

# Пульмонологія

# Алергологія

# Риноларингологія



№ 3 (48)  
2019 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37631



Доктор медичних наук,  
професор  
**Василь Попович**

**Гострий тонзиліт:  
стратегія раціональної  
антибіотикотерапії  
з тактикою відкладеного  
призначення**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Сергій Зайков**

**Левовфлоксацин у терапії  
загострення хронічного  
обструктивного  
захворювання легень**

Читайте на сторінці **36**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Ігор Кайдашев**

**Сучасні аспекти  
застосування імунотропних  
засобів у менеджменті  
респіраторних інфекцій**

Читайте на сторінці **31**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Василь Копча**

**Дифілоботріоз людини –  
рідкісне, але небезпечне  
захворювання**

Читайте на сторінці **51**



Подія

**Конгрес Європейської  
академії алергії  
та клінічної імунології  
(EAACI-2019)**

Читайте на сторінці **6**

# Отривін

**ДІЄ ЗА 2 ХВИЛИНИ  
ТА ПРОТЯГОМ  
12 ГОДИН\***

- ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА
- АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ
- СИНУСИТ

- Полегшує дихання **НА 50%** протягом декількох хвилин<sup>1</sup>
- Не зафіксовано випадків медикаментозного риніту при використанні під час застуди протягом 10 днів<sup>2</sup>
- Містить охолоджувальні ароматичні речовини, які допомагають покращити відчуття прохідності повітря через ніс<sup>3-5</sup>

**ШВЕЙЦАРСЬКА ЯКІСТЬ**

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією до медичного застосування лікарського засобу.  
\*Для препарату розпочинається протягом 2 хвилин після застосування та зберігається до 12 годин згідно з інструкцією до застосування.  
ОТРИВІН З МЕНТОЛОМ ТА ЕВКАЛІПТОМ, спрей назальний, дозований 0,1%, Р.П. МОЗ України №UA/5416/01/01, Наказ №273 від 28.03.2016.  
1. ECCLES R, ET AL. AM J RHINOL 2008;22:491-496. 2. GRAF P, ECCLES R, CHEN S. EFFICACY AND SAFETY OF INTRANASAL XYLOMETAZOLINE AND IPRATROPIUM IN PATIENTS WITH COMMON COLD. EXPERT OPIN PHARMACOTHER. 2009;10(5):889-908. 3. EUCALYPTUS, EHRLICH S, 2011. AVAILABLE AT: HTTP://AVERAORG.ADAM.COM/CONTENT.ASPX?PRODUCTID=107&PID=33 &GID=000241 [LAST ACCESSED 4 APR 2012]. 4. CERMELLI C, FABIO A, FABIO G, QUAGLIO P. EFFECT OF EUCALYPTUS ESSENTIAL OIL ON RESPIRATORY BACTERIA AND VIRUSES. CURR MICROBIOL 2008; 56:89-92. 5. BURROW A, ECCLES R, JONES A. THE EFFECTS OF CAMPHOR, EUCALYPTUS AND MENTHOL VAPOUR ON NASAL RESISTANCE TO AIRFLOW AND NASAL SENSATION. ACTA OTOLARYNGOL 1983; 96(1-2):157-161.  
Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал №CHUKR/CHOTRI/0014/18. Дата виготовлення матеріалу: серпень 2018 р.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В РАМКАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДІВ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

# СЕРЕТИД

сальметерол/флютиказону пропіонат



## Хороший контроль над астмою\*

- може бути досягнутий у 4 з 5 (78%) пацієнтів\*
- досягається у більшій кількості пацієнтів при більш тривалій терапії<sup>1</sup>



### Важлива інформація щодо профілю переносимості:

- Серетид не є препаратом для зняття гострих симптомів, при яких потрібне застосування швидко- та короткодійчих бронходилататорів.
- Враховуючи ризик виникнення загострення астми, лікування Серетидом не можна припиняти раптово.<sup>2</sup>

\* Згідно з критеріями, що використовувалися в дослідженні GOAL, хорошого контролю на тлі прийому комбінації сальметерол/флютиказону пропіонату змогли досягнути 78% пацієнтів, що на момент включення в дослідження не приймали інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), 70% та 62% пацієнтів, що приймали низькі та середні дози ІГКС відповідно. Всього в дослідженні GOAL увійшов 3421 пацієнт.

