глюкокортикостероїди, сольові розчини для носа (ізотонічні чи гіпертонічні), рослинні препарати. Переважна більшість пацієнтів із риносинуситами потребують місцевої та симптоматичної терапії, без застосування АБ.

Антибіотики призначають емпірично пацієнтам, які відповідають критеріям діагностики бактеріального риносинуситу, та особам із тяжким перебігом хвороби.

Пацієнтів нерідко госпіталізують до стаціонару вже після використання ними 2-3 АБ. Часто в якості першої лінії терапії застосовують фторхінолони. Все це є неприпустимим, і наш обов'язок полягає в тому, щоб не тільки самим рационально використовувати ліки, але й роз'яснювати це пацієнтам.

Серед сучасних АБ, які застосовують у клінічній практиці, важлива роль належить цефалоспоринам. Підставами для цього є:

- Широкий спектр антибактеріальної дії.
- Низький ступінь резистентності мікроорганізмів до цих препаратів.
- Стійкість до β-лактамаз.
- Хороша переносимість.
- Низька частота побічних явищ.
- Висока клінічна та мікробіологічна ефективність.

Сьогодні прослідковується тенденція до частого призначення цефалоспоринів III покоління і невинновданого ігнорування препаратів II покоління, серед яких особливе місце посідає цефуроксим. Цей препарат стійкий до дії β-лактамаз, має оптимальний протимікробний спектр щодо грамположитивних і грамнегативних бактерій. Лікарською формою цефуроксиму для перорального прийому є цефуроксиму аксетил.

Цефуроксиму аксетил — це проліки, які надходять до гастроінтестинального тракту в неактивній формі, а там, шляхом гідролізу, перетворюються в активну речовину (цефуроксим).

Цефуроксим — препарат вибору в лікуванні ІДШ. Пероральний прийом цефуроксиму аксетилу в звичайних дозах забезпечує в тканинах і рідинах респіраторного тракту високі концентрації діючої речовини, які перевищують мінімальну інгібувальну концентрацію для більшості патогенів. Проникнення цефуроксиму в бронхіальний секрет є дозозалежним.

Варто знати про таке:

- Концентрація цефуроксиму в слизовій оболонці дихальних шляхів є ефективною проти *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

- Цефуроксим ефективний проти *Moraxella catarrhalis* — поширеного збудника гострого середнього отиту та синуситу в дітей.

- У пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту та виділенням слизового або гнійного мокротиння лікування цефуроксимом забезпечує швидке усунення симптомів, зазвичай вже на 2-й день терапії.

- Чотириденний курс лікування цефуроксимом аксетилом є високоефективним у терапії гострих бактеріальних інфекцій середнього вуха та придаткових пазух носа.

У США національні настанови з лікування гострих бактеріальних риносинуситів рекомендують використовувати цефуроксиму аксетил як препарат першої лінії. Згідно з канадськими рекомендаціями його призначають як препарат другої лінії тим пацієнтам, в яких 4-денний курс амоксициліну був неефективним. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США та Британське торкальне товариство (BTS) рекомендують цефуроксим для лікування позаликарняних пневмоній та інших ІДШ.

Застосування фторхінолонів та макролідів асоціюється з подовженням інтервалу QT, що становить особливу небезпеку для пацієнтів із хворобами серця. Цефуроксим не впливає на інтервал QT, тому його застосування є безпечним у пацієнтів кардіологічного профілю. Цефуроксим не метаболізується ферментами печінки CYP, а значить — мало взаємодіє з іншими препаратами.

Цефуроксим можна призначати вагітним у будь-якому триместрі (препарат належить до В категорії безпеки), а його застосування не чинить тератогенної чи будь-якої негативної дії на внутрішньоутробний розвиток дитини. У 2015 р. FDA включило цефуроксим до переліку препаратів, застосування яких є безпечним для лікування вагітних. FDA рекомендує також застосовувати цефуроксим вагітним по 250 мг кожні 12 год протягом 3-7 днів.

Отже, зробимо висновки:

- Цефуроксим стійкий до дії β-лактамаз, що пояснює його важливе значення на тлі зростання АБР.

- Сучасні національні та міжнародні настанови рекомендують застосовувати цефуроксим при інфекційних захворюваннях різної локалізації.

- Цефуроксим має хороший профіль безпеки, тому його можна використовувати в осіб похилого віку, у дітей та вагітних.

На фармацевтичному ринку України генериком цефуроксиму аксетилу є препарат Аксеф (NOBEL, Турція). Якість Аксефу доведена сертифікатом біоеквівалентності, який свідчить про відповідність препарату оригінальному цефуроксиму. Перевагою Аксефу є наявність таблетованої (по 500 мг) та парентеральної форми (750 мг), що дає можливість застосування ступеневої терапії (перехід із парентеральної на таблетовану форму після виписування пацієнта зі стаціонару для продовження амбулаторного лікування). Аксеф — це надійний та високоефективний лікарський засіб, який є препаратом вибору в більшості клінічних ситуацій.

Підготував **Валерій Палько**



Таблиця. Клінічні критерії діагностики захворювань				
Термін	Визначення	Симптоми/ознаки		Тривалість хвороби
Гострий риносинусит	Раптова поява ≥2 симптомів, один з яких належить до великих симптомів	Великі (основні) симптоми	Малі (додаткові) симптоми	До 4 тиж (12 тиж)
		Закладеність / закупорка / застій у носі	Біль та/або відчуття тиску в проекції ПНП	
Гострий риносинусит (у дітей)	Раптова поява ≥2 симптомів, один з яких належить до великих симптомів	Великі (основні) симптоми	Малі (додаткові) симптоми	До 4 тиж (12 тиж)
		Закладеність / закупорка / застій у носі	Біль та/або відчуття тиску в проекції ПНП	
		Виділення з носа (передне або заднє затікання)	Кашель	
Гострий вірусний риносинусит (у дорослих і дітей)	Гострий риносинусит тривалістю до 10 днів за умови відсутності погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання	Дивися гострий риносинусит		До 10 діб
Гострий поствірусний риносинусит (у дорослих і дітей)	Погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання або стійкість симптомів після 10-го дня від початку захворювання	Дивися гострий риносинусит		Від 5 днів до 12 тиж
Гострий бактеріальний риносинусит	Встановлюється за наявності щонайменше 3 із наступних симптомів та ознак	• Виділення з носа (переважно з одного боку) і водночас наявність слизових чи гнійних виділень у носовій порожнині (при риноскопії). • Виразений локальний біль. • Гарячка (>38 °C). • Двофазність захворювання (поява погіршення після першої, більш легкої, фази)		До 12 тиж

Примітка. ПНП — приносні пазухи.

Аксеф

цефуроксиму аксетил



Аксеф—бережно ставиться до мікрофлори кишечника, знижуючи ймовірність розвитку дисбіозу¹



• Технологія «проліки» знижує ризик розвитку дисбактеріозу кишечника і показує високий профіль безпеки¹

Коротка інформація для застосування препарату АКСЕФ: Склад. 1 таблетка містить цефуроксиму аксетилу, цефуроксиму 500 мг, форми, групи. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспоринові III покоління. Показання. Лікування інфекцій дихальних шляхів, ЛОР-органів, сечовидільної системи, шкіри та м'яких тканин. Побічні реакції: нейтропенія, еозинофілія, лейкопенія, рідкішні порушення шлунку, діарея, диспепсія, нудота та ін. Повна інформація, у тому числі і можливі побічні реакції, міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Р-с. № UA36767102 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Ліцензіар: 1. Henry DCI, Dublin A. J., Seftone GA, Allen J., Vitorovic S, Sava MM, Nefedov NP. 2. Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute bacterial sinusitis. 3. Висновок з медичного використання. Повна інформація про препарат та інструкції для медичного застосування, інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Представництво компанії Нобель в Україні: 04074, Київ, вул. Автомагістраль, 2. www.nobel.com.ua

СІРТУРО

бедаквілін

100 мг таблетки



Новий стандарт лікування мультирезистентного туберкульозу

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІРТУРО (SIRTURO)

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

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

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

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

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

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

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

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

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

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

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



K. Cohen, G. Maartens, Південно-Африканська Республіка

Оцінка безпеки бедаквіліну в лікуванні мультирезистентного туберкульозу

Мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) є величезною проблемою для багатьох національних систем охорони здоров'я, оскільки ця патологія важко піддається лікуванню та має високі показники смертності. Для боротьби з МР ТБ Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує приділяти особливу увагу лікуванню хворих, в яких вперше виявлений ТБ, забезпечити доступ населення до діагностики ТБ, ретельний контроль над інфекцією в лікувально-профілактичних закладах, а також належне використання рекомендованих препаратів другого ряду. Лікування МР ТБ тривале, а більшість препаратів хворі переносять погано, саме тому є нагальна потреба в нових протитуберкульозних засобах із новими механізмами дії.

Бедаквілін отримав прискорене схвалення в Європейському союзі та Сполучених Штатах Америки в 2012 році. На момент затвердження це був перший протитуберкульозний препарат нового класу за більш як 40 років. Бедаквілін є препаратом групи А (тобто має бути включений в усі схеми лікування) у рекомендованих ВООЗ 2019 схемах лікування тривалого МР ТБ (стійкого до рифампіцину та ізоніазиду).

Механізм дії бедаквіліну

Бедаквілін є бактерицидним засобом, ефективність якого залежить від концентрації. Бедаквілін широко розподіляється в тканинах і значною мірою (>99%) зв'язується з білками плазми. Препарат має дуже тривалий термін напіввиведення – приблизно 5 міс (Worley M.V., 2014).

Бактерицидна дія бедаквіліну зумовлена специфічним інгібуванням протонної помпи АТФ-синтази мікобактерій (аденозин 5'-трифосфат-синтази) – ферменту, що грає основну роль у процесі клітинного дихання *Mycobacterium tuberculosis*.

Основний шлях метаболізму препарату відбувається через ізофермент 3A4 цитохрому P450 (CYP), який каталізує N-деметилування з утворенням метаболіту M2. Період напіввиведення M2 подібний до вихідного препарату (Diascon A.H., 2012). M2 менш активний щодо мікобактерій, ніж вихідний препарат, але індукує фосфоліпідоз, не обов'язково токсичний, але пов'язаний з подовженням інтервалу QT (Svensson E.M., 2016).

Побічні реакції внаслідок прийому бедаквіліну можуть бути тривалими та/або виникати після припинення прийому препарату, що пояснюється тривалим періодом напіввиведення як початкового препарату, так і його метаболіту M2 (Pocalla A., 2012).

Докази ефективності бедаквіліну в лікуванні МР ТБ

Підставою для прискореної реєстрації бедаквіліну стали 2 дослідження фази 2b. Першим було рандомізоване клінічне дослідження (РКД) C208, яке мало 2 стадії. На першій 47 пацієнтів із МР ТБ були рандомізовані на 2 групи: 1-ша отримувала стандартне лікування МР ТБ та бедаквілін, а 2-га – стандартну терапію та плацебо. У результаті 48% учасників, яким додатково призначили бедаквілін, отримали негативний результат культурального дослідження мокротиння на 8-му тиж лікування проти 9% у групі плацебо (Diascon A.H., 2009). Після первинного підтвердження ефективності була розпочата друга стадія дослідження, в якій додаткових 160 учасників було рандомізовано для лікування бедаквіліном або плацебо в поєднанні зі стандартним лікуванням МР ТБ. Пацієнти отримували щодня 400 мг бедаквіліну протягом 2 тиж, а потім по 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів. На цій стадії дослідження бедаквілін так само скоротив середній час до отримання негативного результату посіву мокротиння (83 дні проти 124 днів) та покращив показники лікування за 120 тиж: 58% вилікуваних у групі бедаквіліну проти 32% у групі плацебо (p=0,003).

Друге дослідження фази 2 (C209) включало 233 учасники з МР ТБ або ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ, визначений як МР ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів та будь-якого з ін'єкційних препаратів другого ряду) або з пре-ШЛС-ТБ (визначений як МР ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів або будь-якого з ін'єкційних

препаратів другого ряду). Пацієнти отримували лікування бедаквіліном протягом 24 тиж разом зі стандартними схемами лікування МР ТБ та ШЛС-ТБ. Конверсія культури становила 72% через 120 тиж; 16 учасників померли (жодна з цих смертей не вважалася пов'язаною з бедаквіліном), а 20 (8,6%) припинили лікування (Рум А.С., 2016).

У великому ретроспективному дослідженні в Південно-Африканській Республіці взяли участь 19617 пацієнтів із ТБ, стійким до рифампіцину. З них 743 із 18542 (4%) хворих на МР ТБ та 273/1075 (25,4%) – на ШЛС-ТБ приймали бедаквілін. Препарат асоціювався з помітним зниженням випадків смерті від усіх причин: скореговані коефіцієнти небезпеки становили 0,35 (95% ДІ 0,28-0,46) для МР ТБ та 0,26 (95% ДІ 0,18-0,38) для ШЛС-ТБ (Schnippel K., 2018).

Профіль безпеки при лікуванні бедаквіліном

Лікування МР ТБ потребує комбінованої терапії протягом тривалого періоду часу. Препарати, які використовують у схемах лікування, пацієнти часто погано переносять, до того ж можуть розвинутися серйозні побічні реакції (Wu S., 2016). Результати безпеки лікування бедаквіліном, отримані з РКД, дуже обмежені, оскільки прискорена реєстрація відбувалася лише за даними досліджень фази 2. Усі учасники фази 2 клінічних випробувань бедаквіліну приймали разом із ним кілька препаратів стандартних схем лікування МР ТБ із перекриваючими профілями токсичності, що ускладнює оцінку безпеки бедаквіліну.

На стадії 1 фази 2b РКД частка пацієнтів, які завершили 8-тижневе дослідження, становила 87% в обох групах. Не було передчасних припинень лікування через побічні явища, пов'язані з лікуванням.

На стадії 2 РКД фази 2b (C208) загальна частота побічних ефектів, асоційованих із лікуванням, була однаковою між двома групами – бедаквіліну та плацебо (70 проти 69%). Шість (8%) пацієнтів, які отримували бедаквілін, і 2 (2%) учасники групи плацебо мали підвищені рівні аланінтрансамінази (АЛТ) III або IV ступеня. У 4 пацієнтів із групи бедаквіліну та 1 учасника з групи плацебо спостерігався підвищений рівень амілази III або IV ступеня (Diascon A.H., 2014).

Метаболіт M2 бедаквіліну подовжує інтервал QT, оскільки він інгібує hERG, серцевий калієвий канал (Pontali E., 2017). Інтервал QT потрібно корегувати на частоту серцевих скорочень (QTc); найчастіше використовувані формули – Базетт (QTcB) та Фрідеріція (QTcF) (Postema P.G., 2014). Якщо інтервал QT подовжується, може розвинутися поліморфна шлуночкова тахікардія, «torsades de pointes», яка може спричинити фібриляцію шлуночків, що, своєю чергою, призводить до раптової смерті (Pontali E., 2017).

Інтервал QT поступово збільшується до 24-го тиж після початку лікування бедаквіліном унаслідок повільного накопичення метаболіту M2 (Рум А.С., 2016). Проводиться робота над розробкою сполук із антимікобактеріальними властивостями, подібними до бедаквіліну, але зі зниженою схильністю до інгібування каналів hERG та подовження QT (Blaser A., 2019). Інші препарати, що їх застосовують у лікуванні МР ТБ, також подовжують QTc: клофазимін, деламанід, фторхінолони (моксифлоксацин більше, ніж левофлоксацин) та претоманід.

Під час розробки лікарського засобу була стурбованість щодо впливу бедаквіліну на інтервал QT, особливо з огляду на інші препарати, які часто входять до схем лікування резистентного ТБ і які подовжують QT. На етапі 1 дослідження C208 в обох групах спостерігалось збільшення середнього QTcF, що було описано як «більш виражене» в групі бедаквіліну; жоден інтервал QTcF не перевищував 500 мс (Diascon A.H., 2009). На 24-му тиж на стадії 2 C208 середнє збільшення QTcF становило 15,4 мс при застосуванні бедаквіліну проти 3,3 мс у групі плацебо. Під час дослідження не було діагностовано клінічно значущих порушень ритму (Diascon A.H., 2014).

У південноафриканському дослідженні взяли участь пацієнти з ШЛС-ТБ, які отримували лікування бедаквіліном (n=68). У групі бедаквіліну смертність була значно нижчою: 15 проти 34% (Olayanju O., 2018).

У Німеччині в ході ретроспективного огляду 30 пацієнтів отримували бедаквілін на тлі МР ТБ в період між 2011 та 2016 роками. Не було виявлено ані серйозних побічних явищ, ані серцевих аритмій та смертей (Olaru I.D., 2017).

У корейському дослідженні 39 пацієнтам був призначений бедаквілін, 11 – бедаквілін і деламанід. Медіана збільшення QTcF від вихідного рівня становила 19 мс у тих, хто отримував лише бедаквілін, і 35 мс – в учасників, яким було призначено бедаквілін та деламанід. 26 (67%) пацієнтів, які отримували бедаквілін, і 9 (82%), які приймали обидва препарати, мали значуще подовження QTcF, яке визначали як абсолютне значення >450 мс у чоловіків або >470 мс у жінок або як збільшення >60 мс від базового рівня (Kim C.T., 2018).

Є дуже мало даних про безпечність лікування бедаквіліном у дітей. У багатоцентровій когорті спостережень із 27 дітей та підлітків, які отримували бедаквілін для лікування МР ТБ, середній вік становив 16 років (діапазон 10-17 років), у 4 пацієнтів QTcF >60 мс перевищував вихідний рівень, а в 1 учасника QtcF >500 мс (Achar J., 2017).

Висновок

Бедаквілін, завдяки новому механізму дії та ефективності, є ключовим доповненням до арсеналу препаратів для лікування МР ТБ. Препарат пришвидшує отримання негативних результатів посіву мокротиння, що сприяє зменшенню поширення ТБ та ефективності лікування. Згідно з результатами РКД (C208) прийом бедаквіліну значно знижує смертність при МР ТБ. Саме ці результати стали основою рекомендацій ВООЗ включати бедаквілін в усі тривалі схеми лікування МР ТБ, незважаючи на відсутність даних досліджень фази 3, які розпочалися лише нещодавно. Сьогодні бедаквілін успішно впроваджується для терапії МР ТБ у рутинну клінічну практику.

Реферативний огляд: Karen Cohen & Gary Maartens (2019): A safety evaluation of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis, Expert Opinion on Drug Safety, DOI: 10.1080/14740338.2019.1648429

Підготувала Анастасія Романова

CP-202071

Пандемія Covid-19 зробила 2020 рік знаковим для всього світу та свого роду викликом для світової медичної спільноти. Covid-19 не лише переформатував наше життя, перевівши багато його аспектів у режим онлайн, але й зумовив створення цілої низки рекомендацій щодо ведення пацієнтів із різноманітними хронічними захворюваннями в сучасних епідеміологічних умовах.

Практичні аспекти ведення пацієнтів з алергічним ринітом під час пандемії COVID-19: специфічна імунотерапія та вибір оптимального антигістамінного препарату



Ігнаціо Дж. Ансотеґі

11-12 вересня 2020 року, за підтримки Асоціації алергологів України, у рамках проекту «Життя без алергії», відбулася науково-практична конференція МОЗ України «Сучасна світова практика ведення пацієнтів з алергічними захворюваннями в період COVID-19». На початку заходу з вступним словом до присутніх звернувся президент Світової алергологічної організації (WAO) Ігнаціо Дж. Ансотеґі (Іспанія). Із доповідями щодо особливостей ведення пацієнтів в умовах COVID-19 виступили провідні вітчизняні та зарубіжні експерти з Німеччини, Болгарії та Великої Британії.

Неабияку зацікавленість слухачів викликав виступ заступника голови Інституту медичної статистики та обчислювальної біології (IMSB) медичного факультету Кельнського університету, голови цільової групи Європейського ринологічного товариства (ERS) ISCOANA, члена керівного комітету Німецької академії оториноларингології з розробки рекомендацій з риносинуситу і раптової глухоти, голови ЛОР-відділення Європейської академії алергії, доктора медичних наук, професора Ральфа Месгеса (Німеччина). Темою доповіді став алергічний риніт під час COVID-19.



Ральф Месгес

Сьогодні, на етапі другої хвилі пандемії COVID-19, на прийом часто приходять пацієнти із симптомами алергічного риніту (АР), які вважають, що в них коронавірусна хвороба. Але між цими двома захворюваннями є чіткі відмінності (AAAAI, 2020).

Основні відмінності між алергічними захворюваннями та COVID-19 Клінічні прояви

Алергічними симптомами зазвичай є закладеність носа, нежить, чхання, свербіж і сльозотеча. Алергічна астма може проявлятися кашлем, епізодами візину та задишкою. Шкірні прояви включають сухість та свербіж. Деякі пацієнти скаржаться на головні болі та втоми (AAAAI, 2020).

Що ж до COVID-19, то він за перебігом більше нагадує грип чи гостре респіраторне захворювання. Типовими симптомами є лихоманка (90%), сухий кашель (68%), втоми, виділення мокротиння (33%), задишка (19%), біль у горлі (14%), міалгія та, рідко, діарея. Згідно з інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), закладеність носа спостерігається в 5%, а ін'єкція кон'юнктиви – лише в 0,8% підтверджених випадків COVID-19. SARS-CoV-2 може спричинити легкий фолікулярний кон'юнктивіт і, ймовірно, передається через аерозольний контакт із кон'юнктивою. Припускають, що втрата смаку або нюху може бути важливим раннім симптомом захворювання і поводом для проведення тестування на COVID-19. Додаткові шкірні симптоми, такі як ураження стоп і пальців на ногах, що нагадують «озноб», цілком можуть бути проявом захворювання (AAAAI, 2020).

Демографічні дані

Алергічні захворювання (АЗ), зокрема АР, на відміну від COVID-19 частіше

виникають у дітей і молодих людей. Водночас COVID-19 у дітей спостерігається рідко та протікає доволі легко. Але в небагатьох осіб віком до 19 років розвивається тяжкий (2,5%) або загрозливий для життя перебіг (0,2%).

У загальній популяції 80% випадків COVID-19 характеризуються легким та помірним перебігом, у тому числі підтип як без пневмонії, так і з пневмонією. Частота тяжких випадків становить 13,8%, а життєво небезпечні стани, зокрема дихальна недостатність (ДН), септичний шок та/або органна/поліорганна недостатність, розвиваються в 6,1% пацієнтів. Частка пацієнтів зі справді безсимптомним перебігом невідома.

Загалом рівень смертності при зараженні SARS-CoV-2 в пацієнтів віком до 60 років становить менше 1%, від 60 до 69 – 3,5%, від 70 до 79 – 8% і старше 80 років – 15%. Ці показники напряду залежать від наявності супутніх захворювань та доступності медичної допомоги (AAAAI 2020).

Основою профілактики зараження SARS-CoV-2 є мінімізація контакту з вірусом. Для цього пацієнтам треба обов'язково використовувати засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) та обмежити відвідування закладів охорони здоров'я. Оцінку контролю симптомів захворювання проводять, використовуючи сучасні цифрові методи, одним з яких є мобільний додаток MACVIA-LR. Його зручний інтерфейс дає пацієнтам можливість швидко описувати та відслідковувати зміни в симптоматиці АР, а лікарю – оцінювати перебіг та корегувати лікування. На жаль, згаданий додаток поки недоступний українською і російською мовами, тому його можна замінити телефонним дзвінком або відеоконсультацією (AAAAI 2020).

Міжнародні заїглайни з ведення пацієнтів з АР в умовах пандемії COVID-19

Рекомендації щодо ведення пацієнтів з та без COVID-19 в умовах пандемії викладені в кількох міжнародних настановах, основними з яких є:

1. Позиційний документ Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) та робочої групи ініціативи ARIA (Алергічний риніт і його вплив на бронхіальну астму) «Практичні міркування щодо організації алергологічної клініки» (Pfaar O. et al., 2020).

2. Позиційний документ німецької робочої групи ARIA у співпраці з австрійською та швейцарською робочими групами ARIA, Німецьким товариством прикладної алергології (AEDA), Німецьким товариством алергології та клінічної імунології (DGAKI), Товариством дитячої алергології (GPA) у співпраці з ініціативною групою (AG) з клінічної імунології, алергології та екологічної медицини Німецького товариства оториноларингології та хірургії голови та шиї (DGHNO-KHC) та Європейською академією алергії та клінічної імунології (EAACI) «Алерген-специфічна імунотерапія при пандемії COVID-19» (Klimek L. et al., 2020).