### Серетид Дискус і Серетид Евохалер

Скорочена інструкція для медичного застосування\*\*

**Діючі речовини:** сальметеролу ксинафоат, флютиказону пропіонат.

**Лікарська форма.** Евохалер – аерозоль для інгаляцій, дозований. Дискус – порошок для інгаляцій, дозований.

**Показання.** Серетид Евохалер і Серетид Дискус: регулярне лікування бронхіальної астми у пацієнтів, яким показана комбінована терапія β2-агоністів (БА) тривалої дії та інгаляційних кортикостероїдів (ІГКС): - пацієнтів з незадовільним контролем бронхіальної астми на тлі терапії ІГКС та БА короткої дії за вимогою; - пацієнтів з адекватним контролем бронхіальної астми на тлі терапії ІГКС та БА тривалої дії у різних інгаляторах.

Серетид Дискус: підтримуюча терапія хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) у пацієнтів з ОФВ1 <60% від належних величин (до інгаляції бронходилататора) і повторними загостреннями в анамнезі, у яких виражені симптоми захворювання зберігаються, незважаючи на регулярну терапію бронходилататорами.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

**Спосіб застосування та дози.** Астма: Евохалер: Дорослі та діти віком від 12 років: 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/50 мкг флютиказону пропіонату; або 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/125 мкг флютиказону пропіонату; або 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/250 мкг флютиказону пропіонату двічі на добу. Діти віком до 4 років: немає даних щодо застосування Серетиду. Дискус: Дорослі та діти від 12 років: 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/100 мкг флютиказону пропіонату); або 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/250 мкг флютиказону пропіонату); або 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/500 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу. Діти від 4 до 12 років: 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/100 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу. ХОЗЛ: Дискус: Дорослі: 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/500 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу.

**Побічні реакції:** кандидоз (рота, горла, стравоходу), пневмонія, бронхіти; реакції гіперчутливості: шкірні реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка, бронхоспазм), анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок; синдром Кушинга, кушингоїдні симптоми, пригнічення функції надиркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінералізації кісток; гіпокаліємія, гіперглікемія; нервозність, неспокій, порушення сну та зміни поведінки, включаючи гіперактивність, збудження, депресію та агресію (переважно у дітей); головний біль, тремор; катаракта, глаукома; посилене серцебиття, тахікардія, аритмія (включаючи фібриляцію передсердь, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію), стенокардія; назофарингіт, подразнення горла; захриплість голосу/дисфонія, синусит, парадоксальний бронхоспазм; синці; м'язові спазми, травматичні переломи, артралгії, міалгії.

**Передозування.** Ознаками передозування сальметеролу є запаморочення, тремор, головний біль, тахікардія, підвищення систолического артеріального тиску. Оптимальними антидотами є кардіоселективні β-блокатори, які слід застосовувати з обережністю пацієнтам з бронхоспазмом в анамнезі. Передозування флютиказоном може спричинити до тимчасової супресії функції надиркових залоз, що може потребувати контролю їх резервної функції.

У період вагітності або годування груддю призначення препарату доцільне лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для плоду та немовля.

Діти. Не рекомендується для лікування дітей віком до 4 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Слід уникати одночасного призначення неселективних та селективних β2-блокаторів, крім випадків, коли для цього є серйозні підстави. Сумісне застосування з лікарськими засобами, що містять інші β-адренергічні препарати, може мати потенційний адитивний ефект. Флютиказону пропіонат. Сумісного застосування з ритонавіром слід уникати. Очікується, що сумісне застосування з іншим сильним СРЗА інгібітором, таким як ітраконазол, збільшить системну експозицію флютиказону пропіонату та ризик виникнення системних побічних дій. Сальметерол. Сумісного застосування з кетоконазолом слід уникати, якщо лише користь від застосування не переважає потенційний ризик виникнення системних побічних дій при лікуванні сальметеролом. Існує схожий ризик взаємодії з іншими сильними СРЗА4 інгібіторами.