Основні практичні моменти, з якими стикається практикуючий лікар в умовах пандемії, стосуються специфічної імунотерапії (CIT) та фармакотерапії АР.

Специфічна імунотерапія

Як при CIT, так і при COVID-19 в організмі виникає низка імунологічних феноменів, відображених у таблиці (Klimek L. et al., 2020).

Імунологічні зміни при CIT та COVID-19 у деяких моментах є взаємовиключними, тому при інфікуванні SARS-CoV-2 немає сенсу продовжувати імунотерапію. Згідно з позиційними документами EAACI/ARIA

та «Алерген-специфічна імунотерапія при пандемії COVID-19»:

- Пацієнтам з АР та підозрою на або інфікування SARS-CoV-2 (позитивна ПЛР або IgM) необхідно відмінити сублінгвальну та підшкірну CIT до клінічного видужання (Pfaar O. et al., 2020; Klimek L. et al., 2020).

- Пацієнтам з АР без підозри на інфікування SARS-CoV-2 та необтяженим епідеміологічним анамнезом варто продовжити сублінгвальну чи підшкірну CIT. Необхідно забезпечити пацієнта достатньою кількістю таблеток для сублінгвальної CIT, щонайменше на 14 днів карантину (Pfaar O. et al., 2020; Klimek L. et al., 2020).

Фармакотерапія

Незважаючи на те що CIT – це єдина високоефективна етіологічна терапія АР, її отримує невеликий відсоток хворих. Крім того, для пацієнтів з АР та супутнім COVID-19 треба розглянути інші терапевтичні опції.

Відповідно до позиційного документу EAACI/ARIA, незалежно від того, чи заражений хворий на АР SARS-CoV-2 чи ні, йому рекомендується продовжувати лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами та антигістамінними препаратами (АГП) II покоління (Pfaar O. et al., 2020).

P. Matricardi та співавт. виконали метааналіз мультицентрових рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, в якому порівнювали ефективність CIT та фармакотерапії, зокрема АГП II покоління, у зменшенні симптомів АР (Matricardi P.M. et al., 2011).

Оцінку проводили за Сумарним показником тяжкості назальних симптомів (TNSS), Шкалою загальної оцінки симптомів (TSS) або й за тим, і за іншою протягом першого сезону пилкування після початку лікування. Ефективність визначали як

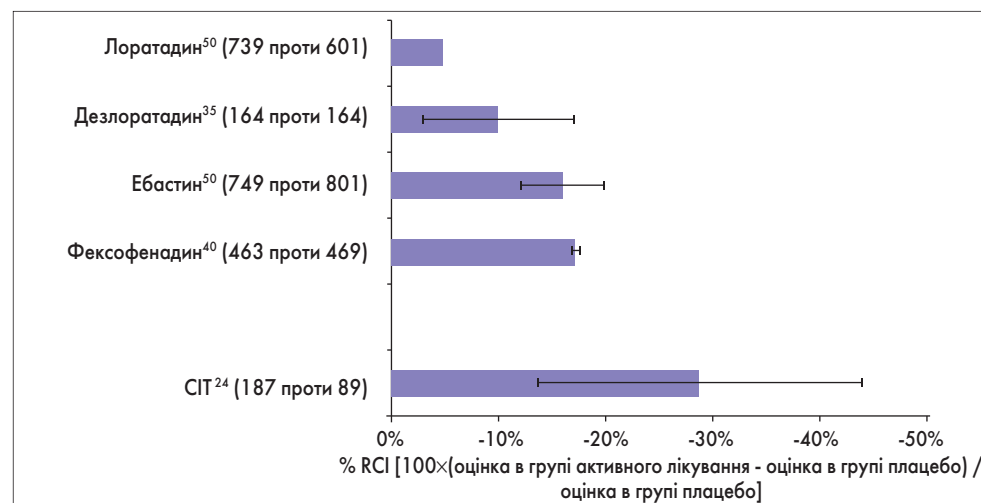


Рис. 1. Порівняна ефективність CIT та АГП II покоління в зменшенні симптомів АР (Matricardi P.M. et al., 2011)

Таблиця. Порівняння імунологічних феноменів, які виникають при проведенні CIT та при COVID-19 (Klimek L. et al., 2020)		
Імунологічні зміни	CIT	COVID-19
Т-клітинна відповідь	Пригнічення Т-хелперів 2 типу, індукція регуляторних Т-клітин та Т-хелперів 1 типу. Загальна кількість лімфоцитів у периферичній крові не знижується	У тяжких випадках лімфопенія
CD8+ Т-клітини	Значущі зміни відсутні	Тяжка лімфопенія через зниження CD8+ Т-клітин
Відповідь Т-хелперів 1 та 2 типу (Th1-Th2)	Зниження рівня алерген-специфічних Т-хелперів 2 типу в циркулюючій крові та уражених органах (наприклад, слизовій носа)	При тяжкому перебігу спостерігається агресивна системна відповідь із цитокіновим штормом
Еозинофіли	Зниження рівня еозинофілів та еозин-специфічних медіаторів у слизовій носа	Системне зниження в більш як половині пацієнтів
Рівень специфічних антитіл	На пізніх етапах спостерігається зниження алерген-специфічних IgE, з раннім зниженням специфічних IgG4	У гострій фазі спостерігається зростання титру вірус-специфічних IgM, за якими слідує підвищення вірус-специфічних IgG протягом та після реконвалесценції (сероконверсія)

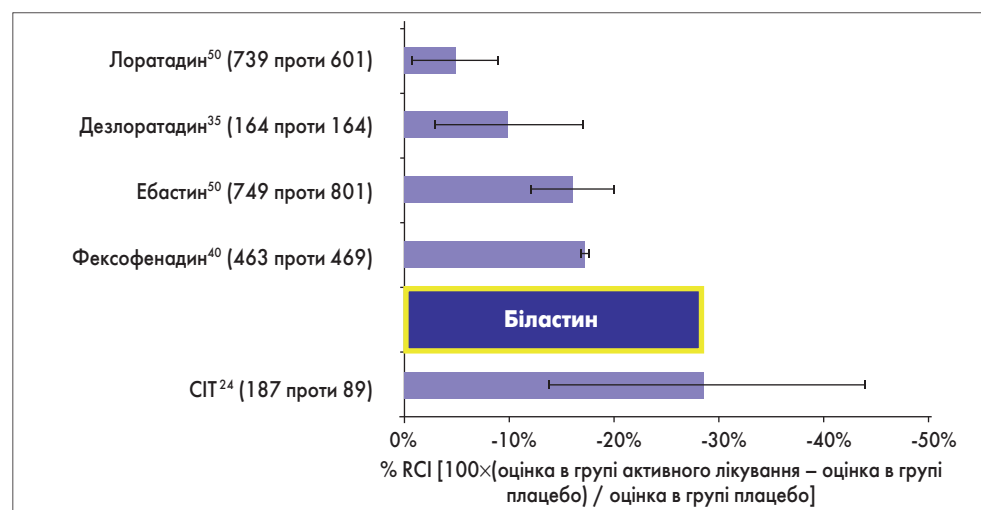


Рис. 2. Порівняна ефективність СІТ та АГП II покоління в зменшенні симптомів АР з екстраполяванням даних, отриманих у дослідженні K. Okubo та співавт. (Matricardi P.M. et al., 2011; Okubo K. et al., 2017)

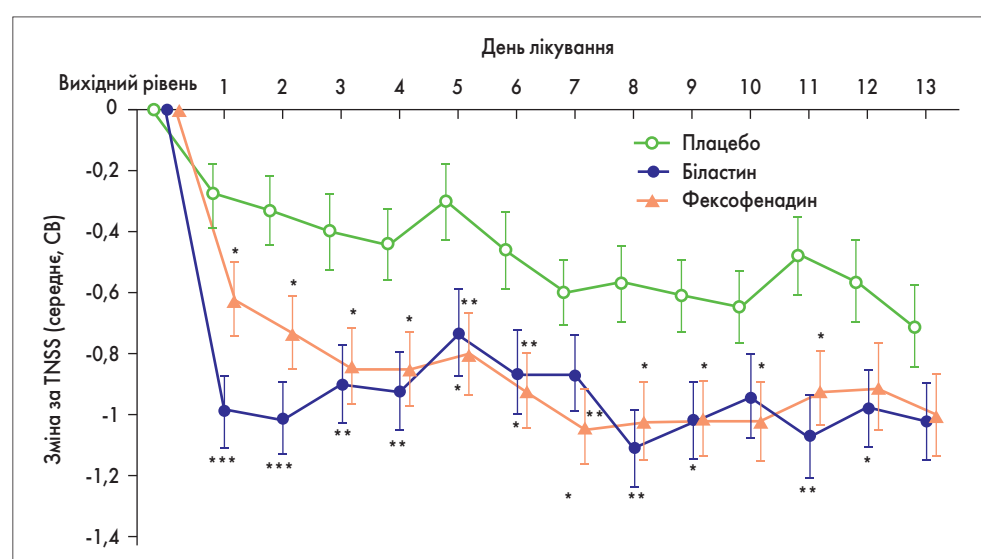


Рис. 3. Щоденна зміна TNSS від вихідного рівня протягом періоду лікування для біластину, фексофенадину та плацебо (Okubo K. et al., 2017)

відсоток зменшення оцінки згідно з даними TSS та TNSS, що були отримані при активному лікуванні, у порівнянні з плацебо (відносний клінічний вплив [RCI]), та стандартизовану середню різницю (SMD) у групах лікування проти плацебо.

Зменшення симптомів було більш вираженим у пацієнтів, які отримували СІТ (рис. 1).

Однак у цьому дослідженні не було даних з ефективності новітнього АГП II покоління біластину. Kimihiro Okubo та співавт. (2017) провели багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження III фази з вивчення ефективності й безпеки біластину в японських пацієнтів із цілорічним АР (ЦАР).

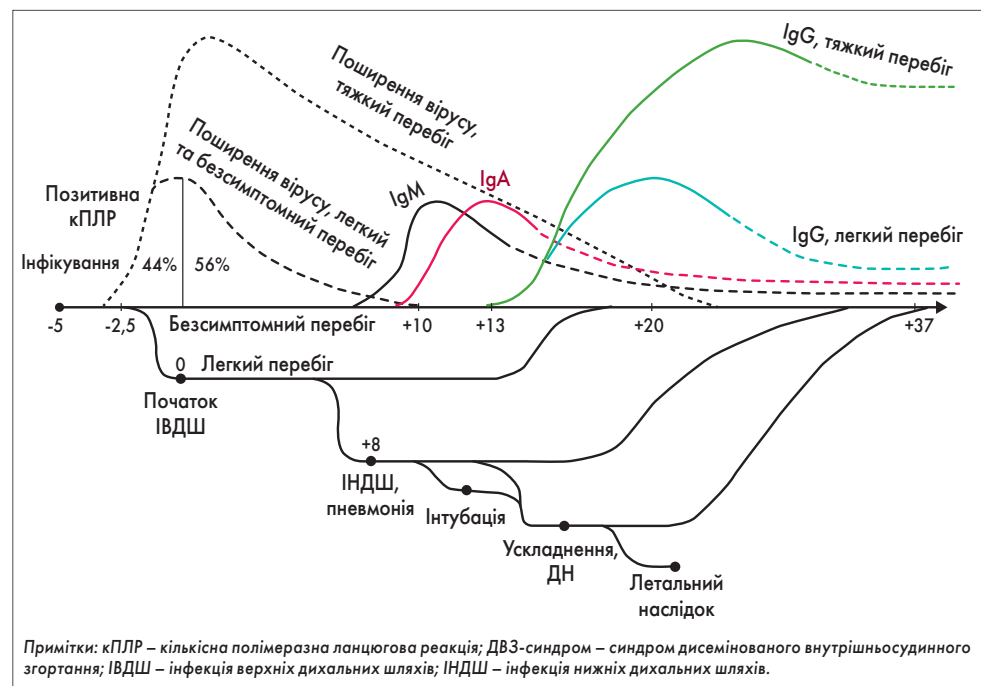
Випадковим чином 765 пацієнтів було розподілено на 3 групи, кожна з яких протягом 2 тиж отримувала біластин (20 мг 1 раз на день), фексофенадин (60 мг двічі на день) або плацебо (256, 254 та 255 пацієнтів відповідно). Усі пацієнти щодня

описували в щоденнику свої назальні та очні симптоми. Первинною кінцевою точкою була середня зміна TNSS від вихідного рівня на 2-му тиж лікування (10-13 днів). Значно меншою вона була в групі біластину (-0,98), якщо порівняти з плацебо (-0,63; $p=0,023$). Досліджувані препарати переносилися добре.

Якщо екстраполювати отримані в японському дослідженні результати на мета-аналіз P. Matricardi та співавт., ми побачимо показники ефективності, зображені на рисунку 2 (Matricardi P.M. et al., 2011; Okubo K. et al., 2017).

Таким чином, призначення біластину пацієнтам з АР дає можливість досягнути ефективності, порівняної із СІТ. Це особливо важливо для хворих, яким СІТ доводиться зупинити через зараження SARS-CoV-2.

Ще однією перевагою біластину (Ніксар) є швидкість настання дії. Середня зміна TNSS від вихідного рівня була достовірно нижчою в групі біластину (-0,99), ніж



Примітки: кПЛР – кількісна полімеразна ланцюгова реакція; ДВЗ-синдром – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання; ІВДШ – інфекція верхніх дихальних шляхів; ІНДШ – інфекція нижніх дихальних шляхів.

Рис. 4. Різні варіанти клінічного перебігу COVID-19 та траєкторії адаптивної імунної відповіді й поширення вірусу (Matricardi P.M. et al., 2020)

у групі плацебо (-0,28; $p<0,001$) або фексофенадину (-0,62; $p=0,032$) уже в 1-й день лікування (рис. 3) (Okubo K. et al., 2017).

Отже, біластин (Ніксар) забезпечує ефективний контроль над симптомами АР уже в 1-й день прийому, що зберігається протягом усього періоду лікування.

Для оцінки профілю безпеки біластину (Ніксар) у пацієнтів із COVID-19 необхідно зрозуміти патогенетичні зміни, які супроводжують і визначають перебіг та зумовлюють розвиток ускладнень (рис. 4).

Від моменту інфікування SARS-CoV-2 і до появи перших симптомів пацієнт може безсимптомно виділяти вірус у навколишнє середовище протягом 5 днів. При появі симптомів більш як у 80% інфікованих перебіг захворювання вважається легким або помірним. Це зумовлено наявністю вродженого природного механізму імунного захисту, представленого IgM, IgA та манозов'язувальним лектином (МЗЛ) у слизовій респіраторного тракту. При зниженні напруженості вродженого імунітету перебіг захворювання більш тяжкий, а якщо зниження імунітету поєднується з високим рівнем вірусного навантаження, COVID-19 може ускладнюватися ДН та іншими станами, які в кінцевому рахунку призведуть до смерті.

У нормі в осіб зі збереженим природним імунітетом і помірним вірусним навантаженням через 2 тиж після маніфестації захворювання можна виявити невелике підвищення IgG. Цікаво те, що в пацієнтів із тяжким перебігом рівень IgG буде дуже високим.

Імунологічні зміни, які супроводжують інфікування SARS-CoV-2, описані в першій цілісній імунологічній моделі COVID-19, створеній P. Matricardi та співавт. (2020).

Кількісний баланс між вродженим імунітетом (природні антитіла IgM та IgA, МЗЛ) та кумулятивною експозиційною дозою SARS-CoV-2 є вирішальним фактором, який визначає швидкість проникнення вірусу в нижні дихальні шляхи та альвеоли. Якщо це відбувається до формування адаптаційної імунної відповіді, SARS-CoV-2 швидко розмножується й викликає тяжку пневмонію.

Ще одним фактором, який підвищує кумулятивну експозиційну дозу SARS-CoV-2, окрім відсутності або неправильного використання ЗІЗ, є дихання ротом. При інтенсивних заняттях спортом люди зазвичай починають дихати через рот. У слизовій рота відсутні фактори природного захисту (IgM та IgA, МЗЛ), здатні зв'язувати частину вірусних часток. Якщо під час інкубаційного періоду та на ранніх стадіях захворювання спортсмен дихає ротом, він вдихає не лише гетерологічні (тобто від інших інфікованих спортсменів), але й власні вірусні частинки, що містяться у видихуваному повітрі. У результаті SARS-CoV-2 повторно вдихається та проникає в нижні дихальні шляхи та альвеоли (гіпотеза вірусної аутоінгаляції). Це явище спричинює ранню тяжку пневмонію в молодих здорових людей, які не мають супутньої патології.

Якщо вірус вже досяг альвеол і відбулася його масивна реплікація, ускладнення можуть виникнути при виробленні високоафінних антитіл. Хоча антитіла можуть обмежувати інвазивну здатність вірусу, ненейтралізуючі антитіла також підсилюють інфекцію, активуючи систему комплементу, систему коагуляції та викликаючи цитокіновий шторм, спричинений ІЛ-6, що призводить до ускладнень.

Ускладнення COVID-19 пов'язані з підвищеним ризиком тромбозу та проявляються тромбоемболією легеневої артерії, міокардитом та нефропатією. Безпечність біластину при всіх цих ускладненнях пояснюється його фармакологічними властивостями та фармакокінетичним профілем.

Такі АГП II покоління, як лоратадин та дезлоратадин, метаболізуються печінкою. Це може впливати на систему

коагуляції, і без того спровоковану інфекцією SARS-CoV-2. Для біластину цей ризик не характерний, оскільки препарат не метаболізується в печінці.

Навіть якщо в пацієнта з COVID-19 є ниркова недостатність, йому можна призначити біластин, не хвилюючися про профіль безпеки. Біластин не метаболізується, а виводиться в незмінному вигляді з калом (67%) та із сечею (33%). Якщо нирки не працюють через COVID-19, вмикається механізм шунтування, і виведення препарату більшою мірою забезпечує печінка (Jauregizar N. et al., 2009).

Кардіоваскулярна безпека біластину оцінювалася в дослідженні B. Tyl та співавт. Було показано, що біластин не індукував подовження інтервалу QT, навіть у дозі, яка перевищувала терапевтичну вп'ятеро (Tyl B. et al.). Таким чином, біластин безпечний для застосування в пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями, пов'язаними з COVID-19.

Представники ініціативної групи ARIA створили чек-лист з оцінки фармакологічних властивостей, фармакокінетики, ефективності та побічних реакцій усіх пероральних АГП II покоління. Саме біластин (Ніксар) відповідає всім необхідним вимогам, представленим у цьому документі.

Це означає, що є всі підстави вважати біластин препаратом вибору, який може безпечно та ефективно використовуватися пацієнтами з АЗ як без COVID-19, так і інфікованим SARS-CoV-2. Дозу препарату не потрібно корегувати пацієнтам похилого віку та хворим із порушеною функцією нирок або печінки, а зручний режим прийому (1 таблетка 1 раз на добу) забезпечує високу прихильність до лікування. Це напряму впливає на ступінь контролю над симптомами захворювання, а отже – мінімізує кількість відвідувань сімейного лікаря, що зменшує ризик інфікування SARS-CoV-2.

Література

1. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. An Update on COVID-19 for the Practicing Allergist/immunologist, 2020. https://education.aaaai.org/resources-for-a-i-clinicians/Update-for-AI_COVID-19
2. Pfaar O. et al. (2020). COVID-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic – an EAACI/ARIA Position Paper. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/all.14453>
3. Klimek L. et al. (2020). Allergen immunotherapy in the current COVID-19 pandemic: A position paper of AeDA, ARIA, EAACI, DGAKI and GPA: Position paper of the German ARIA GroupA in cooperation with the Austrian ARIA GroupB, the Swiss ARIA GroupC, German Society for Applied Allergy (AEDA)D, German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI)E, Society for Pediatric Allergy (GPA)F in cooperation with AG Clinical Immunology, Allergy and Environmental Medicine of the DGHNO-KHC and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) H. *Allergologie select*, 4, 44-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7304289/>
4. Klimek, Ludger et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* vol. 75,7 (2020): 1546-1554. doi:10.1111/all.14336. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264744/>
5. Matricardi P.M., Kuna P., Panetta V., Wahn U., Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):791-799.e6. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(11\)00662-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00662-2/fulltext)
6. Okubo K., Gotoh M., Asako M., Nomura Y., Togawa M. et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergol Int*. 2017 Jan;66(1):97-105. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893016300855?via%3Dihub>
7. Matricardi P. M. et al. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* vol. 31,5 (2020): 454-470. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.13271>
8. Jauregizar N., de la Fuente L., Lucero M.L. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(8):543-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19705924/>
9. Tyl B., Kabbaj M., Azzam S., Sologuren A. et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J Clin Pharmacol*. 2012 Jun;52(6):893-903. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642470/>

Підготувала Ганна Кирпач

Сучасні тенденції в лікуванні алергічних захворювань

27-28 листопада 2020 року відбулася, як останнім часом майже всі такого роду заходи – у форматі онлайн, науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні світові тенденції лікування алергії».
У своїх доповідях спікери висвітлювали не тільки актуальні питання алергології, але й їх зв'язок із COVID-19, зокрема – алгоритми ведення пацієнтів з алергічними захворюваннями (АЗ) в умовах пандемії.

Із доповіддю «Результати аналізу історій хвороб пацієнтів із COVID-19: місце бронхіальної астми та іншої алергічної патології серед супутніх захворювань» виступила віце-президент Асоціації алергологів України, професор кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Лілія Іванівна Романюк.



— Раніше припускали, що бронхіальна астма (БА) та інші АЗ можуть бути причинами важкого перебігу COVID-19, але пізніше цю гіпотезу було спростовано. Опубліковані Zhang і співавт. результати огляду продемонстрували, що серед 140 випадків COVID-19 в Ухані (з них 58 тяжких) не було жодного хворого з atopічними захворюваннями, а серед 290 пацієнтів із діагнозом COVID-19, підтвердженим за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), був лише один хворий на БА [1].

Метою нашого дослідження стала оцінка частоти БА та інших АЗ як супутніх у пацієнтів із COVID-19 різного ступеня тяжкості.

Автори вивчили 270 історій хвороб стаціонарних пацієнтів із COVID-19 у КНП «Київська міська клінічна лікарня (КМКЛ) № 8» за 10 місяців 2020 року. За цей період було проліковано 1288 осіб, з яких 93 людини померли (72 – у відділенні інтенсивної терапії).

Були проаналізовані історії хвороб 200 пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19, які лікувалися в стаціонарних відділеннях КНП «КМКЛ № 8». Із них – 71 (35,5%) чоловік, 129 (64,5%) жінок. 62 (31%) особи були у віці 18-49 років, 90 (45%) осіб – 50-69 років та 48 (24%) – старше 70 років. Переведено з відділення реанімації – 25% пацієнтів. Кисневу підтримку потребували в середньому 46% хворих.

У пацієнтів із COVID-19 були такі супутні патології:

- Ішемічна хвороба серця (ІХС) – 76 (38%) осіб.
- Гіпертонічна хвороба (ГХ) – 48 (24%).
- Ожиріння – 37 (18,5%).
- Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – 27 (13%).
- Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема різні форми анемії, – 14 (7,9%).

- Аутоімунні захворювання – 9 (4,5%).
- Онкологічні захворювання – 8 (4%).
- Гострі порушення мозкового кровообігу – 6 (3%).
- Інфаркт міокарда (ІМ) – 3 (1,5%) особи.
- Психічні розлади – 5 (2,5%) осіб.
- Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – 4 (2%) особи.

Медикаментозна алергія в анамнезі була присутня лише в 4 (2%) пацієнтів (на момент поступлення її ознак не було), а БА – в 1 (0,5%) пацієнта.

У реанімаційному відділенні померло 70 осіб із діагнозом COVID-19: 39 (55,7%) чоловіків, 31 (44,3%) жінка; 3 (4,3%) пацієнти у віці 18-49 років, 35 (50%) пацієнтів – у віці 50-69 років, 32 (45,7) пацієнти – у віці старше 70 років.

У пацієнтів реанімації найчастіше спостерігалися такі супутні захворювання:

- ІХС (50 (71,4%) осіб).
- ЦД 2 типу (24 (34,2%) особи).
- ГХ (23 (32,8%) особи).
- Ожиріння (16 (22,8%) осіб).
- Аутоімунні захворювання (6 (8,5%) осіб).
- Захворювання ШКТ та різні форми анемії (7 (10%) осіб).
- ХОЗЛ (3 (4,3%) особи).
- ІМ (3 (4,3%) особи).

У багатьох пацієнтів поєднувалися ІХС та ГХ або ІХС та ЦД. БА та медикаментозна алергія не були виявлені в жодного пацієнта.

Серед чоловіків було більше критично хворих на COVID-19 та померлих. Є гіпотеза, що більшість генів, які регулюють імунну відповідь на віруси, знаходяться на Х-хромосомі. При цьому жінки більш захищені, оскільки мають копію Х-хромосоми, та, відповідно, копії кожного гена. У чоловіків є тільки одна копія Х-хромосоми, тому будь-який дефект генів цієї хромосоми може бути небезпечним.

COVID-19, БА та інші АЗ

Одним із можливих пояснень незначної поширеності БА та інших АЗ у пацієнтів із COVID-19 є те, що SARS-CoV-2 для проникнення в клітини використовує рецептори ангіотензин-перетворювального ферменту 2 (АПФ-2), а в пацієнтів з АЗ та тих осіб, які використовують інгалаційні кортикостероїди (ІКС), спостерігається зниження експресії генів АПФ-2 в клітинах дихальних шляхів, що зменшує ризик інфікування COVID-19. Також ІКС, завдяки своїм протизапальним властивостям, виявляють додатковий захисний ефект.

Із 275 пацієнтів із позитивним тестом на SARS-Cov-2, які лікувалися в Ohio State University Wexner Medical Center з 1 березня по 5 травня 2020 року, 91 пацієнт мав БА, atopічний дерматит, алергічний риніт (АР) або харчову алергію. У 60 пацієнтів наявність БА була задокументована (див. таблицю).

Привертає до себе увагу той факт, що смертність від COVID-19 у пацієнтів з АЗ була нижчою. Таким чином, підтверджується гіпотеза про те, що atopічні хвороби мають протекторний ефект у хворих на COVID-19.

Рекомендації GINA та ARIA з ведення пацієнтів із БА та іншими АЗ під час епідемії COVID-19

Настанови GINA-2020 та ARIA-2020 рекомендують продовжувати базисну терапію БА та АР під час пандемії COVID-19.

Британське товариство алергологів та клінічної імунології (BSACI) запропонувало конкретні рекомендації щодо корегування алергологічної допомоги в дітей і дорослих під час пандемії COVID-19, що відображено в документі Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI).

- Пацієнтам рекомендовано:
- Продовжувати підтримувальну комбіновану терапію для контролю БА.
 - Використовувати інтраназальні стероїди та антигістамінні препарати (АГП) для лікування АР.
 - Продовжувати приймати антилейкотрієнові препарати (АЛТП), якщо вони були раніше призначені.
 - Пацієнтам, які досягли контролю АЗ і за відсутності інших протипоказань, необхідно продовжувати курс алерген-специфічної

імунотерапії (АСІТ), яка рекомендується як додаткова до базисного лікування в разі контрольованої середньотяжкої астми для зменшення об'єму фармакотерапії. АСІТ також показана при частково контрольованій БА середньої тяжкості з метою досягнення кращого контролю.

Рекомендуються такі препарати для лікування БА та АР:

- Флутиказону пропіонат / сальметерол (Аіртек) – одна з найпоширеніших лікувальних комбінацій для базисної терапії БА. Покроковий підхід до терапії адаптований для кожного пацієнта та враховує ефективність наявних лікарських засобів, їхню безпеку і вартість лікування. Широка лінійка доз Аіртеку забезпечує можливість використання препарату на будь-якому кроці терапії пацієнтів із БА.
- Монтелукаст/левоцетиризин (Гленцет Едванс) – комбінований препарат для максимального контролю симптомів АР у пацієнтів із БА. Левоцетиризин – це АГП II покоління, а монтелукаст – це інгібітор лейкотрієнових рецепторів. Поєднання цих препаратів здатне забезпечити добрий контроль у пацієнтів з АР і БА.



Особливостям ведення пацієнтів із БА в умовах пандемії COVID-19 присвятив свою доповідь президент Асоціації алергологів України, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков.

— Поширеність БА в популяції коливається від 1 до 16% (понад 330 млн осіб у світі). На АР страждає 10-40% світової популяції (понад 500 млн осіб). Доволі часто хворіють на ХОЗЛ (7,8-19,7%). В Україні частіше спостерігається гіподіагностика як БА, так і АР та ХОЗЛ.

У COVID-19 немає специфічних симптомів, за якими можна було б швидко відрізнити його від іншої респіраторної інфекції чи навіть АЗ.

Симптоми гострої фази COVID-19 і залишкових постковідних станів (втома, задишка, біль у суглобах, біль у грудях, проблеми із зором, кашель, втрата нюху/смаку, сухість очей/рота, нежить, почервоніння очей, головний біль, мокротиння, відсутність апетиту, біль у горлі, запаморочення, біль у м'язах, діарея) можуть бути і в пацієнтів із БА, АР або сезонними вірусними інфекціями. Тобто лікарю треба бути уважним, аналізуючи симптоматику пацієнтів.

Питання зв'язку БА та COVID-19 досі залишається предметом дискусії. Відповідно до результатів великого британського когортного дослідження (приблизно 17,5 млн осіб) БА асоційована з підвищеним ризиком госпітальної смертності від COVID-19 незалежно від віку, статі й інших коморбідних станів пацієнтів. Ризик є вищим за умови нещодавнього вживання кортикостероїдів (ВР 1,7; 95% ДІ 1,48-1,96). Застосування останніх може виступати незалежним показником тяжкості БА, тому невідомо, що саме дійсно впливає на ризик загострення БА: ці препарати чи тяжкий перебіг фонового захворювання.

Інші автори вказують, що БА не асоційована з COVID-19 і не збільшує ані захворюваність на COVID-19, ані частоту госпіталізації.

У французькому когортному дослідженні (n=768) пацієнти з БА становили лише незначну частку (4,8%) госпіталізованих унаслідок COVID-19. Коронавірусна пневмонія незначної тяжкості частіше спостерігалась у хворих, які приймали високі дози ІКС.

Поширеність COVID-19 в осіб із БА

За думкою деяких авторів, у хворих на БА знижена експресія гена АПФ-2 у клітинах дихальної системи робить їх менш схильними до проникнення вірусу в ці клітини. Імовірно, додатковий захисний вплив чинить прийом стероїдних препаратів, які широко призначають у разі COVID-19 із тяжким перебігом як потужні протизапальні засоби.

Логічно було б припустити, що БА та АЗ є факторами ризику важкого перебігу COVID-19, проте наявні дані свідчать про протилежне. Як було зазначено вище, опублікований Zhang і співавт. огляд показав, що серед 140 випадків

Таблиця. Порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів з atopічними захворюваннями та без них (за даними Atopic Disease Does Not Increase Risk for Severe COVID-19, Medscape, Nov 14, 2020)		
Результат	Пацієнти з atopічними хворобами, %	Пацієнти без atopічних хвороб, %
Реанімація	43,0	44,7
Використання кисню	79,1	73,0
Інтубація	35,8	36,5
Смертність	13,4	20,7

ГЛЕНЦЕТ ЕДВАНС

ВІД АЛЕРГІЇ ДО ГАРМОНІЇ

Монтелукаст + Левоцетиризин

28 таблеток

Монтелукаст натрію і Левоцетиризин дигідрохлорид (10 мг + 5 мг)

ГЛЕНЦЕТ ЕДВАНС

таблетки, вертлі півовалею об'ємом

glenmark

14 таблеток

Монтелукаст натрію і Левоцетиризин дигідрохлорид (10 мг + 5 мг)

ГЛЕНЦЕТ ЕДВАНС

таблетки, вертлі півовалею об'ємом

glenmark

glenmark
A new way for a new world

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ГЛЕНЦЕТ ЕДВАНС
Склад: діючі речовини: монтелукаст, левоцетиризин; 1 таблетка, вертлі півовалею об'ємом, містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 10 мг, левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг; Полімеризовані. Формування комбінації монтелукасту та левоцетиризину призводить до зменшення симптомів, пов'язаних із сезонною та цілодобовою алергією ринітом, а також ринитом у хворих на бронхіальну астму. Протипалативні. Підвищує чутливість до монтелукасту, натрію, левоцетиризину або цетиризину, а також до інших компонентів препарату. Препарат також протипалативний при тяжкій формі нервової недостатності (хронічне крапивництво - 10 мг/кг), при тяжкій складовій непереносимості галактози, дефіциті ферменту лактази або порушенні засобу всмоктування в кишківнику. Застосування у період вагітності або годування груддю. Достатньою та належним чином контрольованим клінічним дослідженням застосування цього лікарського засобу вагітним жінкам не проводилося. Застосування у період вагітності протипоказано. Годування груддю. Враховуючи, що багато лікарських засобів екскретуються в грудне молоко у жінки, не годуйте груддю, при необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити. Спосіб застосування та дози. Для дорослих та дітей віком від 15 років рекомендована доза – 1 таблетка на добу, ввечері, незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтати цілими, не розжовуючи. Курс лікування становить 14 днів. Дітям. Препарат застосовують дітям віком від 15 років. Побічні реакції. Ночіть представлено небажані реакції, при не повільному вступленні в курс лікування. Частота виникнення небажаних явищ змінюється на основі даних експозицій клінічних досліджень. Інфекції верхніх дихальних шляхів. Порушення сльозоточності до лікування, явища. Тромбоцитопенія. Рідко: гіперультивність, висловлює анафілаксію. Екзотична інфекційна печінка. Розлади сну, висловлює нечіткі мрії, бачення, соннамотування, дратівливість, тривожність, нервозність, незсоння, збудження, агресивна поведінка або ворожність, депресія. Психомоторна гіперактивність, тремор, тик. Галопічний, судорожний дриг та судорожна поведінка, дезорієнтація, порушення уваги, порушення пам'яті. Запаморочення, млявість, сонливість, головний біль, парестезії/неестетичні, судороги. Порушення серцебиття. Носова кровотеча. Синдром Чеддері – Стросса (СНС), ливення еозинофілії. Дарен, нудота, блювання. Сухість у роті, диспнея. Підвищення сироваткових рівнів трансаминаз (АЛТ, АСТ). Епілепсія (висловлює ураження пенних холестеринів, гепатодилататорного та змішаного генезу). Шкірні висипання. Синці, кропив'янка, свербіж. Ангінгеновотний набряк. Вулвова еритема, мультиформна еритема. Агітатив, млякість, втому чисті м'язові спазми. Ембріоз у дітей. Ліхоманка. Загальна слабкість, підвищена втомированість, загальна нездужання, набриг, тощо. Терми протипалативні, 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Версія. Гленмарк Фармасейтвз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Село Кашіпур, Бадж-Нагарак Род, теліс Бадж, р-н Солан, (Х.П.) 173 205, Індія / Village Kashipur, Badli-Nagarah Road, Tehsil Badli, Dist. Solan (H.P.) 173 205, India. Реєстраційне посвідчення: ІА/15330/10/1. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 30.08.2019.

20

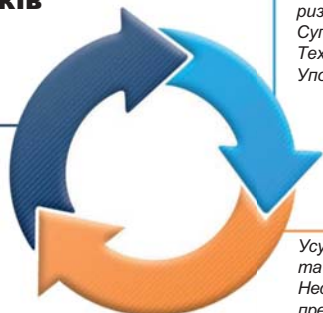
Тематичний номер • №4 • 2020 р.

Дорослі та підлітки старші за 12 років

Персоніфіковане ведення астми:

оцінити стан, відкорегувати лікування, спостерігати відповідь на терапію

Симптоми
Загострення
Побічні ефекти
Функція легень
Задоволеність пацієнтів



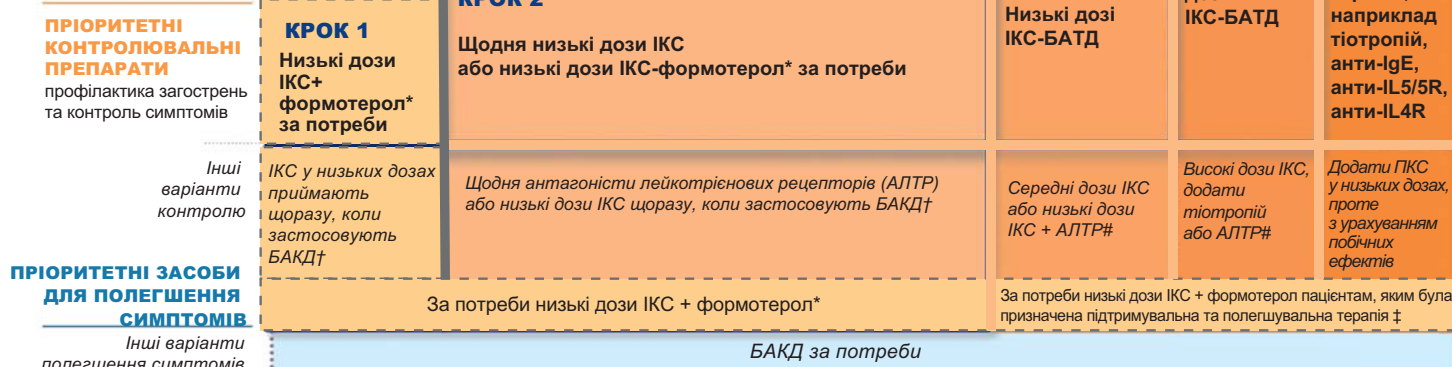
Підтвердження діагнозу, якщо потрібно.
Контроль симптомів, модифіковані фактори ризику (зокрема, функція легень).
Супутні захворювання.
Техніка інгаляції та прихильність до терапії.
Уподобання та цілі пацієнта



Усунення модифікованих факторів ризику та лікування супутніх захворювань.
Нефармакологічні стратегії. Протиастиатичні препарати (зміна терапії на Крок вище або нижче). Навчання та тренування пацієнта

Вибір протиастиатичних препаратів

Корекція лікування з переходом на Крок вище або нижче залежно від індивідуальних потреб пацієнта



Примітки: БАКД – бета-агоністи короткої дії; ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду; *дані лише для будесоніду-формотеролу; †окремо або в комбінованих інгаляторах (ІКС-БАКД); ‡низькі дози ІКС-формотерол є засобом для полегшення симптомів лише в пацієнтів, яким призначено будесонід-формотерол або беклометазон дигідроліт-формотерол для підтримувальної та контролювальної терапії (у разі призначення інших ІКС-БАКД засобами для полегшення симптомів є БАТД); #розглянути доцільність проведення АСІТ за алергенами кліщів домашнього пилу в сенсibilізованих пацієнтів з АР і ОФВ₁ <70% від належного.

Рис. Рекомендована початкова контролювальна терапія для дорослих і підлітків з діагностованою БА

COVID-19 в Ухані (з них 58 тяжких) не було жодного, коли б у хворого було зафіксовано atopічне захворювання. Одним із можливих пояснень цього несподіваного спостереження є те, що SARS-CoV-2 для проникнення в клітини використовує рецептори АПФ-2. При цьому в пацієнтів з АЗ та тих осіб, які приймають ІКС, спостерігається зниження експресії гена АПФ-2 в клітинах дихальних шляхів, а значить, знижується ризик виникнення COVID-19.

Є також дані, що вірус SARS-CoV-2, як і будь-які віруси, здатний викликати загострення астми. При цьому БА сама є чинником розвитку COVID-19.

Астма та COVID-19: ранні дані про випадки COVID-19 (з листопада 2019 по лютий 2020 року)

В огляді літератури, опублікованому в травні 2020 року, зазначено, що поширеність БА в пацієнтів із COVID-19 може бути невисокою (дані з Китаю та зі США). Припускають, що це пов'язано з недостатньою діагностикою, неправильним кодуванням хвороб, різними імунними реакціями в пацієнтів із БА, зміною експресії рецепторів АПФ-2 та, можливо, захисним ефектом ІКС. Результати когортного дослідження (166 британських лікарень, n=16749) свідчать, що 14% госпіталізованих через COVID-19 страждали на астму.

Канадське торакальне товариство опублікувало заяву, що в осіб із БА немає підвищеного ризику зараження COVID-19. Британське торакальне товариство стверджує, що досі неясно, чи є БА фактором ризику COVID-19, проте поєднання COVID-19 та БА призводить до більшої кількості ускладнень і частіших госпіталізацій.

Поширеність та особливості перебігу БА в пацієнтів із COVID-19 (США)

Незважаючи на значну поширеність БА в осіб із COVID-19, наявність астми не підвищувала частоту госпіталізацій. Подібним чином застосування ІКС та системних кортикостероїдів не призводило до частішої госпіталізації через COVID-19.

Теоретично пацієнти з БА схильні до інфікування SARS-CoV-2 та тяжкого перебігу захворювання. Однак проведені дослідження не показали зростання поширеності БА у хворих на COVID-19. Тяжка астма в дорослих значуще не впливала на перебіг COVID-19.

Загострення астми та розвиток COVID-19 важко диференціювати клінічно

Основними симптомами COVID-19 є сухий кашель і задишка, але такі симптоми характерні й для загострення астми. Лихоманка частіше асоціюється з COVID-19, проте може спостерігатися при інфекційно-залежному загостренні БА. Через це скринінгові протоколи COVID-19 варто застосовувати навіть у хворих на БА, що зумовлено різноманітністю клінічних проявів COVID-19.

Хороший контроль БА запобігає її загостренню під час пандемії COVID-19. Згідно з чинними рекомендаціями режим лікування БА необхідно залишити таким, яким він був і до пандемії. Застосування ІКС не збільшує ризик інфікування COVID-19. У пацієнтів із БА необхідно переглянути техніку використання інгаляторів, забезпечити усунення відомих тригерів БА (наприклад, аероалергенів), дотримуватися фізичного дистанціювання та регулярної гігієни рук і обличчя. Пацієнтам, які приймають біологічні препарати, необхідно продовжити їх прийом.

По можливості треба уникати небулізації, бронхоскопії, спірометрії, рідше користуватися системними глюкокортикостероїдами

Небулізація лікарських засобів може підвищити ризик зараження та передачі інфекції, те ж саме стосується бронхоскопії, спірометрії. Тому дозовий інгалятор із дозованою вентиляційною камерою або сухопорошковий інгалятор (турбухалер або дискус) кращий за небулайзер.

Використання пероральних стероїдів можливе при середньотяжких і тяжких загостреннях астми, якщо пацієнти не реагують на бронхолітики.

Проблеми з веденням пацієнтів із БА: дані Міжнародної групи з надання первинної допомоги при респіраторних захворюваннях

За даними International Primary Care Respiratory Group (IPCRG), пацієнти не завжди можуть диференціювати симптоми загострення БА та інфікування COVID-19, наслідком чого є несвоєчасна професійна допомога. За даними IPCRG, багато клініцистів призначають антибіотики пацієнтам, які, на думку лікарів, мають загострення астми, «задишки безпеки». Вони зосереджуються на потенційному інфекційному тригері більше, ніж на лікуванні БА.

Загострення астми необхідно активно лікувати, зокрема застосовуючи, за необхідності, пероральні КС. Якщо можливо, треба уникати небулізації через ризик передачі вірусу.

Рекомендації щодо ведення пацієнтів з АЗ під час пандемії COVID-19

Рекомендації GINA-2020 та ARIA-2020 пропонують продовжувати базисну терапію БА та АР під час пандемії COVID-19.

Зв'язок між COVID-19 і ХОЗЛ визначений більш чітко, ніж для БА

Метааналіз, зроблений G. Lippi (2020), показав, що ХОЗЛ у 5,7 раза (95% ДІ 2,49-13,00) збільшує ймовірність тяжкого перебігу COVID-19. У подальшому це підтвердилося й в інших дослідженнях, тому хворим на ХОЗЛ варто дотримуватися суворого обмежувального режиму на час пандемії, а клініцистам – ретельніше стежити за пацієнтами з ХОЗЛ і COVID-19.

Зв'язок між COVID-19 і ХОЗЛ

Зміни місцевої та системної запальної відповіді, дисфункція імунної системи, стійка продукція слизу та структурні пошкодження бронхіального дерева при ХОЗЛ призводять до підвищення захворюваності та смертності пацієнтів від позагоспітальних пневмоній загалом. Зв'язок між COVID-19 і ХОЗЛ також опосередкований через АПФ-2, зростання якого характерно для ХОЗЛ.

Хоча дані поки що обмежені, пацієнти з тяжкою та/або неконтрольованою астмою та хворі на ХОЗЛ мають підвищений ризик

тяжкого перебігу COVID-19. Рекомендації щодо лікування астми та ХОЗЛ залишаються чинними, незважаючи на епідемію.

Сучасний підхід до ведення хворих на БА: безперервний цикл контролю захворювання

У хворих на БА важливими є техніки інгаляції та прихильність до терапії. Більшість пацієнтів (до 80%) не вміють користуватися інгалятором правильно. Під час кожного візиту пацієнта лікарю потрібно перевіряти техніку використання інгалятора, надавати інформацію про необхідність дотримання базисної терапії.

Забезпечити безперервний контроль БА дає можливість базисне лікування – комбінована терапія з використанням інгаляторів, які у своєму складі містять ІКС з β_2 -агоністами тривалої дії (БАТД) (рис.). Одним із таких препаратів є Аіртек, який дає можливість здійснювати якісний контроль астми.

Покроковий підхід до терапії є індивідуальним для кожного пацієнта і має враховувати ефективність лікарських засобів, їхню безпеку та вартість. Особливу увагу необхідно звернути на комбінацію флутиказону (ІГКС) і БАТД салметеролу (Аіртек). Перевагою Аіртеку є наявність трьох лікарських форм, що дає можливість використовувати його на всіх ступенях лікування пацієнтів із БА. Дуже важливим є й те, що Аіртек відповідає ключовим вимогам GINA в терапії БА. У ході клінічного дослідження на базі Національного інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського (м. Київ) були підтверджені висока ефективність Аіртеку та безпечність його використання у хворих на БА.

Висновки

- Інфекційні та алергічні захворювання взаємопов'язані та негативно впливають один на одного.
- Зв'язок між БА, АР і COVID-19 на сьогодні до кінця не з'ясований.
- Ведення пацієнтів із респіраторною патологією в період пандемії SARS-CoV-2 має певні особливості.
- Лікування пацієнтів із БА, АР, ХОЗЛ під час пандемії COVID-19 треба продовжувати в звичайному режимі, віддаючи перевагу комбінованим препаратам.

Підготував **Валерій Палько**

АІРТЕК – СВОБОДА ВИБОРУ ТА ДИХАННЯ!



Стабільна кількість респірабельних часток*

Європейські комплектуючі**

Простий та доступний контроль астми

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу АІРТЕК

Склад: Діючі речовини: салметеролу ксинафолу і флутиказону пропіонату. 120 доз містить салметеролу ксинафолу еквівалентно салметеролу 25 мкг і флутиказону пропіонату 125 мкг або 250 мкг; допоміжні речовини: пропілен-1, 1, 1, 2-тетрагліцерин (HFA 134a), поліметилметакрилат 1000.

Лікарська форма. Аерозоль для інгаляцій дозований.

Особливості фармакокінетики: біла або майже біла суспензія.

Фармакодинаміка. Адренергічні засоби в комбінації з іншими протиастиатичними засобами. Код АТХ R03A K06.

Показання. Препарат призначений для лікування бронхіальної астми у пацієнтів, яким показана комбінована терапія (адренергічними тривалої дії та інгаляційними кортикостероїдами, а саме: – у разі недостатнього контролю захворювання на тлі постійної монотерапії інгаляційними кортикостероїдами при персистуючому застосуванні 8-адреноміметика короткої дії; – у разі адекватного контролю захворювання на тлі терапії інгаляційними кортикостероїдами і 8-адреноміметиками тривалої дії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Особливі заходи безпеки. Вист. контейнер знаходиться під тиском. Забороняється безпосереднє вплив сонячного проміння. Не розбирати та не спалювати навіть після остаточного використання. Забороняється покладання препарату в вогонь.

Спосіб застосування та дози. Препарат призначений тільки для інгаляційного застосування. Початкову дозу препарату призначають з огляду на дозу флутиказону, яку рекомендують для лікування захворювання даного ступеня тяжкості. Після початкової дози слід поступово знизувати до мінімальної ефективної дози. Під час лікування необхідне регулярне спостереження лікарів для підбору оптимальної дози. Пацієнту не слід самостійно змінювати дозу препарату, призначену лікарем.

Розумовані дані:

Дорослі і діти віком від 12 років: 2 інгаляції 25 мкг салметеролу/50 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу або 2 інгаляції 25 мкг салметеролу/125 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу або 2 інгаляції 25 мкг салметеролу/250 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу.