**Термін придатності.** 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом.

**Виробник:** Глаксо Веллком Продакшн, Франція; Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія.

\*\*Перед застосуванням препарату Серетид ознайомтеся з повною Інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Р.п. № UA/8524/01(01/02/03) від 13.07.2018 р., Р.п. № UA/4827/01(01/02/03) від 04.05.2016 р.

Повідомити про небажане явище Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email: oax70065@gsk.com.

Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email: ua.complaints@gsk.com.

Отримати додаткову інформацію Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел./Факс: (044) 585-51-85/-92.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Гіпотетичний випадок. Ця ілюстрація є художнім зображенням та не означає, що модель потерпає від будь-якого захворювання або піддавалася медичному втручанням.

Торгові марки належать на правах власності або ліцензовані групою компаній GSK.

© 2019 Група компаній GSK або її ліцензіар

Список використаної літератури:

1. Bateman та ін. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:836-844.

2. Інструкція для застосування препарату Серетид

PM-UA-FPS-JRNA-190001-19.07.22

# Авамис забезпечує ефективне полегшення симптомів алергічного риніту протягом 24 годин<sup>7-8</sup>, маючи сприятливий профіль переносимості<sup>10</sup>, за винятком окремих місцевих побічних реакцій<sup>9</sup>



## Авамис звільняє як від назальних, так і від очних симптомів у зручному для застосування доставковому пристрої<sup>3-6, 8</sup>

У дослідженнях<sup>1,2</sup> більшість пацієнтів (52,5% з 40 пацієнтів<sup>1</sup> та 56% з 276<sup>2</sup>) надали перевагу сенсорним характеристикам спрею, що містить флютиказону фуроат, у порівнянні з назальним спреєм, що містить мометазону фуроат



**Достовірно ( $p < 0,05$ ) менше витікає з носової порожнини або у глотку<sup>1,2</sup>**



**Достовірно ( $p < 0,05$ ) менше подразнення<sup>1,2</sup>**



Дозування дорослим та дітям з 12-ти років: по 2 впорскування у кожную ніздрю 1 раз на день<sup>9</sup>  
дітям з 6 до 11 років по 1 впорскуванню у кожную ніздрю 1 раз на добу



Нижній дрібно дисперсний спрей<sup>5</sup>

Коротка комфортна насадка<sup>5,6</sup>

Легка у використанні бічна клавіша<sup>5,6</sup>

Точне дозування<sup>5,6</sup>

Індикатор залишку ліків<sup>9</sup>

### Скорочена інструкція по медичному використанню препарату Авамис.

**Склад:** діюча речовина: флютиказону фуроат; 1 доза препарату містить флютиказону фуроату 27,5 мкг. **Лікарська форма:** Спрей назальний, суспензія, дозований. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного риніту. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Авамис слід призначати лише для інтраназального застосування. *Дорослі та діти віком від 12 років:* рекомендована початкова доза – по 2 впорскування (27,5 мкг на одне впорскування) у кожную ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 110 мкг). Після досягнення контролю за симптомами риніту підтримуюча доза препарату може бути зменшена до 1 впорскування у кожную ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 55 мкг). *Діти віком від 6 до 11 років:* рекомендована початкова доза – по 1 впорскуванню у кожную ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 55 мкг). **Побічні реакції.** *Дихальна система:* – Дуже часто: носові кровотечі. Часто: поява виразок у носі. Носові кровотечі зазвичай були незначні або помірної інтенсивності. У дорослих та підлітків випадки носових кровотеч виникали частіше при тривалому застосуванні (більше 6 тижнів), ніж при застосуванні до 6 тижнів. У ході педіатричних клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів випадки носових кровотеч були аналогічними у групі, що лікувалася флютиказону фуроатом, і в групі, що отримувала плацебо. *Нечасто:* біль у носі, дискомфорт (включаючи печіння, подразнення, болісність у носі), сухість у носі. *Нервова система:* Часто: головний біль. *Діти.* Скелетно-м'язова система та сполучні тканини. Частота невідома: затримка росту. При лікуванні дітей назальними кортикостероїдами повідомлялося про випадки затримки росту. Застосування у період вагітності або годування груддю. Інформації щодо застосування препарату у період вагітності або годування груддю недостатньо. У період вагітності або годування груддю застосовувати флютиказону фуроат можна лише у випадку, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода/дитини. **Особливості застосування.** При застосуванні назальних кортикостероїдів можливе виникнення системного ефекту, особливо при застосуванні високих доз протягом тривалого часу. Ймовірність виникнення такого ефекту менша, ніж при застосуванні пероральних кортикостероїдів і варіює залежно від різних кортикостероїдів та індивідуальної відповіді пацієнта. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Глаксо Оперейшнс КЖ Лімітед, Великобританія. Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom. P.P. UA/9306/01/01 від 02.01.2019. Перед призначенням та застосуванням обов'язково ознайомтесь з повним текстом інструкції до препарату Авамис! Повну інструкцію до препарату ви можете отримати за запитом у співробітника ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»