Діти віком 6-12 років: 2 інгаляції 25 мкг салметеролу/50 мкг флутиказону пропіонату двічі на добу.

Побічні реакції. Оскільки Аіртек містить салметерол та флутиказону пропіонат, можна очікувати побічних реакцій типу та ступеня тяжкості, характерних для кожного компонента. Додаткові побічні ефекти при одночасному застосуванні двох компонентів не спостерігаються.

Побічні дії, що спостерігаються застосуванням салметеролу/флутиказону пропіонату, наведені нижче та класифіковані за органами та системами та за частотою виникнення. Частота визначена як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$) та частота невідома (не може бути підрахована, виходячи з наявних даних).

Інфекції та інвазії. Кандидоз рота і горла, пневмонії, броніти – часто.

Порушення з боку імунної системи. Різкий гіпертиреоз, шкірні реакції гіпертиреозу, висипання, ангіоневротичний набіг (гловим чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка та/або бронхоспазм), анафілактоїдні реакції, включаючи анафілактоїдний шок – нечасто, рідко.

Порушення з боку нервової системи. Синдром Туретта, кушинів синдром, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінералізації кісток – рідко.

Метаболізм та порушення травлення. Гіпокаліємія, гіперкаліємія – часто, нечасто.

Порушення з боку серцево-судинної системи. Диспнея, нудота – дуже рідко. Покриття порушення: нервовість, безсоння, нервовість, порушення сну та зміни поведінки, включаючи гіпертиреоз та збудження (перевану у дітей) – нечасто/рідко.

Порушення з боку м'язово-скелетної системи. Гострий біль, тремор – дуже часто/нечасто.

Порушення з боку органів зору. Катараки, глаукома – нечасто/рідко.

Порушення з боку серця. Посилення серцебиття, тахікардія, серцева аритмія (включаючи фібриляцію передсердь, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію) – нечасто/рідко.

Порушення з боку системи кровообігу. Назофарингіт, подразнення горла, закривість голосу/дисфонія, синусит, парадоксальні бронхоспази – дуже часто/частіше.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини. Контакт – часто.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин. Мігрові спазми, травматичні переломи, артралгії, міалгії – часто.

Забезпечення порятунку. Неспецифічний біль у грудях – рідко.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 120 доз в алюмінієвому контейнері з дозовим клапаном і розподіленою насадкою та захисним ковпачком, у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гленмарк Фармасейтикалз Лтд./Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

Місцезахоронення виробника та його адреса місця продажу. Ділянка 11, село Кіашітур, Бадді-Налагарх Роуд, пос. Бадді, р-н Сонп, Х. П. 173 205, India Village Kiyashitura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Baddi, Dist. Solan (H.P.) 173 205, India.

Регістраційні посвідчення: UA/13754/01/01, UA/13755/01/01, UA/13756/01/01, термін дії не обмежений з 30.08.2019.

* Formulation development report **Packing material specification

glenmark

Як уникнути зловживання антибіотиками в лікуванні захворювань нижніх дихальних шляхів

Антибіотики (АБ) – це найчисленніша група препаратів, які призначають мало не частіше інших лікарських засобів. На жаль, на цьому тлі стрімко зростає кількість полірезистентних мікроорганізмів, боротися з якими стає все важче. Проблема посилюється безконтрольним і необґрунтованим застосуванням антибактеріальних препаратів (АБП), особливо в лікуванні захворювань нижніх дихальних шляхів (НДШ), у тому числі й при гострих респіраторних вірусних інфекціях. З початком пандемії COVID-19 ця проблема загострилася, адже переважна більшість пацієнтів, без наявності на те показань, отримують високі дози відразу двох і більше АБП.

Стійкість до АБ загрожує самим основам сучасної медицини. Наявність ефективних АБП є обов'язковою умовою як для профілактичних, так і для лікувальних заходів, але швидкість розвитку антибіотикорезистентності (АБР) з кожним днем наближає нас до «пост-антибіотичної ери». На етапі розробки знаходяться лише деякі препарати-замінники, тому дуже важливими є погоджені дії щодо запобігання АБР у глобальних масштабах, і цих дій мають дотримуватися лікарі різних спеціальностей. І передує цьому стосується лікарів загальної практики – сімейної медицини, адже вони найчастіше стикаються з гострими респіраторними захворюваннями, на частку яких припадає значна частина нерационально використовуваних протимікробних препаратів. Сьогодні, в умовах пандемії COVID-19 і відсутності чітких протоколів лікування, масове необґрунтоване застосування макролідів і цефалоспоринових може призвести до широкої стійкості до цих груп препаратів серед населення. З метою оптимізації застосування АБП в усьому світі проводяться численні форуми й конференції, де

провідні фахівці діляться своїм досвідом і клінічними спостереженнями ведення неускладнених форм різних захворювань, зокрема патологій дихальних шляхів, за допомогою інших лікарських препаратів, пропонуючи альтернативні шляхи ведення пацієнтів.

Нераціональне застосування АБ у лікуванні вірусних захворювань респіраторного тракту

Згідно з визначенням Американської колегії фахівців у галузі торакальної медицини (American College of Chest Physicians, ACCP) гострий бронхіт (ГБ) – це інфекція НДШ, яка супроводжується кашлем із виділенням мокротиння, тривалістю до 3 тижнів. Також можлива відсутність клінічних проявів із характерними рентгенологічними змінами. Безсумнівно, встановлення діагнозу потребує проведення диференціальної діагностики з іншими захворюваннями, особливо за наявності таких симптомів, як тахікардія, тахіпное або підвищена температура тіла. Для цього важливо оцінювати не тільки симптоматику, але й вік пацієнта, наявність у нього коморбідної

патології, а також епідеміологічний анамнез для визначення можливого етіологічного чинника, який буде впливати на вибір лікування. З огляду на пандемію COVID-19, природно, що насамперед треба виключати саме цю інфекцію. Прояви її різноманітні – від безсимптомного перебігу до важкого респіраторного дистрес-синдрому з летальними наслідками, особливо в літніх пацієнтів. На сьогодні найбільш ранніми і поширеними симптомами COVID-19 вважаються втрата нюху і смакових відчуттів, але вони не є показанням до старту антибіотикотерапії! Більшість пацієнтів переносять інфекцію доволі легко і без застосування протимікробних препаратів.

Важливо пам'ятати, що крім COVID-19 у розпалі епідемічний сезон грипу та інших респіраторних інфекцій, кожна з яких має як загальні, так і характерні для кожної з них симптоми і сезонність. І будь-який зі збудників може стати причиною розвитку ГБ, для лікування якого можуть бути використані АБ, кортикостероїди, бронходилататори, протикашльові засоби, муколітики та фітопрепарати. При цьому АБП не є рутинними в терапії ГБ за умови відсутності системних захворювань або високого ризику розвитку ускладнень.

Показання до призначення АБ при ГБ

Відповідно до практичних рекомендацій Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги 2019 р. (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) негайне призначення АБ доцільне лише за наявності ознак пневмонії, паратонзиллярного абсцесу, мастоїдиту, інтраорбітальних або внутрішньочерепних ускладнень, у разі тяжких супутніх захворювань, імуносупресії, муковісцидозу та в літніх пацієнтів із обтяженим анамнезом (госпіталізація за останній рік, цукровий діабет, застійна серцева недостатність, прийом пероральних кортикостероїдів, високий ризик ускладнень).

Важливим аргументом проти рутинного використання антимікробних препаратів при ГБ є відсутність їх впливу на терміни одужання. Багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження показало недоцільність застосування глюкокортикостероїдів у цій групі хворих. А систематичний огляд і метааналіз 6 рандомізованих клінічних досліджень за участю дітей із захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів показав відсутність клінічної ефективності таких муколітиків, як ацетилцистеїн та карбоцистеїн, у цій когорті пацієнтів. Таким чином, з огляду на результати досліджень останніх років, амбулаторне лікування ГБ на сучасному етапі не передбачає рутинного призначення АБ в імунокомпетентних дорослих, так само як і протівірусних, і протикашльових засобів, інгаляційних β_2 -агоністів, антихолінергічних препаратів і кортикостероїдів.

Фітопрепарати в лікуванні ГБ

У 2020 р. Німецьке респіраторне співтовариство з діагностики та лікування дорослих і дітей із гострим та підгострим кашлем виділило фітопрепарати

як альтернативу вищезгаданим засобам лікування і визнало доцільним застосування комплексного препарату у вигляді сиропу, що містить комбінацію рідких екстрактів трави чебрецю (BNO 1561) та листя плюща (BNO 1511), а у вигляді таблеток – сухі екстракти трави чебрецю (BNO 1018) та кореня первоцвіту (BNO 1535). Згадані екстракти стандартизовані за вмістом ключових біологічно активних речовин лікарських рослин, що гарантує достатній клінічний ефект препарату. Особливості цих екстрактів є використання інноваційної концепції фітонірингу при їх виготовленні, яка дає можливість досягти стандартизації за вмістом ключових біологічно активних речовин та гарантованого клінічного ефекту. На фармацевтичному ринку України цей препарат відомий під назвою Бронхипрет® від фітонірингової компанії «Біонорика», яка існує вже понад 75 років і входить до числа провідних світових виробників рослинних лікарських засобів для лікування респіраторних, урологічних та гінекологічних захворювань.

Численні рандомізовані подвійні сліпі дослідження даного препарату, проведені як *in vivo*, так і *in vitro*, продемонстрували наявність антибактеріального ефекту, місцевої протизапальної дії, здатність покращувати стан слизової оболонки, сприяючи відходженню мокротиння. Результати клінічних досліджень показали статистично достовірне зниження частоти й вираженості кашлю в пацієнтів із ГБ проти плацебо. Вже на 5-ту добу лікування препаратом Бронхипрет® вираженість і частота нападів кашлю знижується майже на 35%. Це значущий результат, який може сприяти більш швидкому одужанню і зниженню ризику розвитку ускладнень на тлі ГБ. Такою є комплексна дія цього препарату: протівірусна, секретолітична, антимікробна, бронхолітична і протизапальна. Ефірні олії та флавоноїди трави чебрецю чинять бронхоспазмолітичну і секретолітичну дію. Сапоніни листя плюща також мають секретолітичний ефект. Крім того, препарати з листя плюща характеризуються спазмолітичною дією на гладку мускулатуру і значуще зменшують бронхоконстрикцію. Був підтверджений і антибактеріальний ефект препарату, який йому забезпечує тимоловий компонент ефірної олії трави чебрецю.

Бронхипрет® абсолютно безпечний препарат, він виводиться в незміненому вигляді або у формі метаболітів, переважно із сечею. На вітчизняному фармацевтичному ринку препарат представлений протягом тривалого часу і добре себе зарекомендував. Дозволений до застосування як у дорослих, так і в дітей завдяки високій ефективності та широкій лінійці форм випуску. Генериків препарату немає, оскільки його компоненти не є взаємозамінними. Крім основних діючих речовин до його складу входять інші субстанції, які підсилюють ефективність самого засобу та роблять його унікальним.

Фітоніринговий препарат Бронхипрет® відповідає сучасним рекомендаціям із лікування неускладненого ГБ в імунокомпетентних осіб. Допомогає м'яко, безпечно й швидко вилікувати кашель, полегшити відходження мокротиння і зняти запалення.

Підготувала Ірина Чумак



Кашель? Бронхіт? Бронхипрет®

- полегшує відкашлювання¹
- усуває запалення²
- зменшує напади кашлю³

Розкриваючи силу рослин

корінь первоцвіту

трава чебрецю

листя плюща

Бронхипрет®, Показання для застосування: лікування запальних 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 поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції. 1. E-mail: ex-uk@bionorica.com in cases of acute bronchitis, Schw. Zsch. GesundheitsMedizin 15, 2003, 171-175. 2. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and adonis root extracts. Jan Seibel*, Meinolf Wonnemann, Oliver Werz 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 B, Eberhardt R, Stemmer H. Arzneimittelforschung. 2006;56(9):552-60. **Бронхипрет® таблетки:** Р.Л. № ІА/8674/01/01 від 07.09.2018 р. **Бронхипрет® сироп:** Р.Л. № ІА/8673/02/01 від 24.01.2019 р. ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Замок, 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.

S. Frank, J. Capriotti, S.M. Brown, B. Tessema, CUSA

Застосування повідон-йоду для обробки синопназальної та ротової порожнин: огляд профілю безпеки в еру COVID-19

SARS-CoV-2 – вірус, що викликає захворювання COVID-19, – це новий коронавірус із тієї самої родини, до якої належать віруси SARS (severe acute respiratory syndrome – тяжкий гострий респіраторний синдром) та MERS (Middle East respiratory syndrome – Близькосхідний респіраторний синдром). 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила поширення COVID-19 глобальною пандемією. Це значуще вплинуло на щоденну практику лікарів різних спеціальностей, зокрема на роботу лікарів-оториноларингологів.

Після оголошення пандемії виникло велике занепокоєння щодо зараження медичних працівників і подальшого внутрішньолікарняного поширення інфекції. Результати епідемії в місті Ухань (Китай), проаналізовані Китайським центром контролю та профілактики захворювань, свідчать, що 63% інфікованих в Ухані – медичні працівники. Дослідження хворих, госпіталізованих у центри вищої медичної допомоги в Ухані, показало, що в 12% пацієнтів і 29% медичних працівників COVID-19 розвинувся внаслідок внутрішньолікарняного зараження. Особливе занепокоєння було висловлено стосовно безпеки отоларингологів, пацієнтів і персоналу під час планових ендоскопічних обстежень, які показали наявність високого вірусного навантаження SARS-CoV-2 в носовій і ротовій порожнині, носоглотці й ротоглотці, передусім із найвищим вірусним навантаженням у носоглотці. Через високе вірусне навантаження ці ділянки якнайкраще підходять для діагностики вірусу. Виділення вірусу під час кашлю й чхання робить рівень його передачі високим. Так, аерозолі SARS-CoV-2 виявлялися у повітрі протягом 3 годин. Доведено, що більшість отоларингологічних процедур викликають виділення аерозолів у повітря.

Зменшення передачі шляхом мінімізації кількості вірусу в аерозолі, що видихає людина, має ключове значення. З огляду на те, що носоглотка та ротоглотка є основними резервуарами активного вірусу SARS-CoV-2, виникла думка проводити його дезактивацію безпосередньо в носовій та ротовій порожнинах. Для місцевого застосування був запропонований повідон-йод. Механізм дії цього лікарського засобу полягає у виділенні вільного йоду, який порушує метаболічні процеси мікробної клітини, дестабілізує структурні компоненти клітинних мембран і сприяє незворотному пошкодженню патогенів. Повідон-йод має потужні віруліцидні властивості та інгібує нейрамінідази N1, N2 та N3, а також сприяє пригніченню гематиніну. Це інгібування блокує прикріплення вірусу до клітинних рецепторів і пригнічує вивільнення та поширення його з інфікованих клітин.

Відбулося багато дискусій щодо впровадження повідон-йоду в медичну практику, є протоколи із застосування його при обробці назальної та ротової порожнин. У Великій Британії розроблено протокол із рекомендаціями щодо застосування 0,3 мл 0,5% розчину повідон-йоду в кожен носовий хід та 9 мл розчину для обробки ротової порожнини у хворих на COVID-19 та пацієнтів із підозрою на цю інфекцію, які перебували у свідомості, до проведення процедур у ротовій порожнині та навколо неї. Такі самі рекомендації передбачалися й для медичних працівників, які виконують ці процедури. У пацієнтів без свідомості рекомендовано наносити 2 мл розчину на слизову поверхню ротової порожнини. Медичним працівникам при контакті з такими пацієнтами пропонується кожні 2-3 год застосовувати таку саму процедуру до 4 разів на день. Відповідно до іншого протоколу, створеного в Пітсбурзі (США), рекомендовано застосування 240 мл 0,4% повідон-йоду для промивання носових пазух та 10 мл 0,5% розчину для промивання ротової порожнини кожні 2-3 год у хворих на COVID-19, у пацієнтів із підозрою на COVID-19, при виконанні процедур із високим ризиком зараження та в «гарячих точках» COVID-19. Ті самі процедури радять медичним працівникам у таких випадках: до та після догляду за хворими на COVID-19; у разі виконання процедур із високим ризиком зараження; в умовах неадекватного використання засобів індивідуального захисту. Настає потреба для анестезіологів під час оперативного втручання в епоху пандемії COVID-19 передбачала застосування назально двох доз повідон-йоду протягом години після контакту. Рекомендації Американської стоматологічної асоціації щодо мінімізації

ризиків передачі COVID-19 пропонують до операції застосовувати 0,2% розчин для полоскання ротоглотки для всіх процедур.

Аби уникнути токсичного впливу повідон-йоду при багаторазовому використанні, більшість протоколів рекомендують концентрації від 0,2% до 0,5%. Оскільки вірусне навантаження в носо- та ротоглотці як у безсимптомних осіб, так і в пацієнтів із клінічними проявами однакове, також може зберігатися у реконвалесцентів навіть у разі сероконверсії, деякі з цих протоколів рекомендують використовувати повідон-йод у пацієнтів без симптомів.

Більшість комерційних препаратів повідон-йоду, придатних для синопназального або перорального використання, – це водні концентрації 10% або 5%, призначені для хірургічної обробки. Водні розчини природних кислот повідон-йоду досягають критичної точки зміни стабільності при концентрації 0,75%. Парадоксально, але дослідження показали, що антибактеріальна активність 10% повідон-йоду збільшується при його розведенні. Між 10% та 1% спостерігається експоненціальне збільшення ефективності, між 1,0% та 0,1% ефективність зберігається в межах однієї величини та знижується при концентраціях з 0,1% до 0,001%.

Мета дослідження – представити можливість застосування повідон-йоду для обробки синопназальної та ротової порожнин та окреслити профіль безпеки шляхом обговорення клінічної токсичності та токсичності *in vitro*. Крім того, ціллю дослідження є вивчення ефективності повідон-йоду щодо коронавірусів та доцільність його використання в рамках запобігання інфікуванню SARS-CoV-2 в рамках подальшого введення в клінічну практику спільнотою отоларингологів. Було розглянуто роботи, представлені в базах даних PubMed та Cochrane. Під час пошуку використовували терміни: «синопназальний повідон-йод», «назальний повідон-йод», «оральний повідон-йод» та «повідон-йод – безпека».

Результати дослідження та їх обговорення

Синопназальне застосування повідон-йоду – звичайний крок для зменшення післяопераційного зараження. Доведена ефективність повідон-йоду як інтраназального антисептика. У пацієнтів, які перенесли ортопедичну операцію, та у хворих, в яких був виділений метицилін-чутливий золотистий стафілокок (МЧЗС) або метицилін-резистентний золотистий стафілокок (МРЗС), колонізацію носа лікували 5% розчином повідон-йоду двічі на день протягом 5 днів перед операцією. Це допомогло повністю викоринити МРЗС у всіх пацієнтів і знизити рівень зараження МЧЗС на 94%. В іншому дослідженні використовували 5% розчин повідон-йоду напередодні ввечері та зранку перед операцією апаратної імплантації та зазначали значно нижчий рівень випадків інфікування після хірургічного втручання. Рандомізоване контрольоване дослідження ефективності застосування в пацієнтів 5% повідон-йоду за 2 год до хірургічного втручання показало значуще зменшення кількості пацієнтів, які були колонізовані МРЗС, через 4 год після лікування препаратом. Безпека застосування препарату в цих дослідженнях не оцінювалася, але повідомлень про токсичність та побічні явища не надходило.

Panchmatia, Mullings та співавт. повідомляють про використання 0,08% розчину повідон-йоду в пацієнтів із хронічними риносинуситами, які важко піддаються лікуванню, протягом 7 тижнів. Пацієнти продемонстрували клінічне поліпшення та зниження росту мікроорганізмів. Протягом усього терміну лікування не спостерігалося випадків шкідливого впливу на функцію щитоподібної залози або мукоциліарний кліренс. Додатково

вивчали нюх, використовуючи тест ідентифікації запаху (Sniffin' 16 smell), та не виявили значущої різниці через 7 тижнів.

Безпеку застосування препарату оцінювали в дослідженні *in vivo* з використанням 2,2% та 4,4% ліпосомних дисперсій повідон-йоду. У здорових осіб результати не продемонстрували суттєвих змін зовнішнього вигляду слизової оболонки носа, війкової активності чи функції нюху, яку оцінювали за допомогою 11 різних запахів за 10-бальною шкалою, протягом 80 днів.

Застосування повідон-йоду в розведених концентраціях для полоскання порожнини рота застосовується в усьому світі протягом десятиліть в якості антисептика під час хірургічних процедур даної області, а також для полоскання з метою профілактики респіраторних інфекцій у пацієнтів. Об'єднання Японського респіраторного товариства (The Committee for the Japanese Respiratory Society) рекомендує пацієнтам і медичним працівникам полоскати горло повідон-йодом 4 рази на день для запобігання виникненню внутрішньогоспітальної пневмонії.

Тривале застосування в якості полоскання *in vivo* розчину від 1% до 1,25% не спричиняло в пацієнтів подразнення або пошкодження слизової оболонки та не мало жодних несприятливих наслідків протягом 28 місяців. Також не було доведено, що полоскання розчином повідон-йоду забарвлює зуби або впливає на зміну смакової функції. Безпечним виявився повідон-йод для полоскання порожнини рота в педіатричній практиці при одноразовому та періодичному застосуванні протягом 6 місяців.

Оцінка ефективності повідон-йоду щодо людських коронавірусів HCoV 229E, HCoVOC43, SARS і MERS продемонструвала залежну від концентрації віруліцидну активність навіть при 15-секундному контакті. Найнижча концентрація, ефективна проти MERS, становила 1% при зниженні вірусної активності понад 99,99%; найнижча ефективна концентрація розчину повідон-йоду проти SARS-CoV – 0,23% – була продемонстрована в двох дослідженнях *in vitro* через 15 с і 2 хв контакту. Нещодавні дослідження демонструють до 82% гомології між вірусами SARS-CoV-2 та SARS-CoV. З огляду на високу гомологію цих вірусів, є припущення, що повідон-йод може бути ефективним проти нового SARS-CoV-2.

Висновки

Пандемія SARS-CoV-2 змінила практичну медицину. Методи запобігання поширенню вірусу ґрунтувалися переважно на ретельному дотриманні особами безпечної дистанції та використанні засобів індивідуального захисту. Порожнина носа, носоглотка, ротова порожнина та ротоглотка – резервуар високого вірусного навантаження SARS-CoV-2. Тому, звичайно, у пацієнтів і медичних працівників є велика зацікавленість і потреба до знезараження вірусу з метою запобігання його передачі. Зважаючи на це, повідон-йод представляє першочерговий інтерес завдяки його здатності інактивувати коронавіруси, відсутності мікробної резистентності та довгій історії успішного клінічного застосування. Уже розроблено протоколи з описом режимів використання повідон-йоду в носовій та ротовій порожнинах, безпечних методів його застосування.

Повідон-йод тривалий час із доведеною ефективністю застосовується для передопераційної дезінфекції порожнин носа, запобігання виникненню інфекцій операційного поля, у пацієнтів із хронічними риносинуситами, які важко піддаються лікуванню.

Підбиваючи підсумки аналізу проведених досліджень, рекомендованим до застосування є знезараження слизової оболонки носа 0,5-2 мл 1,25% розчину повідон-йоду та полоскання ротової порожнини до 10 мл 2,5% розчину так часто, як це потрібно для знезараження, без ризику побічних ефектів.

За матеріалами Samantha Frank, MD et al. Povidone-Iodine Use in Sinonasal and Oral Cavities: A Review of Safety in the COVID-19 Era, Ear, Nose & Throat Journal 1-8 The Author(s) 2020.

Підготувала Катерина Рихальська



Бетадин®
ПОВІДОН-ЙОД

Ніжний до шкіри,
нещадний до інфекції!

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ

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

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-1. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Традиційно, плідно та продуктивно – під таким неофіційним гаслом проходив 16-18 вересня 2020 року в Києві XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації» (далі – Форум). Уперше в Україні в умовах карантину Групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 тис. спеціалістів.

Організаторами на території виставкового центру АККО Інтернешнл були створені всі необхідні умови для безпечної комунікації учасників, відвідувачів та гостей Форуму. Обов'язкове перебування в масці, проходження температурного скринінгу та застосування дезінфекторів для рук не завадили знайомствам, спілкуванню та підтриманню ділових зв'язків.



Ideї. Інновації. Рішення

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках IX міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України». Відвідувачам виставки була надана можливість поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, шкіл, майстер-класів, що вперше проводилися online та offline.