Повідомити про небажане явище ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email: oax70065@gsk.com.

Повідомити про скаргу на якість препарату ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (50) 381-43-49, або на email: ua.complaints@gsk.com.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Отримати додаткову інформацію про препарат ви можете у ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м. Київ, пр. Павла Тичини 1-В. Тел.: (044) 585-51-85/-86. www.gsk.ua.

Торгові марки належать чи використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2019 Група компаній GSK або їх ліцензіар.

PM-UA-FLF-JRNA-190001-19.07.24.

Посилання  
1. Yonezaki M, et al. Auris Nasus Larynx 2016; 43:292-97. 2. Yanez A, et al. Allergy Rhinol. 2016; 7:1-6. 3. Fokkens WJ, et al. Allergy 2007; 62: 1078-84. 4. Vasar M, et al. Allergy Asthma Proc 2008; 29(3):313-21. 5. Berger W, et al. Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4(6):689-701. 6. Berger WE, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119(1 Suppl): S231. 7. Fluticasone Furoate Global Data Sheet; version 10, April 2015. 8. Maspero JF, et al. Allergy Asthma Proc. 2010;31:483-92. 9. Інструкція по медичному використанню препарату Авамис.  
10. Rosenblut A, Bardin PG, Muller B et al. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. Allergy 2007; 62: 1071–1077.

narivent®

# НАРІВЕНТ

ГЛІЦИРИЗИН + МАНІТОЛ

## СИНЕРГІЯ ПРОТИНАБРЯКОВОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

- Короткі та довгі курси лікування ефективні при закладеності носа<sup>3</sup>
- Значне покращення та регрес симптоматики при алергічному риніті<sup>4</sup>
- Зручність застосування
- Добре відчуття смаку
- Високий рівень безпеки\*

також і для  
ДІТЕЙ



### ДОЗУВАННЯ

- По 2 вприскування у кожний носовий хід двічі на день, або згідно рекомендацій лікаря

### ПОКАЗАННЯ:

- Назальна обструкція при специфічному (алергічному) або неспецифічному (вазомотроному) риніті
- Гострі та хронічні риносинусити та аденоїдити
- Лікування та профілактика післяопераційних рецидивів носових поліпів
- До- та після операційного лікування патологій носа та приносних пазух

### Бібліографія:

1. Cavone L et al. Pharmacology 2012;89(1–2):18–21. 2. Mollica L et al. Chem Biol. 2007;14(4):431–41. 3. Damiani V et al. J Int Med Res. 2012;40(5):1931–41. 4. Mansi et al, Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2014.\* Немає даних про побічні ефекти, пов'язані з використанням медичного виробу. Згідно з Інструкцією з використання медичного виробу. Реклама медичного виробу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також яка розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Сертифікат №РР.143-19 від 04.02.2019 р. дійсний до 03.02.2024.  
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ІФНМУ, д.м.н., професор Попович В.І.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Виробник: DMG Italia, S.r.l., Італія Уповноважений представник: ТОВ "АРТЕРІУМ ЛТД", Україна. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 05.11.2019 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
 ARTERIUM