Щоразу гості Форуму отримують яскраві враження, генерують оригінальні ідеї, знайомляться з технологічними інноваціями та – головне! – спільно знаходять рішення гострих проблем.

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу відбулося понад 25 науково-практичних заходів та 20 майстер-класів за напрямками «Організація та управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Загальна практика – сімейна медицина», «Терапія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів і медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Функціональна діагностика», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Сестринська справа».

Під час науково-практичної конференції «Інноваційні моделі управління та оптимізації діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», організованої кафедрою управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика відбувся діалог між медичними директорами, заступниками, керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю. Темою дискусії стали аспекти підготовки керівників закладів охорони здоров'я, особливості контролю знань підвищення кваліфікації лікарів за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання. Обговорювалися також особливості організації вторинної стаціонарної медичної допомоги в період реформування галузі охорони здоров'я.

На семінарі-практикумі «Актуальні організаційно-правові питання медичної практики в умовах реформ: завдання та відповідальність керівника» було розглянуто останні зміни нормативних актів, які регламентують провадження медичної практики; умови та порядок отримання ліцензії для юридичних осіб; актуальні організаційні, кадрові та інші питання в закладах охорони здоров'я у зв'язку з пандемією COVID-19; планові та позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19 та ще чимало важливих питань.

Глобальні стандарти забезпечення процесів якості в закладах охорони здоров'я стали темою семінару, організованого ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). Учасники семінару зосередилися на розв'язанні таких актуальних тем, як: акредитація лабораторій медичних закладів відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015; нові підходи до управління якістю надання медичної допомоги на національному рівні; практика впровадження міжнародних стандартів у медичному закладі, ризик-менеджмент у медичному закладі тощо.

Неабиякий інтерес у учасників Форуму викликала науково-практична конференція «Можливості високотехнологічних мультимодальних методів діагностики», організована кафедрою радіології НМАПО імені П.Л. Шупика. Лікарів ультразвукової діагностики (УЗД), радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Актуальні проблеми променевої діагностики», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України». Не менш цікавою для спеціалістів подією стала науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтенсивна терапія в онкорадіології» від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків).



Як реалізується медична реформа? Які інноваційні технології впроваджуються в медичних закладах? Наскільки суттєво зміниться система безперервної медичної освіти? Ці та інші питання обговорювали фахівці, діяльність яких безпосередньо пов'язана з медициною. До обговорення було запрошено вчених та лікарів різних спеціальностей, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності, медичних директорів та їх заступників, розробників нових технологій та ІТ-програм, виробників і постачальників обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медзакладів.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації. Організаторами та співорганізаторами були Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, Група компаній LMT, Національний медичний університет (НМУ) імені О.О. Богомольця. До підготовки та інформаційного наповнення заходу також долучилися профільні асоціації, громадські об'єднання, вищі навчальні медичні заклади, українські та зарубіжні ЗМІ.

Почути. Побачити. Випробувати

У рамках Міжнародного медичного форуму відбулася міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO. Компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення та інше. За словами учасників, зона експозиції – це гіпермаркет медичного обладнання, де можна швидко і безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO – майданчик, де виробники представили лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Традиційно під час Форуму налагоджувалися бізнес-зв'язки, формувалися спільноти за інтересами, проводилися експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

Учасники дводенної Всеукраїнської школи ультразвукової та функціональної діагностики, а це понад 5500 спеціалістів з України та зарубіжжя, дізналися про поточний стан УЗД в Україні та світі, отримали інформацію про ультразвукове дослідження легень в епоху COVID, розглянули особливості ремоделювання магістральних артерій у хворих на гепатоцеребральну дистрофію, УЗД діагностику післяопераційних та післяпроменевих змін у молочних залозах і практичне використання доплерометрії в акушерстві. Завдяки online трансляції своїми знаннями з учасниками Форуму поділилися провідні фахівці з інших країн світу.

Уперше було організовано Всеукраїнську школу ультразвукової та функціональної діагностики для сімейних лікарів, де експерти розповідали про УЗД в практиці сімейного лікаря, розглянули портативні УЗД апарати, УЗ системи штучного інтелекту.

Шостий рік поспіль терапевтів та сімейних лікарів збирає VI терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», яку організовує кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.



Проблеми діагностики й лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозиумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозиум «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф», який цього року проходив в online та offline форматі. У рамках Школи екстреної медичної допомоги пройшли майстер-класи, під час яких було розглянуто та продемонстровано на прикладах використання ультразвуку при невідкладних станах та в інтенсивній терапії дорослих, дітей (протокол POCUS, протоколи BLUE, FAST), особливості проведення протоколу TCCC та TECC, базову та спеціалізовану підтримку життя.

Напрямок «Хірургія, нейрохірургія» об'єднав низку дуже цікавих заходів — науково-практичні конференції «Інтервенційне лікування болю 2020» і «Діагностика та лікування захворювань стравоходу та стравохідно-шлункового переходу». Слухачі заходів отримали вичерпну інформацію про сучасні можливості хірургічного лікування раку стравоходу, особливості анестезіологічного забезпечення операцій на стравоході, розглянули проблемні

питання в хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, сучасні аспекти лікування ахалазії кардії, також обговорили такі питання, як стероїдні ін'єкції в лікуванні вертеброгенного болю, перирадикулярні ін'єкції під КТ-навігацією, нейромодуляція при хронічному болю: можливості та перспективи, ультразвукова навігація в медицині болю та багато інших питань.

Про нові технології в ортопедії та травматології розповіли на конференції спеціалісти ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (м. Харків).

На науково-практичній конференції «Хірургічне лікування ушкоджень у ділянці ліктьового суглоба. Актуальні питання діагностики та лікування наслідків ушкоджень

у ділянці гомілковостопного суглоба» ділилися своїми знаннями представники ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися



на науково-практичній конференції до 100-річчя Національного інституту раку «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин».

Актуальні та важливі питання розглянули на своїй науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в лікуванні онкозахворювань» експерти Національного інституту раку.

Привернули увагу та залучили до гарячої дискусії акушерів і гінекологів представники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ) на науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок». Не менш цікавою була науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ризику» від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, у ході якої було розглянуто чимало актуальних питань.

Традиційно великою популярністю користувалася Школа медсестринства. Обов'язки медичної сестри, особливості підготовки спеціалістів із невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, принципи надання домедичної допомоги травмованим у надзвичайних ситуаціях, практика гігієни рук в умовах пандемії — системні помилки, виявлення, наслідки та методи їх усунення, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, COVID-19 як внутрішньолікарняна інфекція: ефективні методи профілактики — усі ці та безліч інших питань розглядалися в рамках школи. Також відбулася низка майстер-класів із надання домедичної допомоги травмованим та при раптовій зупинці серця.

Проведення наступного, XII Міжнародного медичного форуму планується 20-22 квітня 2021 року.

Дізнайтеся про все цікаве у світі медицини: WWW.MEDFORUM.IN.UA



Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон: дом.....

роб.....

моб.....

E-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

- 1.....
- 2.....
- 3.....

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?.....

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

На яку тему?.....

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



Бронхіальна астма (БА) – гетерогенне захворювання, що зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Діагностується за наявності в анамнезі респіраторних симптомів, таких як свистячі хрипи, задишка, стиснення в грудях і кашель, які змінюються з часом та за інтенсивністю, а також нестійкого обмеження повітряного потоку на видиху.

GINA-2020: що нового?

Global Initiative for Asthma, перегляд 2020 р.

БА – поширене хронічне респіраторне захворювання, на яке хворіють 1–18% населення різних країн (див. Додаток до розділу 1). Для астми характерні мінливі симптоми хрипів, задишки, стиснення в грудях і/або кашлю, а також нестійке обмеження повітряного потоку на видиху. Як симптоми, так і обмеження потоку повітря змінюються з часом та за інтенсивністю. Часто вони спричиняються такими факторами, як фізичне навантаження, вплив алергенів або подразників, зміна погоди або вірусні респіраторні інфекції.

Симптоми та обмеження повітряного потоку можуть зникати спонтанно або після прийому препаратів, іноді вони відсутні впродовж декількох тижнів або місяців. З іншого боку, у пацієнтів можуть виникати епізодичні загострення БА, які загрожують життю та зумовлюють значний тягар для пацієнтів і суспільства (див. Додаток до розділу 1). Зазвичай БА пов'язана з гіперреактивністю дихальних шляхів на прямі або непрямі подразники, а також із хронічним запаленням дихальних шляхів. Ці ознаки зберігаються навіть за відсутності симптомів або в разі нормальної функції легень, але можуть нормалізуватись у процесі лікування.

Фенотипи астми

БА – гетерогенне захворювання з різними механізмами розвитку. Розрізняють групи демографічних, клінічних і/або патофізіологічних ознак часто називають фенотипами астми [5–7]. Для пацієнтів із більш тяжкою БА доступні певні методи лікування, спрямовані на фенотип захворювання. Однак не було виявлено сильного взаємозв'язку між певними патологічними проявами та клінічними закономірностями або відповіддю на лікування. Потрібні додаткові дослідження, аби зрозуміти клінічну цінність класифікації БА за фенотипами.

Виявлено багато клінічних фенотипів астми [5–7]. Найпоширенішими є:

- **Алергічна астма:** це найлегше розпізнаваний фенотип астми, який часто дебютує в дитячому віці і пов'язаний з анамнезом і/або сімейним анамнезом алергічних захворювань, таких як екзема, алергічний риніт, харчова або лікарська алергія. Під час дослідження індукованого мокротиння перед лікуванням в таких пацієнтів часто виявляють еозинофільне запалення дихальних шляхів. Пацієнти з цим фенотипом БА зазвичай добре реагують на лікування інгаляційними кортикостероїдами (ІКС).

- **Неалергічна астма:** у деяких пацієнтів розвивається БА, не пов'язана з алергією. Клітинний профіль мокротиння таких пацієнтів може бути нейтрофільним, еозинофільним або містити незначну кількість запальних клітин (пауцигранулоцитарним). У пацієнтів із неалергічною БА часто спостерігають слабку найближчу (короткострокову) реакцію на ІКС.

- **Астма в дорослих (пізня):** у деяких дорослих, особливо жінок, БА вперше виникає в дорослому віці. Такі пацієнти, як правило, не мають алергії, часто потребують вищих доз ІКС або є відносно стійкими до КС-терапії. У пацієнтів із пізньою БА необхідно виключати професійну астму.

- **Астма зі стійким обмеженням потоку повітря:** у деяких пацієнтів із тривалим перебігом БА розвивається стійке, або повністю незворотне, обмеження повітряного потоку. Вважають, що воно пов'язане з реорганізацією стінок дихальних шляхів.

- **Астма з ожирінням:** у деяких хворих з ожирінням і БА спостерігають виражені респіраторні симптоми й незначне еозинофільне запалення дихальних шляхів.

Дані про природний перебіг БА після встановлення діагнозу обмежені, але в одному дослідженні було показано, що приблизно в 16% дорослих із недавно діагностованою БА може спостерігатися ремісія вродовж 5 років [8].

COVID-19 і БА

Радьте пацієнтам із БА продовжувати приймати протиастиматичні препарати, особливо ІКС і пероральні КС (ПКС), якщо їх було призначено.

- Прийом протиастиматичних лікарських засобів треба продовжувати як зазвичай. Відміна ІКС часто призводить до потенційно небезпечного погіршення перебігу БА.

- Для пацієнтів із тяжкою БА: продовжувати біологічну терапію і не припиняти раптово прийом ПКС, якщо їх було призначено.

Переконайтесь, що всі пацієнти мають **письмовий план дій щодо БА** з інструкціями стосовно:

- підвищення дози контролювальних і допоміжних препаратів у разі погіршення перебігу БА;
- застосування короткого курсу ПКС у разі тяжких загострень БА;
- того, в яких випадках звертатись по медичну допомогу.

Див. Звіт GINA-2020, щоб отримати додаткову інформацію про варіанти лікування згідно з планом дій при БА.

Уникайте за можливості застосування небулайзерів:

- небулайзери збільшують ризик поширення вірусу серед пацієнтів і медичних працівників;
- дозувальний інгалятор під тиском зі спейсером є найкращим вибором у разі тяжких загострень, з використанням мундштука або щільно прилягаючої лицьової маски, якщо потрібно.

Уникайте спірометрії в пацієнтів із підтвердженим/підозрюваним COVID-19:

- спірометрія може призвести до поширення вірусних частинок і створювати ризик зараження персоналу та пацієнтів;
- поки у вашому регіоні відбувається передача вірусу в популяції, відкладіть проведення спірометрії та пікфлоуметрії в закладах охорони здоров'я, якщо в цих дослідженнях немає нагальної потреби;
- дотримуйтеся запобіжних заходів щодо контактного та крапельного механізмів передачі.

Дотримуйтеся суворих заходів із контролю інфекцій, якщо потрібні процедури, що супроводжуються утворенням аерозолів:

- наприклад: небулізація, киснева терапія (у тому числі з використанням назальних канюль), індукція мокротиння, ручна вентиляція, неінвазивна вентиляція та інтубація;

- рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо боротьби з інфекцією наведено тут: [www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](http://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)

Дотримуйтеся місцевих медичних рекомендацій щодо гігієнічних стратегій і використання засобів індивідуального захисту, шойно нова інформація стане доступною у вашій країні чи вашому регіоні.

GINA-2019: знакові зміни в лікуванні БА

З міркувань безпеки GINA більше не рекомендує застосовувати монотерапію БАКД на 1-му Кроці лікування.

- Це рішення базувалося на доказах того, що монотерапія БАКД збільшує ризик тяжких загострень, а додавання будь-якого ІКС значно його зменшує.

Тепер GINA для зменшення ризику тяжких загострень рекомендує всім дорослим і підліткам із БА застосовувати як контролювальний препарат ІКС.

- ІКС може призначатися на регулярній основі (щодня) або, у разі легкої астми, за потреби – у вигляді низьких доз ІКС-формотеролу.

Стратегія зменшення популяційного ризику:

- інші приклади: статини, антигіпертензивні засоби;
- в окремих пацієнтів можуть не спостерігатись (або вони можуть не знати про них) найближчі (короткострокові) клінічні переваги;
- метою є зменшення ймовірності серйозних несприятливих наслідків на популяційному рівні.

Персоналізоване ведення пацієнтів із БА Початкове лікування БА: з чого починати?

Чи допомагає визначення рівня FeNO у вирішенні питання про початкове призначення ІКС?

У дослідженнях, переважно за участю пацієнтів, які не палять, вміст FeNO >50 млрд⁻¹ асоціювався з хорошою найближчою реакцією на ІКС [163, 172]. Однак у цих дослідженнях не вивчали віддалений ризик загострень. Отже, такі докази не означають, що безпечно щодо загострень утримуватися від призначення ІКС пацієнтам із низьким початковим вмістом FeNO. Зовсім недавно у двох 12-місячних дослідженнях легкої БА частота серйозних загострень була меншою в разі застосування за потреби ІКС-формотеролу порівняно із застосуванням за потреби БАТД і підтримувальною терапією ІКС, незалежно від вихідних показників запалення, зокрема FeNO [173, 174].

Отже, у пацієнтів із БА або підозрою на неї вимірювання FeNO може підтвердити рішення про початкове

призначення ІКС, але не може використовуватися для рішення про лікування ІКС. На основі минулих і сучасних даних GINA рекомендує призначення щоденних низьких доз ІКС або, якщо потрібно, низьких доз ІКС-формотеролу всім пацієнтам із легкою БА для зменшення ризику тяжких загострень [175].

ІКС-формотерол за потреби – якою має бути максимальна добова доза?

Низькі дози будесоніду–формотеролу за потреби:

- призначають для підтримувальної та полегшувальної терапії (Кроки 3–5), або лише за потреби (Кроки 1, 2), або в рамках плану дій щодо БА;
- згідно з інструкцією до препарату, максимальна рекомендована добова доза – 72 мкг формотеролу (12 інгаляцій будесоніду–формотеролу Турбухалер 200/6 мкг).

Низькі дози беклометазону–формотеролу за потреби:

- призначають для підтримувальної та полегшувальної терапії (Кроки 3–5) або в рамках плану дій щодо БА;
- згідно з інструкцією до препарату, максимальна рекомендована добова доза становить 48 мкг формотеролу (6 інгаляцій беклометазону–формотеролу у формі дозованого інгалятора під тиском (pMDI) 100/6 мкг).

Оцінка контролю симптомів

Оцінюючи контроль симптомів, враховують частоту використання БАКД:

- частіше вживання БАКД асоціюється з гіршими результатами, навіть у пацієнтів, які приймають ІКС.

На нашу думку, частота застосування ІКС-формотеролу не має враховуватися під час оцінки контролю симптомів, особливо в пацієнтів, які не приймають ІКС для підтримувальної терапії:

- ІКС-формотерол за потреби забезпечує контролювальну терапію;
- очікуються додаткові дані: це питання буде повторно розглянуто наступного року.

Кроки терапії БА

Крок 1: Пріоритетний засіб для контролю симптомів: комбінація низьких доз ІКС–формотеролу за потреби (дорослі та підлітки; рис.)

Пріоритетний засіб для контролю симптомів на 1-му Кроці терапії для дорослих і підлітків: комбінація низьких доз ІКС-формотеролу за потреби для усунення симптомів і, якщо потрібно, перед фізичними навантаженнями.

Крок 1, згідно з рекомендаціями GINA, призначений:

- для початкового лікування БА в пацієнтів із частотою симптомів <2 разів на місяць і відсутністю факторів ризику загострення; є групою, що рідко вивчається;

• зміна лікування на Крок нижче в пацієнтів, в яких БА добре контролюється на 2-му Кроці.

Застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби для усунення симптомів на 1-му Кроці в дорослих і підлітків (РД В) підтверджується непрямими даними масштабного подвійного сліпого дослідження, що порівнює цей режим із монотерапією БАКД і з регулярним прийомом низьких доз ІКС+БАКД за потреби в пацієнтів із легкою БА, що відповідають критеріям 2-го Кроку (див. нижче) [177]. Ці результати підтверджуються 2 відкритими рандомізованими контрольованими дослідженнями (РКД), що представляють спосіб застосування пацієнтами з легкою БА ІКС-формотеролу за потреби в реальних умовах [173, 174]. У цих дослідженнях пацієнти застосовували БАКД від 2 разів на місяць до 2 разів на день.

Найважливішими міркуваннями GINA щодо прийому низьких доз ІКС-формотеролу за потреби на 1-му Кроці були:

- Докази того, що пацієнти з нечастими симптомами БА мають ризик тяжких або смертельних загострень [178]. GINA рекомендує оцінювати фактори ризику загострень, а також контролювати симптоми.
- Зниження на дві третини частоти тяжких загострень у дослідженні застосування на 2-му Кроці низьких доз будесоніду—формотеролу за потреби проти монотерапії БАКД і той факт, що це було досягнуто за допомогою <20% середньої дози ІКС відносно щоденного їх прийому [177]. У відкритому РКД також спостерігали зменшення на 60% частоти тяжких загострень порівняно з монотерапією БАКД [173].
- Докази того, що в пацієнтів із нечастими симптомами прихильність до щоденної терапії ІКС є дуже низькою [179], що наражає їх на ризики, пов'язані з монотерапією БАКД.
- Важливо уникати суперечливих повідомлень під час навчання пацієнта. Раніше на початку лікування БА пацієнтам призначали лише БАКД для полегшення симптомів, але пізніше, незважаючи на те що це лікування було ефективним у хворих, їм сказали, що

потрібно приймати контролювальний препарат щодня, навіть коли немає симптомів, щоб зменшити використання БАКД. Рекомендація щодо забезпечення всіх пацієнтів засобом для контролю симптомів від початку терапії (зокрема, при легкій БА ІКС-формотерол за потреби) дає можливість послідовно інформувати про необхідність як зменшення симптомів, так і ризиків, і може запобігти формуванню в пацієнта залежності від БАКД як основного лікувального засобу.

Максимальна рекомендована добова доза будесоніду—формотеролу для використання за потреби відповідає 72 мкг формотеролу. Однак у РКД при легкій БА рідко спостерігали таке високе дозування, у середньому використовували приблизно 3-4 дози на тиждень [173, 177, 180].

Поки що всі докази застосування за потреби ІКС-формотеролу при легкій БА стосувалися низьких доз будесоніду—формотеролу, але можна призначати і беклометазон—формотерол. Обидва препарати добре зарекомендували себе при застосуванні за потреби в рамках підтримувальної та полегшувальної терапії Кроків 3-5 за GINA [181]; у чотирьох дослідженнях із застосуванням за потреби будесоніду—формотеролу при легкій БА не виявлено нових сигналів небезпеки.

Не проводилося досліджень використання за потреби ІКС-формотеролу в дітей віком 6-11 років. Однак занепокоєння щодо монотерапії БАКД стосується й дітей і має враховуватися під час призначення 1-го Кроку лікування.

Інші варіанти контролювальної терапії на 1-му Кроці для дорослих і підлітків

Прийом низьких доз ІКС щоразу, коли приймають БАКД (РД В): докази ефективності цієї стратегії на 1-му Кроці є непрямими, з досліджень з окремими або комбінованими інгаляторами ІКС і БАКД у пацієнтів, які відповідали критеріям 2-го Кроку лікування [184-187]. Ця рекомендація покликана зменшити ризик тяжких загострень і труднощі досягнення належної прихильності до регулярного прийому ІКС у пацієнтів

із нечастими симптомами. Застосування ІКС щоразу, коли приймають БАКД, може бути доцільним у країнах, де ІКС-формотерол недоступний або дорогий.

Крок 2. Пріоритетні варіанти контролювальної терапії: щодня низька доза ІКС плюс БАКД за потреби (дорослі, підлітки та діти) АБО низька доза ІКС—формотеролу за потреби (дорослі та підлітки)

Пріоритетний засіб для контролю симптомів на 2-му Кроці терапії (дорослі, підлітки та діти): щодня низькі дози ІКС плюс БАКД за потреби

Є велика кількість доказів, отриманих під час РКД і обсерваційних досліджень, які демонструють істотне зниження ризику тяжких загострень, госпіталізацій і смерті в разі регулярного застосування низьких доз ІКС; також зменшуються вираженість симптомів і бронхоконстрикція, спричинена фізичним навантаженням (РД А) [182, 188, 190, 199, 200]. У разі прийому низьких доз ІКС частота тяжких загострень зменшується вдвічі навіть у пацієнтів з частотою симптомів 0-1 день на тиждень [160].

Для цієї рекомендації найважливішим фактором було зменшення ризику важких загострень. Призначаючи щоденний прийом ІКС пацієнтам із легкою БА, клініцисти мають пам'ятати про ймовірність поганого комплаєнсу, що наражає пацієнтів на ризики, пов'язані з монотерапією БАКД.

Пріоритетний препарат для контролю симптомів на 2-му Кроці терапії (дорослі та підлітки): низька доза ІКС-формотеролу за потреби для купірування симптомів і, якщо потрібно, перед фізичними навантаженнями.

Під час розробки цієї рекомендації найважливішими міркуваннями GINA було запобігання тяжким загостренням і уникнення необхідності щоденного прийому ІКС у пацієнтів із легкою БА, які в клінічній практиці часто погано дотримуються призначеного лікування ІКС.

Як свідчить інструкція до препарату, максимальна рекомендована добова доза

ІКС-формотеролу становить 48 мкг формотеролу для беклометазону—формотеролу та 72 мкг формотеролу для будесоніду—формотеролу. Однак у РКД при легкій БА рідко можна було спостерігати таке високе дозування, а середня частота застосування ІКС-формотеролу за потреби становила приблизно 3-4 дози на тиждень [173, 174, 177, 180].

У пацієнтів із легкою БА одне дослідження показало, що будесонід—формотерол, вжитий за потреби та перед фізичним навантаженням, був так само корисний щодо зменшення бронхоконстрикції, спричиненої фізичним навантаженням, як щоденне застосування ІКС із БАКД за потреби чи перед тренуваннями [183]. Потрібні додаткові дослідження, але це свідчить про те, що пацієнти з легкою БА, яким призначають ІКС-формотерол за потреби для запобігання загостренням і контролю симптомів, можуть застосовувати ті самі ліки перед фізичним навантаженням, і їм не потрібно призначати БАКД перед тренуваннями (РД В).

Інші варіанти контролювальної терапії на 2-му Кроці для дітей і підлітків

Якщо ІКС-формотерол за потреби недоступний, іншим варіантом є прийом низьких доз ІКС щоразу, коли пацієнт приймає БАКД. Докази, отримані в ході досліджень з окремими або комбінованими інгаляторами ІКС і БАКД [184-186, 201], продемонстрували відсутність різниці в частоті загострень порівняно з щоденним прийомом ІКС.

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛР) менш ефективні, ніж ІКС [202], особливо щодо загострень (РД А). Їх можна призначати для початкової контролювальної терапії деяким пацієнтам, які не можуть або не хочуть використовувати ІКС; пацієнтам, в яких розвивалися серйозні побічні ефекти на тлі прийому ІКС; або пацієнтам із супутнім АР (РД В) [203, 204]. Перш ніж призначати монтелукаст, медичні працівники мають врахувати його переваги та ризики, а пацієнтів потрібно проінформувати про ризик розвитку нервово-психічних подій. Нещодавно Управління із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) зробило особливе попередження про ризик серйозних негативних наслідків для психічного здоров'я при застосуванні монтелукасту [205].

Побічні ефекти монтелукасту

У березні 2020 р. FDA зробила особливе попередження про зумовлений монтелукастом ризик серйозних нервово-психічних подій, у тому числі суїцидальної поведінки:

- суїцидальність у дорослих і підлітків;
- кошмари та розлади поведінки в дітей.

Перш ніж призначати монтелукаст, медичні працівники мають зважувати переваги та ризики, необхідно інформувати пацієнтів про ризик нервово-психічних подій.

Для дорослих або підлітків, які раніше не застосовували контролювальну терапію, регулярне щоденне використання низьких доз ІКС-БАТД як початкового підтримувального лікування зменшує симптоми та покращує функцію легень порівняно з низькими дозами ІКС [206]. Однак це лікування дорожче і додатково не зменшує ризик загострень проти монотерапії ІКС (РД А) [206].

У пацієнтів із сезонною алергічною БА, наприклад на пилок берези, з постійними симптомами БА треба

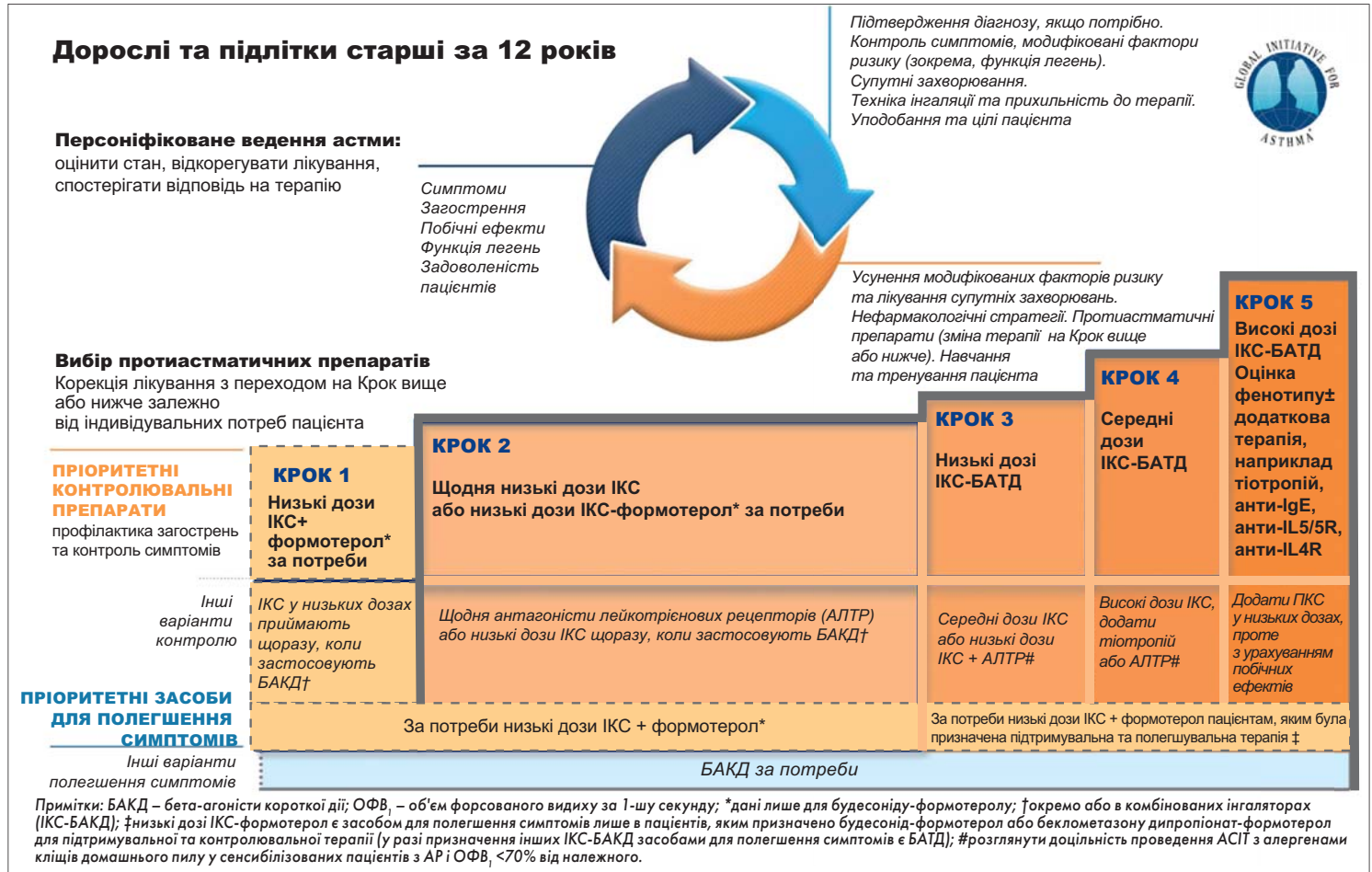


Рис. Рекомендована початкова контролювальна терапія для дорослих і підлітків із діагностованою БА

Продовження на стор. 28.

GINA-2020: що нового?

Global Initiative for Asthma, перегляд 2020 р.

Продовження. Початок на стор. 26.

розпочинати регулярний щоденний прийом ІКС або ІКС-формотеролу за потреби відразу після появи симптомів і продовжувати впродовж 4 тиж після закінчення сезону пилкування (РД D).

Не рекомендовано для рутинного застосування

Теофілін із пролонгованим вивільненням є малоефективним при БА [207-209] (РД В), його побічні ефекти є поширеними і можуть загрожувати життю в разі застосування високих доз (РД А) [213]. Кромони (недокроміл натрію та кромоглікат натрію) мають сприятливий профіль безпеки, але низьку ефективність (РД А) [211-213], а інгалятори, що їх містять, потребують обтяжливого щоденного промивання для уникнення закупорки.

Крок 3. Пріоритетні варіанти контролювальної терапії: підтримувальне застосування низьких доз ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби, АБО низькі дози ІКС-формотеролу для підтримувальної та полегшувальної терапії (дорослі та підлітки)

Перш ніж розглянути зміну терапії на Крок угору, перевірте наявність таких поширених проблем, як неправильна техніка інгаляції, низька прихильність до лікування, вплив факторів довкілля, а також переконайтеся, що симптоми зумовлені БА.

Пріоритетна контролювальна терапія на Кроці 3 у дорослих і підлітків

Для дорослих і підлітків на Кроці 3 є два пріоритетні варіанти лікування:

- комбінація низьких доз ІКС-БАТД для підтримувального лікування та БАКД за потреби як засіб для полегшення симптомів;
- низькі дози ІКС-формотеролу для підтримувального та полегшувального лікування.

У пацієнтів, які отримують підтримувальне лікування ІКС і БАКД за потреби, додавання БАТД у комбінованому інгаляторі забезпечує додаткове поліпшення симптомів і функції легень зі зниженням ризику загострень порівняно з тією самою дозою ІКС (РД А) [214, 215], але лише незначне зменшення використання допоміжного засобу для полегшення симптомів [216, 217]. На сьогодні схвалені комбіновані інгалятори з ІКС-БАТД для підтримувальної терапії БА на Кроці 3, що містить низькі дози флутиказону пропіонату—формотеролу, флутиказону пропіонату—сальметеролу, беклометазону—формотеролу, будесоніду—формотеролу і мометазону—формотеролу. Ефективність флутиказону фуорату—вілантеролу, якщо порівняти зі стандартним лікуванням, щодо контролю симптомів БА була продемонстрована в масштабному дослідженні в реальних умовах, проте щодо ризику загострень різниці виявлено не було [69, 218].

ІКС-формотерол для підтримувальної та полегшувальної терапії може призначатись у вигляді низьких доз

беклометазону—формотеролу або будесоніду—формотеролу. У дорослих і підлітків з ≥ 1 загостренням за минулий рік призначення ІКС-формотеролу для підтримувальної та полегшувальної терапії значно зменшує частоту загострень і при відносно низьких дозах ІКС забезпечує такі самі рівні контролю БА, як і фіксовані дози ІКС-БАТД для підтримувального лікування або більші дози ІКС, в обох випадках у поєднанні з БАКД за потреби (РД А) [219-224].

Інші варіанти контролювальної терапії на Кроці 3 для дорослих і підлітків

Для дорослих пацієнтів з АР і сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу (КДП) із субоптимально контролюваною БА, незважаючи на застосування від низьких до високих доз ІКС, розгляньте можливість проведення сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) за умови, що $\text{ОФВ}_1 > 70\%$ від прогнозованого [225, 226].

Варіантом лікування для дорослих і підлітків є збільшення дози ІКС до середньої [130], але на груповому рівні це менш ефективно, ніж додавання БАТД (РД А) [227, 228]. Іншими менш ефективними варіантами є призначення низьких доз ІКС + АЛР [229] (РД А) або низьких доз теофіліну з тривалим вивільненням (РД В) [230]. Див. Примітку вище про попередження FDA стосовно монтелукасту [205].

Крок 4. Пріоритетний засіб для контролю симптомів: низькі дози ІКС-формотерол для контролювальної та полегшувальної терапії (дорослі та підлітки), АБО середні дози ІКС-БАТД для контролю симптомів і БАКД за потреби (дорослі, підлітки та діти)

Хоча на груповому рівні більшість терапевтичних переваг ІКС зазначають у разі використання низьких доз, індивідуальна відповідь на ІКС-терапію може варіювати, і деякі пацієнти з неконтрольованою БА в разі використання низьких доз ІКС-БАТД, незважаючи на хорошу прихильність до лікування та правильну техніку інгаляції, можуть мати користь від підвищення підтримувальної дози ІКС до середньої. Високі дози ІКС більше не рекомендовані на Кроці 4.

Рекомендовані варіанти контролювальної терапії на Кроці 4 для дорослих і підлітків

Вибір терапії на Кроці 4 залежить від варіанту лікування на Кроці 3. Перш ніж перейти на Крок вище, перевірте наявність таких поширених проблем, як неправильна техніка використання інгалятора, низька прихильність до терапії, впливи навколишнього середовища, і переконайтесь, що симптоми зумовлені БА.

Для дорослих і підлітків з ≥ 1 загостренням за минулий рік комбінація низьких доз ІКС-формотеролу для підтримувальної та додаткової терапії ефективніша щодо зменшення ризику загострень у порівнянні з такими самими дозами ІКС-формотеролу для

підтримувальної терапії чи вищими дозами ІКС (РД А) [223]. Такий режим може призначатись у вигляді низьких доз будесоніду—формотеролу або беклометазону—формотеролу, як на Кроці 3; підтримувальну дозу за необхідності можна підвищити до середньої. Згідно з інструкцією до препарату, максимальна рекомендована добова доза формотеролу становить 48 мкг (для беклометазону—формотеролу) або 72 мкг (для будесоніду—формотеролу).

Як альтернатива в пацієнтів, що застосовують низькі дози ІКС-БАТД та БАКД за потреби і БА в яких лишається неконтрольованою, можна перейти до терапії середніми дозами ІКС-БАТД (РД В) [158]; комбінації ІКС-БАТД, як на Кроці 3.

Інші варіанти контролювальної терапії на Кроці 4 для дітей і підлітків

Тіотропій, антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії, у формі аерозольного інгалятора можна призначати для додаткової терапії пацієнтів ≥ 6 років, він помірно покращує функцію легень (РД А) [235, 236] і помірно зменшує частоту загострень [235-237]. Немає достатньої кількості доказів переваг комбінації ІКС-тіотропій у порівнянні з ІКС-БАТД [237].

У дорослих пацієнтів з АР і сенсibilізацією до КДП із субоптимально контролюваною БА, незважаючи на застосування від низьких до високих доз ІКС, розглянути доцільність проведення сублінгвальної АСІТ за умови, якщо $\text{ОФВ}_1 > 70\%$ від прогнозованого [225, 226].

У разі призначення середніх або високих доз будесоніду ефективність можна збільшити, застосовуючи препарат 4 рази на добу (РД В) [238, 239], проте проблемним моментом може бути прихильність до лікування. У разі використання інших ІКС прийнятним є застосування двічі на добу (РД D). У дорослих і підлітків іншими варіантами, які можуть бути додатково призначені до середніх або високих доз ІКС, але з меншою ефективністю, ніж БАТД, є АЛР (РД А) [240-244] або низькі дози теофіліну з повільним вивільненням (РД В) [208]. Див. Примітку вище про попередження FDA щодо монтелукасту [205].

КРОК 5. Пріоритетний варіант: оцінка фенотипу та розгляд необхідності призначення додаткового лікування (дорослі, підлітки та діти)

Пацієнти будь-якого віку зі стійкими симптомами або загостреннями, незважаючи на правильну техніку використання інгалятора та належну прихильність до лікування на Кроці 4, і щодо яких розглядалися інші варіанти контролювальної терапії, мають бути направлені до фахівця, в якого є досвід в обстеженні та лікуванні тяжкої БА (РД D) [138].

У разі тяжкої форми БА, як при астмі легкого та середньотяжкого перебігу [245], учасники РДК можуть бути нерепрезентативними для пацієнтів, яких спостерігають у клінічній практиці. Наприклад, реєстрове дослідження

показало, що понад 80% пацієнтів із тяжкою БА були б виключені з останніх досліджень, що оцінювали біологічну терапію [246].

Кишенькове керівництво GINA та алгоритм із діагностики та лікування тяжкої БА та БА, що важко лікується, у підлітків і дорослих наведені в розділі 3Е. Варіантами лікування, які можуть бути розглянуті після оптимізації поточної терапії, можуть бути *(завжди перевіряйте місцеві вимоги та критерії відповідності для платника):*

- **Комбінація високих доз ІКС-БАТД:** можна розглядати в дорослих і підлітків, але збільшення дози ІКС, як правило, забезпечує незначну додаткову користь (РД А) [122, 230, 228]; крім того, є підвищений ризик розвитку побічних ефектів, зокрема пригнічення надниркових залоз [247]. Високі дози ІКС рекомендують лише на дослідній основі впродовж 3-6 міс, коли хорошого контролю БА не вдається досягти за допомогою середніх доз ІКС-БАТД і/або третього контролювального засобу (наприклад, АЛР або теофілін із пролонгованим вивільненням (РД В) [208, 243].

- **Додавання тіотропію** (антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії; АМТД) у пацієнтів віком ≥ 6 років, в яких БА погано контролюється ІКС-БАТД. Додаткове призначення тіотропію (переважно в дозі 5 мкг один раз на добу за допомогою аерозольного інгалятора) помірно покращує функцію легень (РД А) і помірно подовжує час до тяжкого загострення, що потребуватиме ПКС (РД В) [236, 237]. Очікуються результати стосовно інших препаратів АМТД [236].

- **Додавання азитроміцину** (тричі на тиждень) у дорослих пацієнтів зі стійкими симптомами БА, незважаючи на середні/високі дози ІКС-БАТД, зменшувало частоту загострень у разі еозинофільної [248] та нееозинофільної БА [248, 249] (РД В) і покращувало якість життя, пов'язану з БА (РД В) [248, 249]. Діарея була більш поширеною [248]. Оскільки макроліди, такі як азитроміцин, можуть спричиняти ототоксичність і серцеву аритмію, хворих на БА з порушеннями слуху [248] або аномальним подовженням скорегованого інтервалу QT [248, 249] було виключено з досліджень. Перш ніж розглядати можливість додаткової терапії азитроміцином у дорослих пацієнтів із неконтрольованою або тяжкою БА, варто провести ЕКГ з визначенням тривалості інтервалу QTc, дослідження мокротиння на наявність атипичних мікобактерій, а також враховувати ризик підвищення антимікробної резистентності на популяційному рівні. Рекомендована тривалість лікування становить щонайменше 6 міс, оскільки явної користі не спостерігали через 3 місяці. Немає чітких даних щодо того, як довго треба продовжувати лікування.

- **Додаткова анти-IgE-терапія (омалізумаб):** для пацієнтів віком ≥ 6 років із помірною або тяжкою алергічною БА, яка не контролюється на Кроці 4-5 (РД А) [250, 251].

- **Додаткова анти-IL-5/5R-терапія** (підшкірно меполізумаб пацієнтам віком ≥ 6 років; внутрішньовенне введення реслізумабу пацієнтам віком ≥ 18 років) або анти-IL-5R-терапія (підшкірно бенралізумаб пацієнтам віком ≥ 12 років) у разі тяжкої еозинофільної БА, яка не контролюється за допомогою лікування на Кроці 4-5 (РД А) [252-256]. Дані про ефективність меполізумабу в дітей віком 6-11 років обмежені одним дуже невеликим відкритим неконтрольованим дослідженням.

• **Додаткова анти-IL-4Ra-терапія** (підшкірно дупілумаб) у пацієнтів віком ≥12 років із тяжкою БА типу 2 або в тих, хто потребує підтримувального лікування ПКС (РД А) [258-260].

• **Лікування на основі аналізу мокротиння:** для дорослих із постійними симптомами та/або загостреннями, незважаючи на високі дози ІКС або ІКС-БАТД, лікування може бути скореговане на основі еозинофілії (>3%) індукованого мокротиння. При тяжкій БА ця стратегія забезпечує зменшення загострень і/або зниження дози ІКС (РД А) [161].

• **Додаткове лікування за допомогою бронхіальної термопластики:** може бути розглянуто для деяких дорослих пацієнтів із тяжкою БА (РД В) [138, 261]. Докази обмежені та у вибраних пацієнтів. Довгострокові ефекти в порівнянні з контрольними пацієнтами, у тому числі щодо функції легень, невідомі.

• **Додавання низьких доз ПКС (≤7,5 мг/добу в перерахунку на преднізолон):** може бути ефективним у деяких дорослих із тяжкою БА (РД D) [138], але часто асоціюється зі значними побічними ефектами (РД А) [262, 263]. Їх призначення необхідно розглядати лише в дорослих пацієнтів із поганим контролем симптомів і/або частими загостреннями, незважаючи на правильну техніку використання інгалятора та хорошу прихильність до лікування на Кроці 4, а також після виключення інших провокувальних факторів та додаткових методів лікування, у тому числі біологічної терапії, де це доступно. Пацієнтів потрібно інформувати про можливі побічні ефекти [263]. Необхідно оцінювати стан хворих і контролювати стосовно ризику КС-індукованого остеопорозу, а пацієнтам, яким лікування призначається на період ≥3 міс, треба надати відповідні консультації щодо способу життя та призначити засоби для профілактики остеопорозу (де це доречно) [264].

Інші види терапії
Алергенспецифічна імунотерапія

АСІТ може бути варіантом лікування в разі помітної ролі алергії, у тому числі коли БА супроводжується алергічним ринокон'юнктивітом [282, 283]. Сьогодні

застосовують два підходи: підшкірна та сублінгвальна АСІТ. Раніше в небагатьох дослідженнях за участю пацієнтів із БА порівнювали АСІТ з фармакотерапією або використовували стандартизовані результати, такі як загострення, і більшість досліджень проводили за участю хворих на легку БА. Алергенами, які найчастіше використовували в дослідженнях АСІТ, були КДП і пилок трав. Недостатньо доказів безпеки та ефективності АСІТ у пацієнтів, сенсibilізованих до цвілі [284].

Підшкірна АСІТ полягає в ідентифікації та використанні клінічно значущих алергенів, введенні їх екстрактів з поступовим збільшенням дози з метою формування десенсибілізації та/або толерантності. Лікарі європейських країн зазвичай, віддають перевагу АСІТ одним алергеном, тоді як у Північній Америці часто призначають для лікування кілька алергенів [285]. В осіб із БА та алергічною сенсibilізацією АСІТ асоціюється зі зменшенням бальної оцінки симптомів і потреби в ліках, а також з алергенспецифічною та неспецифічною гіперреактивністю дихальних шляхів [285].

Щодо підшкірної АСІТ, аналіз об'єднаних даних відносно безпеки, отриманих із клінічних випробувань і постмаркетингового нагляду за алергічними респіраторними захворюваннями, зумовленими КДП, свідчить про те, що частота побічних реакцій на лікування становить приблизно 0,5% [286]. Результати останніх досліджень показують, що серйозні побічні ефекти АСІТ є рідкісними, але можуть проявлятися у вигляді анафілактичних реакцій, що загрожують життю.

Сублінгвальна АСІТ (СЛІТ)

У систематичному огляді було виявлено помірний вплив СЛІТ на БА в дорослих і дітей [283, 287, 288], але є сумніви щодо дизайну багатьох досліджень [289], в яких кілька досліджень, які порівнювали СЛІТ з фармакотерапією БА [290]. Нещодавнє дослідження СЛІТ з використанням алергенів КДП у пацієнтів із БА та АР, спричиненим КДП, продемонструвало помірне зменшення дози ІКС при високих дозах алергену в СЛІТ

[226]. В іншому дослідженні в пацієнтів із БА та АР, спричиненим КДП, АСІТ, додана до низьких або середніх доз ІКС, подовжувала час до загострення зі зменшенням ІКС при субоптимально контрольованій БА.

Побічні ефекти [291-293] СЛІТ з інгаляційними алергенами переважно обмежуються оральними та шлунково-кишковими симптомами.

Щеплення

Грип зумовлює значну захворюваність і смертність у загальній популяції та стає причиною загострень БА. Ризик грипозної інфекції можна зменшити завдяки щорічній вакцинації. Систематичний огляд плацебо-контрольованих РКД із вакцинації проти грипу не виявив зменшення частоти загострення БА [294], але такі дослідження не проводили з 2001 року. Однак нещодавні систематичний огляд і метааналіз, що вивчали обсерваційні дослідження з широким спектром дизайну, припустили, що вакцинація проти грипу зменшує ризик загострення БА, хоча для більшості досліджень не можна виключати упередженості [295]. Немає доказів збільшення частоти загострень БА після щеплення від грипу порівняно з плацебо [295]. Є обмежена кількість даних щодо безпеки та ефективності живої атенуйованої інтраназальної вакцини для дітей; більшість наявних доказів обмежується дітьми віком ≥3 роки.

Пацієнти з БА, передусім діти та особи похилого віку, мають вищий ризик розвитку пневмококової інфекції [296], але недостатньо доказів, щоб рекомендувати рутинну пневмококову вакцинацію пацієнтам із БА [297].

Бронхіальна термопластика

Бронхіальна термопластика в деяких країнах є потенційним варіантом лікування на Кроці 5 у дорослих пацієнтів, в яких БА залишається неконтрольованою, незважаючи на оптимізовані терапевтичні схеми та направлення до спеціалізованого центру з астми (РД В).

Під час бронхіальної термопластики на дихальні шляхи в ході 3 бронхоскопій здійснюють локальний радіоімпульсний

вплив [115]. Лікування значною мірою пояснюється ефектом плацебо [115]. У пацієнтів, які приймають високі дози ІКС-БАТД, бронхіальна термопластика була пов'язана зі збільшенням частоти загострень БА впродовж 3 міс лікування з наступним її зменшенням, але не було виявлено ніякого сприятливого впливу на функцію легень або симптоми БА порівняно з контрольними пацієнтами [115]. Тривале спостереження за деякими пацієнтами, які отримували лікування, виявило стійке зменшення частоти загострень порівняно з попереднім лікуванням [298]. Необхідне більш тривале спостереження за більшими когортами, яке порівнювало б ефективність і безпеку, зокрема функцію легень, у досліджуваних і контрольних пацієнтів.

Вітамін D

Кілька крос-секційних досліджень показали, що низький рівень вітаміну D у сироватці крові пов'язаний з порушенням функції легень, більшою частотою загострень і зниженою відповіддю на КС-терапію [299]. Додатки з вітаміном D можуть зменшувати частоту загострень БА, що потребуватимуть застосування системних КС, у хворих на БА з вихідним рівнем 25(ОН)D <25 нмоль/л [300]. У ході метааналізу в деяких дослідженнях було виявлено користь у разі прогресуючої БА, але досі немає жодних переконливих доказів того, що додатки з вітаміном D поліпшують контроль БА або зменшують частоту загострень [301-303]. Потрібні додаткові дослідження.

Пацієнти з ознаками БА та ХОЗЛ

Також називається «астми-ХОЗЛ-перехрест-синдром» або «астма + ХОЗЛ» (табл.).

- НЕ окреме захворювання, а описова назва для пацієнтів, з якими часто стикаються лікарі у своїй клінічній практиці.
- Астма та ХОЗЛ є гетерогенними станами, що накладаються один на одний.
- Діагнози астми та ХОЗЛ не є взаємовиключними.
- Кожне захворювання має кілька фенотипів, імовірно, з різними механізмами розвитку.
- Зростає інтерес до можливостей високоточної терапії.

Однак поняття «астма» та «ХОЗЛ» досі є клінічно важливими, оскільки дані підтверджують відмінності в рекомендаціях із лікування, заснованих на безпеці.

- Астма: ніколи не лікуйте лише бронходилататорами (ризик смерті, госпіталізації, тяжких загострень).
- ХОЗЛ: розпочати лікування з БАТД і/або антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії (АМТД) без ІКС.
- Пацієнти з діагнозом БА та ХОЗЛ частіше помирають або госпіталізуються, якщо отримують лікування БАТД у порівнянні з ІКС-БАТД (Gershon et al., JAMA, 2014; Kendzerska et al., Annals ATS, 2014).
- Високі дози ІКС можуть знадобитись і в разі тяжкої БА, але їх не варто застосовувати при ХОЗЛ (ризик пневмонії).

Розділ 5 для клінічної користі було перероблено з акцентом на клінічній діагностиці та безпечному початковому лікуванні.

Друкується в скороченні.

Реферативний огляд підготувала
Євгенія Канівець

Повну версію дивіться на сайті www.ginasthma.org.

Таблиця. Пацієнти з ознаками БА та ХОЗЛ. Клінічний фенотип – дорослі з хронічними респіраторними симптомами		
Висока ймовірність БА. За наявності декількох ознак лікувати як БА	Ознаки БА і ХОЗЛ. Лікувати як БА	Імовірно ХОЗЛ. За наявності декількох ознак лікувати як ХОЗЛ
Анамнез: Симптоми варіюють у часі та за інтенсивністю: тригерами можуть бути сміх, фізичне навантаження, алергени, пора року; початок до 40 років; симптоми розрішуються спонтанно чи під дією бронходилататорів (хв) або ІКС (дні, тиж). Поточний або встановлений в дитинстві діагноз БА. Функція легень: непостійне обмеження повітряного потоку на видиху може розвинути стійке обмеження повітряного потоку	Анамнез: Інтермітуючі або епізодичні симптоми: можуть дебютувати до або після 40-річного віку. Може бути куріння в анамнезі та/або інші токсичні впливи, або народження з малою масою тіла, або респіраторне захворювання, таке як туберкульоз. Будь-які ознаки БА, наведені в стовпчику зліва (наприклад, поширені тригери, розрішення симптомів спонтанно чи під дією бронходилататорів або ІКС, поточний або встановлений в дитинстві діагноз БА). Функція легень: стійке обмеження повітряного потоку на видиху; зворотне або ні в разі застосування бронходилататора	Анамнез: Постійна задишка (більшість днів): початок після 40 років; обмеження фізичної активності; їй може передувати поява кашлю/мокротиння; бронходилататори забезпечують обмежений ефект. Куріння або інші токсичні впливи в анамнезі, або народження з малою масою тіла, або респіраторне захворювання, таке як туберкульоз. Немає поточного або попереднього діагнозу БА. Функція легень: стійке обмеження повітряного потоку на видиху; зворотне або ні в разі застосування бронходилататора
Початкова фармакологічна терапія (а також лікування супутніх захворювань, модифікація факторів ризику; див. рис.)		
ІКС-терапія є основною для зменшення ризиків важких загострень і смерті (див. рис.). Низькі дози ІКС—формотеролу на вимогу можна використовувати для полегшення симптомів (див. рис.). Не призначати БАТД або АМТД без ІКС. Уникати застосування ПКС	ІКС-терапія є основною для зменшення ризиків тяжких загострень і смерті (див. рис.). Низькі дози ІКС—формотеролу на вимогу можна використовувати для полегшення симптомів (див. рис.). Зазвичай потрібно додати БАТД або АМТД. Додаткове лікування ХОЗЛ згідно з GOLD. Не призначати БАТД або АМТД без ІКС. Уникати застосування ПКС	Лікувати як ХОЗЛ (див. Звіт GOLD). Для початкової терапії АМТД або БАТД. Додати ІКС згідно з GOLD пацієнтам із госпіталізаціями, ≥2 загостреннями на рік, що потребували ПКС, еозинофілією крові ≥300/мкл. Уникати високих доз ІКС, уникати призначення ПКС. ІКС для полегшення симптомів не рекомендовані
Оцінити стан пацієнта через 2–3 міс, направити на консультацію до спеціаліста, якщо немає впевненості в діагнозі або спостерігається неадекватна відповідь на лікування.		



Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2020 року

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) нині є четвертою провідною причиною смерті у світі [1], проте, за прогнозами, до 2020 р. воно посідає третє місце. У 2012 р. від ХОЗЛ померло понад 3 млн людей, що становить 6% усіх смертей у світі. ХОЗЛ є значною проблемою для охорони здоров'я, однак ця хвороба піддається лікуванню та профілактиці. ХОЗЛ є основною причиною хронічної захворюваності та смертності в усьому світі; багато людей хворіють роками і передчасно помирають через ХОЗЛ або його ускладнення. Тягар, зумовлений ХОЗЛ, за прогнозами, впродовж наступних десятиліть збільшуватиметься внаслідок тривалого впливу факторів ризику розвитку ХОЗЛ і старіння населення [2].

Це кишенькове керівництво розроблене на основі Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (перегляд 2019 р.), його метою є надати неупереджений огляд поточних доказових даних щодо оцінки, діагностики та лікування пацієнтів з ХОЗЛ, що може допомогти клініцисту. Обговорення ХОЗЛ та його лікування, рівні доказів і конкретні цитати з наукової літератури наведені в оригіналі документа, що доступний на сайті www.goldcopd.org.

Визначення та загальні уявлення Що таке ХОЗЛ?

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

Що є причиною ХОЗЛ?

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

- **Куріння тютюну:** у курців сигарет спостерігають більшу поширеність респіраторних симптомів і порушень функції легень, вищий річний показник зниження об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) і більший рівень смертності від ХОЗЛ, ніж у некурців [6]. Інші види споживання тютюну (наприклад, трубка, сигара, кальян) [7-9], а також марихуани [10] теж є чинниками ризику ХОЗЛ, так само як і пасивне куріння [11].

- **Забруднення повітря приміщень:** унаслідок спалювання біопалива, що використовується для приготування їжі та обігріву, у погано вентильованих приміщеннях — фактор ризику, який особливо впливає на жінок у країнах, що розвиваються.

- **Професійний вплив:** органічний і неорганічний пил, хімічні речовини та пари — недооцінені фактори ризику розвитку ХОЗЛ [12, 14].

- **Забруднення атмосферного повітря:** веде до загально-го навантаження легень інгаляційними часточками, хоча, вочевидь, чинить відносно невеликий вплив на розвиток ХОЗЛ.

- **Генетичні чинники,** зокрема тяжкий спадковий дефіцит α_1 -антитрипсину [15]; ген, що кодує матричну металопротеїназу-12 (MMP-12) і глутатіон-S-трансферазу, також пов'язаний зі зниженням функції легень [16] або ризиком виникнення ХОЗЛ [17].

- **Вік та стать:** старший вік і жіноча стать збільшують ризик виникнення ХОЗЛ.

- **Ріст і розвиток легень:** будь-який фактор, який впливає на формування легень під час вагітності та дитячого періоду (маленька маса тіла під час народження, респіраторні інфекції тощо), здатен збільшувати індивідуальний ризик розвитку ХОЗЛ.

- **Соціально-економічний статус:** бідність чітко пов'язана з обструкцією дихальних шляхів [18], а низький соціально-економічний статус — з підвищенням ризику розвитку ХОЗЛ [19, 20]. Однак неясно, чи відображає ця закономірність вплив забрудненого повітря в приміщенні та зовні, скупченості людей, неповноцінного харчування, інфекцій та інших факторів, пов'язаних із низьким соціально-економічним статусом.

- **Бронхіальна астма (БА) та гіперреактивність дихальних шляхів:** БА може бути фактором ризику формування обмеження повітряного потоку та ХОЗЛ.

- **Хронічний бронхіт:** може збільшувати частоту загострень, у тому числі тяжких [21].

- **Інфекції:** наявність в анамнезі тяжких інфекцій дихальних шляхів у дитинстві пов'язана зі зниженням функції легень і посиленням респіраторних симптомів у дорослому віці [22].

Діагностика й оцінка ХОЗЛ Діагностика

Діагноз ХОЗЛ слід розглядати в будь-якого пацієнта із задишкою, хронічним кашлем або продукцією мокротиння та/або наявністю факторів ризику розвитку захворювання в анамнезі (табл. 1). Спірометрія потрібна для встановлення діагнозу в клінічному контексті [23]; показник ОФВ₁/ФЖЄЛ <0,70 після застосування бронходилататора підтверджує наявність стійкого обмеження повітряного потоку, а отже й діагноз ХОЗЛ у пацієнтів із відповідними симптомами і наявністю суттєвого впливу шкідливих подразників. Спірометрія є найбільш відтворюваним і об'єктивним методом визначення обмеження повітряного потоку. Це неінвазивний і доступний тест. Незважаючи на хорошу чутливість, вимірювання лише пікової швидкості видиху (ПШВ) не може бути єдиним надійним діагностичним критерієм через його низьку специфічність [24].

Диференційна діагностика

Основним захворюванням, з яким проводять диференційну діагностику, є БА. У деяких пацієнтів із хронічною БА за допомогою поточних методів візуалізації та фізіологічних досліджень неможливо провести чітку диференційну діагностику з ХОЗЛ. Ведення таких пацієнтів є подібним до такого при БА. Інші можливі діагнози зазвичай легше відрізнити від ХОЗЛ (табл. 2).

Таблиця 1. Основні критерії для припущення діагнозу ХОЗЛ	
Задишка	Прогресує впродовж тривалого часу. Посилюється під час фізичного навантаження. Постійна
Хронічний кашель	Може бути інтермітуючим або непродуктивним. Рецидивна бронхообструкція
Хронічна продукція мокротиння	Будь-яка ознака хронічного утворення мокротиння
Рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів	
Фактори ризику в анамнезі	Індивідуальні фактори (генетичні, вроджені аномалії та порушення розвитку). Куріння тютюну (у тому числі популярні місцеві форми споживання). Дим, що утворюється під час приготування їжі та опалення приміщень. Промисловий пил, пари, дим, газу та інші хімічні речовини
Сімейний анамнез ХОЗЛ і/або наявність факторів ризику в дитячому віці	Низька маса тіла під час народження, респіраторні інфекції в дитячому віці тощо
Примітка. Розглядати діагноз ХОЗЛ і проводити спірометрію за наявності будь-якого з цих критеріїв в осіб старше 40 років. Ці критерії не є діагностичними, проте наявність кількох ключових критеріїв підвищує ймовірність діагнозу ХОЗЛ. Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ необхідним є проведення спірометрії.	

Оцінка тяжкості

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

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

Таблиця 2. Диференційна діагностика ХОЗЛ	
Діагноз	Клінічні ознаки
ХОЗЛ	Початок у середньому віці. Симптоми поступово прогресують. Куріння тютюну або вплив іншого диму в анамнезі
БА	Ранній дебют (часто в дитячому віці). Симптоми значно варіюють з дня у день. Симптоми погіршуються вночі/рано вранці. Можуть спостерігатись алергія, риніт і/або екзема. БА в сімейному анамнезі. Супутнє ожиріння
Вроджена серцева недостатність	Збільшення розмірів серця на рентгенограмі, набряк легень. Дослідження легеневої функції виявляє зменшення легеневих об'ємів, немає обмеження повітряного потоку
Бронхоектази	Велика кількість гнійного мокротиння. Зазвичай асоційовані з бактеріальними інфекціями. Розширення бронхів і стоншення їхніх стінок за даними рентгенограми та комп'ютерної томографії (КТ)
Туберкульоз	Початок у будь-якому віці. На рентгенограмі виявляють інфільтрати. Мікробіологічне підтвердження. Висока захворюваність на туберкульоз у регіоні
Облітеруючий бронхіоліт	Початок у молодому віці, у некурців. В анамнезі може бути ревматоїдний артрит, гострий вплив диму. Спостерігають після пересадки легень або кісткового мозку. На КТ на видиху виявляють ділянки пониженої щільності
Дифузний панбронхіоліт	Здебільшого в азіатів. Переважно в чоловіків, некурців. Майже всі пацієнти мають хронічний синусит. На рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) та КТ з високою роздільною здатністю виявляють центрилобулярні вузлові затемнення і гіперінфляцію
Примітка. Зазначені ознаки зазвичай притаманні відповідним захворюванням, але не є обов'язковими. Наприклад, в особи, яка ніколи не курила, може розвинути ХОЗЛ (особливо в країнах, що розвиваються, де інші чинники ризику можуть бути важливішими, ніж куріння тютюну); БА може розвинути у дорослому і навіть похилому віці.	

Таблиця 3. Класифікація тяжкості обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ (заснована на показнику ОФВ ₁ після застосування бронходилататора; при ОФВ ₁ /ФЖЄЛ < 0,7)		
GOLD-1	Легке	ОФВ ₁ ≥ 80% від прогнозованого значення
GOLD-2	Помірне	50% ≥ ОФВ ₁ < 80% від прогнозованого значення
GOLD-3	Тяжке	30% ≥ ОФВ ₁ < 50% від прогнозованого значення
GOLD-4	Дуже тяжке	ОФВ ₁ < 30% від прогнозованого значення



Таблиця 4. Опитувальник mMRC для визначення ступеня задишки Відмітьте пункт, що вам підходить (лише один)		
mMRC Ступінь 0	Я маю задишку лише під час фізичних навантажень	☐
mMRC Ступінь 1	У мене утруднене дихання під час підйому сходами або руху під гору	☐
mMRC Ступінь 2	Через задишку я піднімаюся сходами повільніше, ніж мої ровесники, або мушу зробити зупинку аби перепочити	☐
mMRC Ступінь 3	Я роблю вимушену зупинку через кожні 100 м ходьби або через декілька хвилин підйому сходами	☐
mMRC Ступінь 4	Я не виходжу з дому через задишку або маю задишку, коли переодягаюся	☐

Класифікація тяжкості обмеження повітряного потоку

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

Варто зазначити, що кореляція між ОФВ₁, симптомами та впливом на стан здоров'я пацієнта є слабкою [47, 48]. Тому необхідна відповідна оцінка клінічних проявів.

Оцінка симптомів

Раніше ХОЗЛ розглядали як захворювання, яке переважно характеризується задишкою. Просте визначення вираженості задишки за допомогою Модифікованого опитувальника Британської медичної дослідницької ради (mMRC; табл. 4) [49] було визнано прийнятним, оскільки mMRC відображає інші показники стану здоров'я [50] і прогнозує ризик смерті [51, 52].

Зараз визнається, що ХОЗЛ супроводжується не лише задишкою [53]. Тому рекомендують проводити комплексну оцінку симптомів за допомогою САТTM (оціночний тест при ХОЗЛ) [33] та CCQ[®] (опитувальник для контролю ХОЗЛ).

Комбінована оцінка тяжкості ХОЗЛ

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

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

Докази на підтримку профілактичної та підтримувальної терапії

Панель 1	
Основні положення Ключовою є відмова від куріння. Фармакотерапія та замітники нікотину достовірно подовжують період відмови від куріння. Заборона куріння на законодавчому рівні та консультування медичними працівниками покращують рівень відмови від куріння. - Ефективність і безпечність електронних сигарет як допоміжного засобу в разі відмови від куріння є нині невизначеними. - Фармакотерапія може полегшити симптоми ХОЗЛ, зменшити частоту й вираженість загострень, поліпшити стан здоров'я та переносимість фізичних навантажень. - Кожна фармакологічна схема лікування має бути індивідуалізована та враховувати вираженість симптомів, ризик загострень, побічні ефекти, супутні захворювання, наявність і вартість ліків, а також відповідь пацієнта на лікування, його вподобання та здатність застосовувати різні доставкові пристрої (ДП). - Необхідно регулярно перевіряти техніку інгаляції. - Вакцинація проти грипу зменшує частоту інфекцій нижніх дихальних шляхів.	- Вакцинація проти пневмокової інфекції зменшує частоту інфекцій нижніх дихальних шляхів. - Легенева реабілітація полегшує симптоми, покращує якість життя, фізичну та психічну повсякденну діяльність. - У разі тяжкої хронічної гіпоксемії в спокої тривала киснева терапія покращує виживаність хворих. - У пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ і помірно десатурацією в спокої чи після фізичного навантаження тривале лікування киснем не рекомендується призначати рутинно. Однак під час оцінки потреби в додатковому кисні необхідно враховувати індивідуальні фактори пацієнта. - У пацієнтів із тяжкою хронічною гіперкапнією та госпіталізацією з приводу гострої дихальної недостатності в анамнезі довгострокова неінвазивна вентиляція (НІВ) легень може знизити смертність і запобігти повторній госпіталізації. - У деяких пацієнтів із прогресуючою емфіземою, резистентною до адекватної терапії, може бути корисним хірургічне або бронхоскопічне інвазивне лікування. - Паліативні підходи ефективні для контролю симптомів у разі прогресуючого ХОЗЛ.

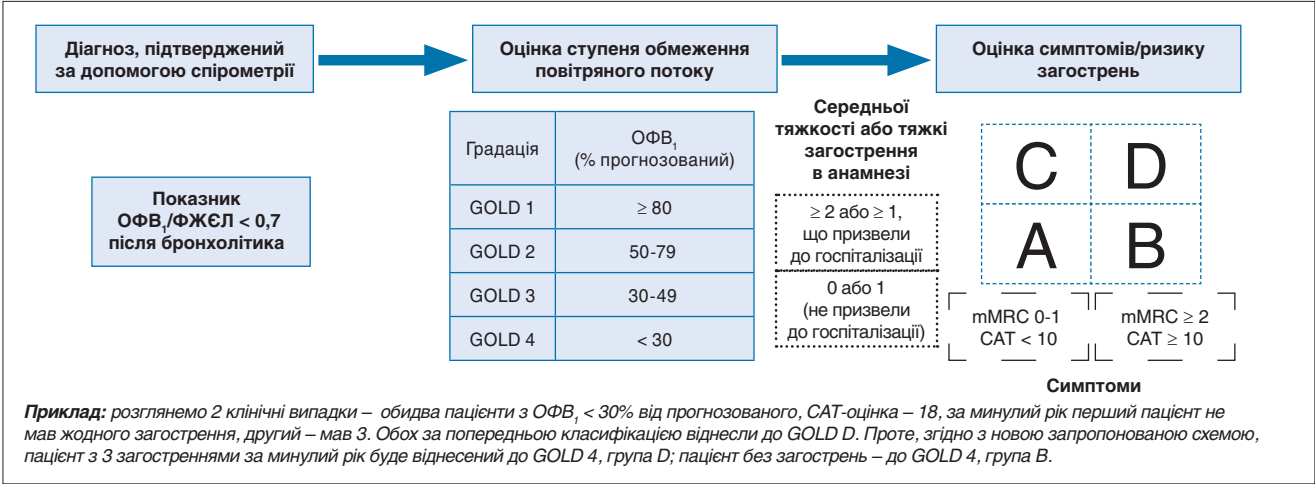


Рис. 1. Покращений ABCD-метод оцінки тяжкості ХОЗЛ

Вакцинація

Панель 2
Вакцинація при стабільному ХОЗЛ - Вакцинація проти грипу зменшує тяжкість захворювання та смертність пацієнтів із ХОЗЛ (рівень доказовості (РД) В). - PPSV23 (23-валентна пневмокова полісахаридна вакцина) продемонструвала здатність зменшувати частоту госпітальних пневмоній у пацієнтів із ХОЗЛ молодше 65 років з ОФВ₁ < 40% від прогнозованого значення або супутніми захворюваннями (РД В). - У загальній популяції осіб ≥ 65 років PCV13 (13-валентна кон'югована пневмокова вакцина) продемонструвала значну ефективність у скороченні бактеріємії і тяжких інвазивних пневмокових інфекцій (РД В).

Фармакологічна терапія стабільного ХОЗЛ

Огляд препаратів

Фармакологічна терапія ХОЗЛ направлена на зменшення вираженості симптомів, частоти й тяжкості загострень, а також підвищення толерантності до фізичних навантажень і покращення загального стану здоров'я. Досі немає доказів, що які-небудь наявні ліки впливають на тривале зниження функції легень у разі ХОЗЛ [70-74]. Апостеріорні докази такого ефекту для бронхолітиків тривалої дії та/або інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) [75, 76] потребують підтвердження в спеціально розроблених дослідженнях.

Бронходилататори

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

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

β₂-агоністи

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

4-6 год [77, 78]. Використання БАКД на регулярній основі і за потреби покращує ОФВ₁ і полегшує симптоми [79].

- Для одноразового застосування, як у разі ХОЗЛ, очевидно, немає переваг від рутинного застосування левальбутеролу, якщо порівняти зі звичайними бронхолітичними засобами [80]. БАТД демонструють тривалість дії ≥12 год і не викликають додаткових переваг від терапії БАКД за потребою [81].
- Формотерол і сальметерол – БАТД, що застосовуються двічі на добу; вони значно збільшують ОФВ₁ і легеневі об'єми, зменшують задишку, покращують стан здоров'я, зменшують частоту загострень і госпіталізацій [82], але не впливають на смертність або швидкість зниження функції легень.
- Індакатерол – БАТД, що застосовується один раз на добу, зменшує вираженість задишки [83, 84], покращує стан здоров'я [84], зменшує частоту загострень [84]. Деякі пацієнти скаржаться на кашель після інгаляції індакатеролу.
- Оладатерол і вілантерол є додатковими БАТД, що їх застосовують один раз на добу, вони покращують функцію легень і зменшують вираженість симптомів [85, 86].

Антимускаринові препарати

- Антимускаринові препарати (АМП) блокують бронхоконстрикторні ефекти ацетилхоліну на М₃-мускаринові рецептори, представлені на гладеньком'язових клітинах дихальних шляхів [92].
- АМП короткої дії (АМПКД), такі як іпратропій і окситропій, також блокують інгібуєний нейронний рецептор М₂, який потенційно може спричинити вагусно індуковану бронхоконстрикцію [93].
- АМП тривалої дії (АМПТД), такі як тіотропій, аклідиній, глікопіронію бромід і умеклідиній, тривало зв'язуються з М₃-мускариновими рецепторами, при швидшому від'єднанні від М₂-мускаринових рецепторів, тим самим подовжують тривалість бронхолітичного ефекту [92].
- У ході систематичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) було встановлено, що лише іпратропій має незначні переваги проти БАКД щодо функції легень, стану здоров'я та потреби в пероральних ГКС [94].
- Лікування АМПТД (тіотропієм) полегшує симптоми та покращує стан здоров'я [92, 95]. Вони також підвищують ефективність легеневої реабілітації [96, 97] і зменшують частоту загострень і зумовлених ними госпіталізацій [95].
- Клінічні випробування продемонстрували більший вплив на частоту загострень у разі лікування АМПТД (тіотропієм) проти БАТД [98, 99].

Метилксантини

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

Продовження на стор. 32.



Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2020 року

Продовження. Початок на стор. 30.

- Є обмежені та суперечливі дані щодо впливу низьких доз теофіліну на частоту загострень [110, 111].

Комбінована бронхолітична терапія

Поєднання бронходилаторів із різними механізмами та тривалістю дії може збільшити ефективність бронходилатації з меншим ризиком розвитку побічних ефектів порівняно зі збільшенням дози одного бронходилатора [113]. Комбінації БАКД і АМПКД є ефективнішими проти застосування цих препаратів окремо щодо покращення ОФВ₁ та зменшення вираженості симптомів [114]. Застосування формотеролу й тіотропію в окремих інгаляторах чинить більший вплив на ОФВ₁, ніж кожен препарат окремо [115].

Є декілька комбінацій БАКД та АМПКД в одному інгаляторі. Такі комбінації покращують функцію легень на відміну від плацебо [113]; це поліпшення незмінно більше, ніж ефекти від монотерапії бронхолітичними препаратами тривалої дії, хоча ступінь поліпшення менший, ніж повний сумарний ефект від прогнозованих реакцій на окремі компоненти [116]. У дослідженнях, де первинною кінцевою точкою була оцінка результатів пацієнтами, або в зведених аналізах комбінації бронхолітиків мали більший вплив на оцінку результатів пацієнтами порівняно з монотерапією [117-120]. В одному клінічному дослідженні комбіноване застосування БАТД/АМПТД забезпечувало найбільше покращення якості життя порівняно з плацебо чи окремими бронхолітичними компонентами у пацієнтів із тяжчим вихідним рівнем симптомів [121]. Ці клінічні випробування зосереджувалися на середніх даних по групах, однак клінічну відповідь на комбінації БАТД/АМПТД краще оцінювати індивідуально для кожного пацієнта. Показано, що застосування низьких доз БАТД/АМПТД двічі на добу полегшує симптоми та поліпшує стан здоров'я у хворих на ХОЗЛ [122]. Ці результати були показані для пацієнтів різних етнічних груп (азіатських і європейських) [123].

Протизапальні препарати

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

ІГКС

Попередні загальні міркування. Дані *in vitro* свідчать про те, що запалення, асоційоване з ХОЗЛ, є обмежено чутливим до ГКС. Більше того, деякі препарати, у тому числі β_2 -агоністи, теофілін або макроліди, можуть частково полегшувати чутливість до ГКС при ХОЗЛ [129, 130]. Клінічне значення цього ефекту встановлено ще не повністю.

Дані *in vivo* свідчать про те, що співвідношення доза–відповідь і безпека тривалого (>3 роки) застосування ІГКС у пацієнтів із ХОЗЛ є неясними та потребують додаткового дослідження [109]. Оскільки ефекти ІГКС при ХОЗЛ можуть бути модульовані одночасним використанням бронхолітиків тривалої дії, ці два терапевтичні варіанти обговорюються окремо.

Ефективність ІГКС (монотерапія). Більшість досліджень виявили, що монотерапія ІГКС на постійній основі не впливає на довгострокове зниження ОФВ₁ і смертність пацієнтів із ХОЗЛ [131]. Дослідження та метааналізи, в яких оцінювали вплив регулярної монотерапії ІГКС на смертність пацієнтів із ХОЗЛ, не надали переконливих доказів користі такого лікування [131]. У дослідженні TORCH спостерігали тенденцію до збільшення смертності у пацієнтів, які отримували лише флютиказону пропіонат, порівняно з тими, що отримували плацебо або комбінацію сальметеролу та флютиказону пропіонату [132]. Проте підвищення рівня смертності не спостерігали в пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували флютиказону фуруат, у дослідженні виживаності при ХОЗЛ із підвищеним серцево-судинним ризиком (SUMMIT) [133]. А втім, у разі ХОЗЛ середньої тяжкості застосування флютиказону фуруату

самостійно або в поєднанні з вілантеролом асоціювалося з уповільненням зниження рівня ОФВ₁ порівняно з плацебо або монотерапією вілантеролом у середньому на 9 мл/рік [134].

ІГКС у поєднанні з бронхолітичною терапією тривалої дії: у пацієнтів із ХОЗЛ від помірного до дуже тяжкого перебігу та загостреннями ІГКС у поєднанні з БАТД є ефективнішими, ніж будь-який з цих препаратів окремо, щодо покращення функції легень, стану здоров'я та зменшення частоти загострень [135, 136]. Клінічні випробування, що базувалися на вивченні смертності від усіх причин як первинної точки, не продемонстрували статистично значущого впливу комбінованої терапії на виживаність [132, 133].

Кількість еозинофілів у крові. У низці останніх досліджень було показано, що кількість еозинофілів у крові визначає вираженість ефекту ІГКС (додаються до регулярної підтримувальної бронхолітичної терапії) щодо запобігання майбутнім загостренням [127, 138-142]. Виявлений чіткий зв'язок між кількістю еозинофілів у крові та ефективністю ІГКС; у разі низького рівня еозинофілів не спостерігають жодних і/або зазначають незначні ефекти з наростаючим збільшенням їх вираженості зі збільшенням кількості еозинофілів.

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

Ефективність застосування ІГКС-умісних схем (ІГКС/АМПД/БАТД та ІГКС/БАТД у порівнянні з БАТД/АМПТД) вища в пацієнтів із високим ризиком загострення (≥ 2 загострення та/або 1 госпіталізація в попередньому році) [126, 127, 140]. Таким чином, використання кількості еозинофілів у крові для прогнозування ефективності ІГКС завжди варто поєднувати з клінічною оцінкою ризику загострення (про що свідчить анамнез загострень). Інші фактори (статус куріння, етнічна належність, географічне положення) можуть впливати на взаємозв'язок між ефективністю ІГКС і рівнем еозинофілів у крові, але їх ще доведеться вивчити. Механізм посилення ефекту від ІГКС у хворих на ХОЗЛ із вищим рівнем еозинофілів у крові залишається незрозумілим.

Потрійна інгаляційна терапія

Збільшення обсягу інгаляційної терапії до БАТД + АМПТД + ІГКС (потрійна терапія) може відбуватися різним чином [172]. Вона може покращувати функцію легень, оцінку відповіді на терапію пацієнтами і зменшувати частоту загострень [173-176]. Додавання АМПТД до БАТД/ІГКС покращує функцію легень і оцінку стану пацієнтами, зокрема зменшує ризик загострень [174, 177-180].

Пероральні ГКС

Пероральні ГКС зумовлюють численні побічні ефекти, зокрема стероїдну міопатію [184], що може призводити до м'язової слабкості, зниження функціональної здатності та розвитку дихальної недостатності в осіб із дуже тяжким ХОЗЛ. Показано, що призначення

системних ГКС для лікування загострень госпіталізованим пацієнтам або під час візитів до закладів невідкладної допомоги знижує частоту неефективності лікування, рецидивів, покращує функцію легень і зменшує вираженість задишки [185]. Водночас дані проспективних досліджень щодо довгострокових ефектів пероральних ГКС при стабільному ХОЗЛ обмежені [186, 187]. Тому, хоча пероральні ГКС мають значення для лікування загострень, вони не відіграють жодної ролі в щоденному рутинному лікуванні ХОЗЛ через відсутність переваги користі від їх застосування над високою частотою системних ускладнень.

Інгібітори ФДЕ-4

Основна дія інгібіторів ФДЕ-4 полягає в зменшенні запалення шляхом пригнічення розпаду внутрішньоклітинного циклічного АМФ [188]. Рофлуміласт – пероральний препарат, що застосовується один раз на добу, без прямої бронхолітичної активності. Рофлуміласт усуває помірне та тяжке загострення в разі застосування системних ГКС у пацієнтів із хронічним бронхітом, тяжким або дуже тяжким ХОЗЛ, а також із загостреннями в анамнезі [189]. Ефективний вплив на функцію легень також спостерігається, коли рофлуміласт додають до бронхолітиків тривалої дії [191] і в пацієнтів, в яких не вдається досягти контролю фіксованими комбінаціями БАТД/ІГКС [191]. Повідомлялося, що корисні ефекти рофлуміласту виявляються більше в пацієнтів із наявністю в анамнезі госпіталізацій внаслідок загострення [192, 193]. Не було проведено жодного дослідження, яке порівнювало б рофлуміласт з ІГКС.

Антибіотики

- У попередніх профілактичних дослідженнях профілактичне безперервне застосування антибіотиків не впливало на частоту загострень при ХОЗЛ [195, 196]; у дослідженні з вивчення ефективності фармпрофілактики, яку проводили в зимові місяці впродовж 5 років, було зроблено висновок про відсутність користі [197].
- Більш пізні дослідження показали, що регулярне використання деяких антибіотиків може зменшити частоту загострень [198, 199].
- Застосування азитроміцину (250 мг/добу або 500 мг тричі на тиждень) або еритроміцину (500 мг двічі на добу) впродовж одного року в схильних до загострень пацієнтів знижувало ризик загострень порівняно зі звичайним лікуванням [200-202].

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

- У хворих на ХОЗЛ, які не отримують ІГКС, регулярне застосування муколітиків, таких як ердостеїн, карбоцистеїн і НАС, може зменшувати частоту загострень та помірно покращувати загальний стан здоров'я [203-205].

Інші засоби фармакотерапії наведені в панелі 3.

Панель 3

Інші засоби фармакотерапії
Додаткова терапія α_1 -антитрипсином:
• Внутрішньовенна додаткова терапія α_1 -антитрипсином може сповільнити прогресування емфіземи (РД В).
Протикашльові засоби:
• Немає переконливих даних щодо користі від застосування протикашльових засобів у пацієнтів із ХОЗЛ (РД С).
Судинорозширювальні препарати:
• Судинорозширювальні препарати не покращують перебіг захворювання, до того ж можуть погіршувати оксигенацію (РД В).

Лікування стабільного ХОЗЛ: фармакотерапія

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



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

Рис. 2. Початкова фармакотерапія ХОЗЛ

Алгоритми оцінки, початкового та наступного призначення фармакологічної терапії

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

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

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

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

Початкова фармакотерапія

Усім пацієнтам потрібно призначити швидкодіючі бронхолітики короткої дії для швидкого усунення симптомів.

Група А

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

Група В

- Для початкової терапії слід призначати бронхолітик тривалої дії. Інгаляційні бронхолітики тривалої дії кращі, ніж бронхолітики короткої дії, що приймаються за потребою і тому не рекомендовані [260, 261].
- Немає доказів, які б свідчили на користь певного класу бронхолітиків тривалої дії в порівнянні з іншими для початкового полегшення симптомів у цій групі пацієнтів. Вибір має залежати від індивідуальної оцінки пацієнтом зменшення вираженості симптомів.
- У пацієнтів із вираженою задишкою може бути розглянута доцільність початкової терапії двома бронхолітиками [121].

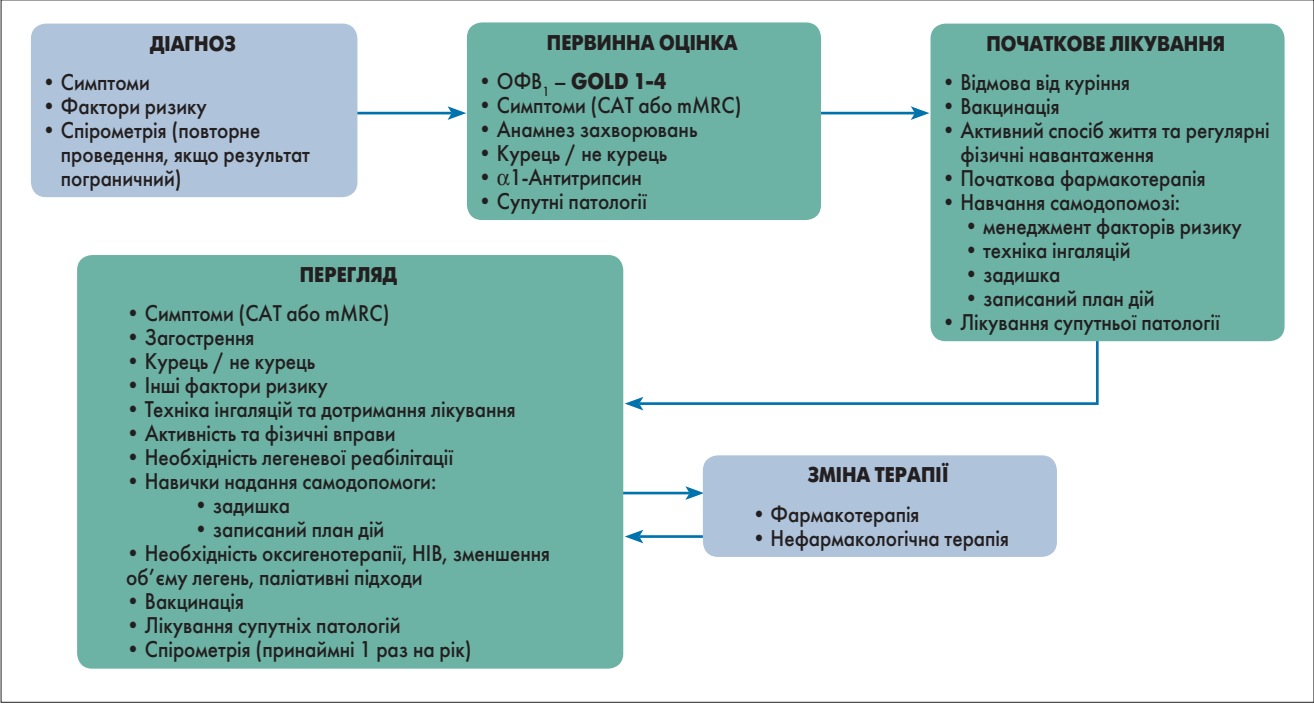


Рис. 3. Цикл ведення пацієнта

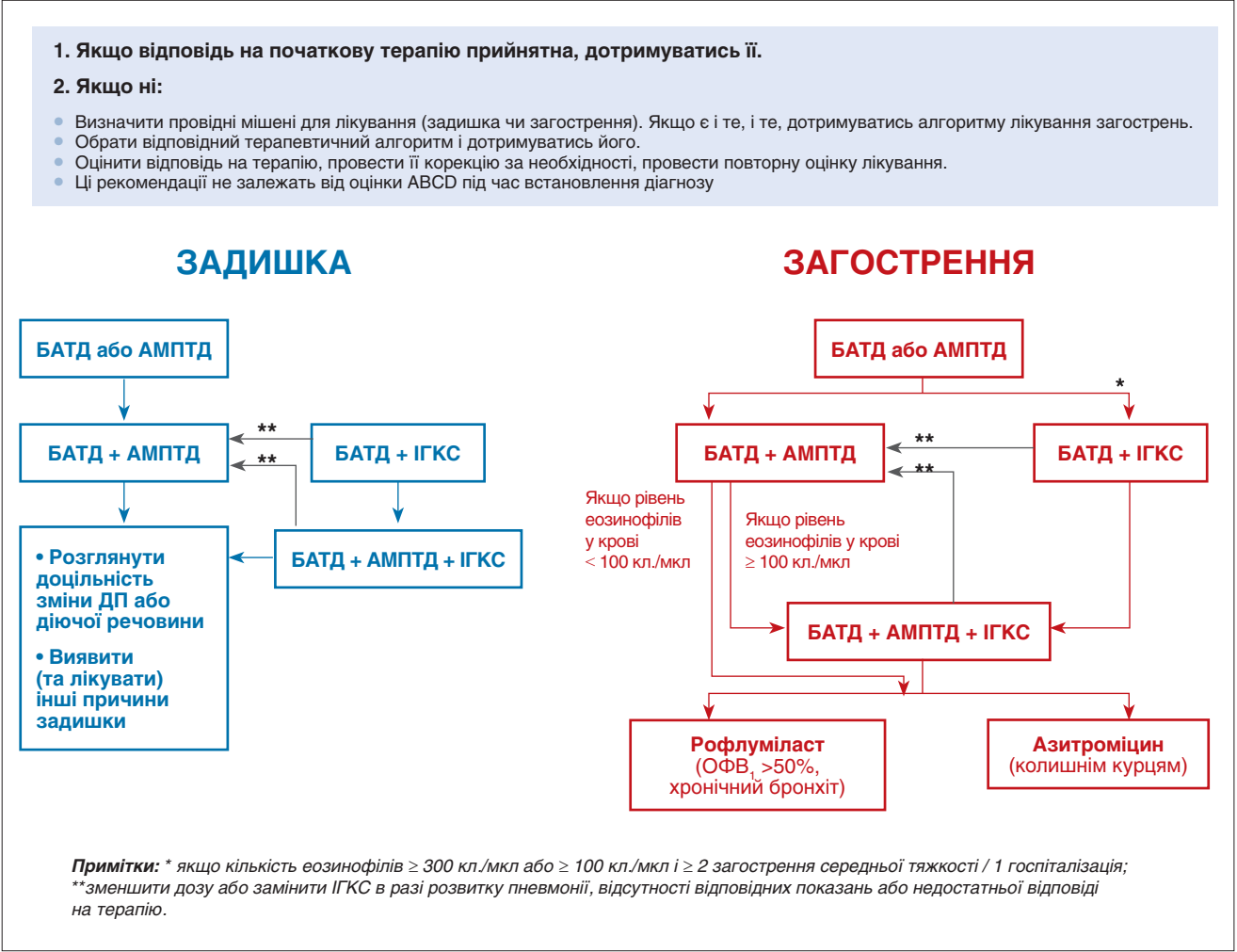


Рис. 4. Наступна фармакотерапія ХОЗЛ

- Пацієнти групи В імовірно матимуть супутні захворювання, які можуть поглиблювати їхні симптоми та впливати на прогноз, і таку можливість треба досліджувати [262, 263].

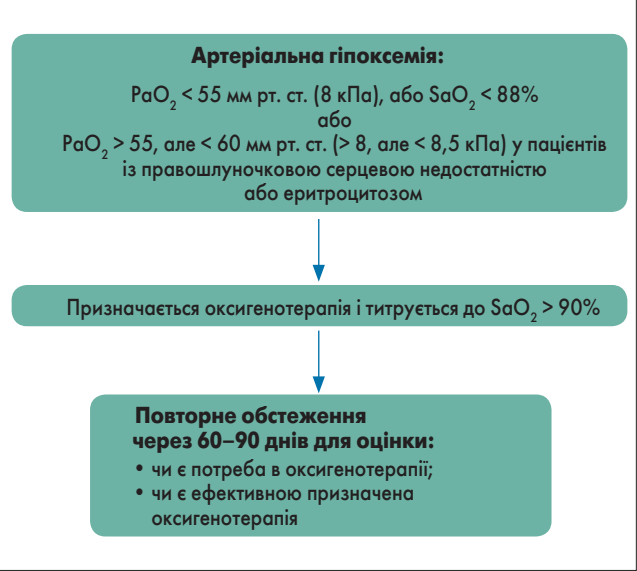


Рис. 5. Призначення додаткової оксигенотерапії пацієнтам із ХОЗЛ

Група С

- Для початкової терапії має призначатись один бронхолітичний препарат тривалої дії. У 2 прямих порівняльних дослідженнях [99, 264] АМПТД перевершив БАТД щодо запобігання загостренням, тому ми рекомендуємо в цій групі починати терапію з АМПТД.

Група D

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

Продовження на стор. 34.



Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2020 року

Продовження. Початок на стор. 30.

БАТД для початкового лікування варто приймати спираючися на вираженість симптомів.

- У деяких пацієнтів першим вибором може бути початкова терапія БАТД/ІГКС; таке лікування ймовірніше зменшить частоту загострень у пацієнтів з кількістю еозинофілів у крові ≥ 300 кл./мкл. БАТД/ІГКС також може бути першим вибором у хворих на ХОЗЛ з астмою в анамнезі.
- ІГКС можуть спричинити такі побічні ефекти, як пневмонія [155, 264], тому їх краще призначати як початкову терапію, лише врахувавши всі можливі клінічні переваги та ризики.

Наступна фармакотерапія

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

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

- Обстеження

Оцініть симптоми (задишка) та ризик розвитку загострень.

- Оцінка

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

- Корекція

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

Задишка

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

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

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

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

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

Загострення

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

підозрою на неї в анамнезі. Визначення кількості еозинофілів у крові може виявити пацієнтів із більшою ймовірністю хорошої відповіді на ІГКС. У пацієнтів з одним загостренням на рік рівень еозинофілів у периферійній крові ≥ 300 кл./мкл свідчить про вищу ймовірність хорошої відповіді на терапію БАТД/ІГКС [138, 139]. У пацієнтів з ≥ 2 середньотяжкими загостреннями на рік або принаймні одним тяжким загостренням, що потребувало госпіталізації за попередній рік, призначення БАТД/ІГКС може розглядатися за рівня еозинофілів у крові ≥ 100 кл./мкл, оскільки ефекти ІГКС більш виражені у пацієнтів із більшою частотою і/або тяжкістю загострень [127].

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

- розширення обсягу терапії до БАТД/АМПТД/ІГКС. Хороша відповідь на додавання ІГКС може спостерігатися в разі кількості еозинофілів у крові ≥ 100 кл./мкл, при цьому сильніша реакція імовірніша за вищих показників еозинофілів;

- додавання рофлуміласту або азитроміцину (див. нижче), якщо рівень еозинофілів у крові < 100 кл./мкл.

- Пацієнтам, в яких розвиваються загострення, незважаючи на терапію *БАТД/ІГКС*, ми рекомендуємо перейти до потрібної терапії шляхом додавання АМПТД [127, 179]. В іншому випадку препарати можуть бути замінені на БАТД/АМПТД, якщо спотерігається погана відповідь на терапію ІГКС або зумовлені ними побічні ефекти потребують їх відміни.

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

- додати рофлуміласт*. Це може бути доцільним у пацієнтів з $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ від прогнозованого значення та хронічним бронхітом [191], особливо якщо вони мали принаймні одну госпіталізацію з приводу загострення за попередній рік [192, 266];

- додати макролід*. Найкращі наявні докази стосуються застосування азитроміцину, особливо в тих, хто тепер не курить [193, 202]. Приймаючи рішення, слід враховувати розвиток бактеріальної резистентності;

- відміна ІГКС*. Її доцільність можна розглядати в разі розвитку побічних ефектів (наприклад, пневмонії) або недостатньої ефективності терапії. Однак кількість еозинофілів у крові ≥ 300 кл./мкл вказує на пацієнтів із найбільшою ймовірністю почастищення загострень після відміни ІГКС, тому такі особи мають перебувати під пильним спостереженням [145, 146].

Контроль і спостереження

Регулярне спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ є обов'язковим. Функція легень може погіршуватися з часом, навіть за найкращого лікування. Необхідно контролювати симптоми, загострення та проводити об'єктивне дослідження обмеження повітряного потоку, щоб визначити необхідність корекції лікування, а також виявляти будь-які ускладнення та/або супутні захворювання, які можуть розвинути. На підставі даних сучасної літератури всебічний самоконтроль або рутинний моніторинг не продемонстрували довгострокових переваг стосовно загального стану здоров'я, якщо порівняти зі звичайною допомогою в пацієнтів із ХОЗЛ у терапевтичній практиці [270].

Лікування загострень ХОЗЛ

Основні питання:

- Загострення ХОЗЛ визначається як раптове погіршення респіраторних симптомів, що потребує додаткової терапії.

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

Загострення ХОЗЛ визначається як раптове погіршення респіраторних симптомів, що потребує призначення додаткової терапії [271, 272].

Вони класифікуються як:

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

Загострення є важливою подією у веденні пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки вони негативно впливають на стан здоров'я, рівень госпіталізації, частоту рецидивів, прогресування захворювання [271, 272]. Загострення ХОЗЛ — це складні події, які зазвичай пов'язані з активацією запалення дихальних шляхів, збільшенням продукції мокротиння та поглинання газів. Ці зміни призводять до посилення задишки, що є ключовою ознакою загострення. Іншими симптомами є посилення гнійного характеру та об'єму мокротиння, а також кашлю та хрипів [273]. Оскільки в пацієнтів із ХОЗЛ часто є супутні захворювання, загострення необхідно клінічно диференціювати з іншими подіями, такими як гострий коронарний синдром, прогресування застійної серцевої недостатності, емболія легеневої артерії та пневмонія.

Вітамін D діє як імунomodulatory і відіграє роль у патофізіології загострень. Як і в разі всіх хронічних захворювань, рівень вітаміну D нижчий у пацієнтів із ХОЗЛ, ніж у осіб із задовільним станом здоров'я. Дослідження показали, що застосування харчових добавок в осіб із тяжким дефіцитом вітаміну D сприяють 50% зменшенню кількості загострень та госпіталізацій [216]. Тому рекомендовано, щоб усі пацієнти, госпіталізовані з приводу загострень, були обстежені для виявлення дефіциту вітаміну D та встановлення його тяжкості (< 10 нг/мл або < 25 нМ) з наступним призначенням суплементів, якщо потрібно.

Реферативний огляд підготували
Христина Ключківська та Євгенія Канівець

Повну версію дивіться на сайті
www.goldcopd.org.

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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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





HIKCAP®

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



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

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

* Інструкція для медичного застосування препарату 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**