# Алергічний риніт: ефективна терапія в парадигмі нового розуміння патогенезу

**8-10 жовтня в Києві відбувся щорічний XIV конгрес педіатрів України з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії». Треба зазначити, що науково-практичний рівень цього заходу з кожним роком зростає. Це стало можливим завдяки забезпеченню доступу учасників найбільшого наукового форуму педіатрів України до новітніх даних фундаментальної науки з подальшою перспективою їх швидкої імплементації в реальну клінічну практику. У роботі конгресу традиційно взяли участь провідні фахівці різних напрямів педіатрії, зокрема дитячої алергології.**

Так, на симпозиумі «Сучасні напрями терапії алергічного риніту» його координатор **Валеріо Даміані з науково-дослідного центру DMG, Італійська асоціація хірургії голови та шиї (м. Рим, Італія)** поділився власним досвідом лікування цього захворювання в парадигмі нового розуміння його патогенезу.

Сьогодні алергічні захворювання без перебільшення можна вважати пандемією, хоча б тому, що вони супроводжують людину протягом усього її життя: від перших проявів у ранньому дитинстві до старості. Найбільш поширеним у світі алергічним захворюванням є алергічний риніт (АР), який спостерігається практично в третині дітей та підлітків. При цьому дані щодо захворюваності на АР засновані на зверненнях пацієнтів і тому не відображають реальної поширеності цієї патології, оскільки не враховують той факт, що величезна кількість осіб просто не звертаються за медичною допомогою. Як зазначив В. Даміані, в Італії протягом останніх 5 років частота АР підвищилася на 5% і, за прогнозами експертів, у найближчі 15 років кожна друга дитина в країні страдатиме на це захворювання.

Відомо, що хоча АР може виникати в будь-якому віці (навіть у дітей до 3 років життя), у більшості пацієнтів характерні симптоми розвиваються в підлітковому віці. Із соціальної та економічної точки зору, АР є важким тягарем як для хворого і його родини, так і загалом для суспільства, і йдеться не лише про вартість терапії. Хворі на АР потерпають від зниження щоденної активності. Крім назальних симптомів у хворого в наявності й загальні: головний біль, утомлюваність, порушення сну, зниження здатності до навчання та трудової діяльності. Разом із тим хворі на АР часто страждають на супутню патологію органів, анатомічно та функціонально пов'язаних із верхніми дихальними шляхами (ВДШ): кон'юнктивіт, синусит і середній отит. Додаткові симптоми розвиваються, зокрема, через надмірну продукцію назального секрету й набряку, які провокують порушення прохідності слухових труб та дренажу приносних пазух.

Окремо треба наголосити, що АР часто асоціюється з бронхіальною астмою (БА), яку діагностують у 15-38% пацієнтів із АР. У свою чергу, назальні симптоми виникають у 6-85% хворих на БА, і загалом неконтрольований перебіг АР негативно впливає на контроль БА (Brozek J.L. et al., 2017). Необхідно також додати, що щорічні непрямі витрати на АР, пов'язані з втратою працездатності, є вищими за такі при астмі (Haahela T. et al., 2015; Yoi K.H. et al., 2016).

Відомо, що патогенетичною основою АР є специфічне алергічне запалення, яке розвивається за участю цілої низки механізмів внаслідок дії тригерних факторів. У своїй доповіді В. Даміані розповів про нове бачення патогенезу АР, в якому увагу акцентовано на ролі негістонового ядерного білка HMGB1 (High Mobility Group Protein Box 1) у розвитку запального процесу. Цей білок синтезується активованими моноцитами і макрофагами в якості медіатора запалення, подібного до цитокінів. Після вивільнення з клітин HMGB1 взаємодіє з ядерною ДНК у процесі її реплікації і запускає запальний каскад, а той, у свою чергу, – активацію еозинофілів, які асоціюються зі специфічним алергічним запаленням. Сьогодні цей фактор дає підстави вважати HMGB1 одним із ключових білків алергічного запалення. Підвищений рівень HMGB1 визначається в назальному секреті пацієнтів з АР, хронічним риносинуситом, поліпами. Високі концентрації HMGB1 також виявляють при гепатитах, артритях, інсультах, ішемічних ураженнях серця, печінки, нирок, травмах, сепсисі, аутоімунних захворюваннях, онкопатології тощо. Останніми роками в науковій літературі з'явилася багато публікацій щодо ролі HMGB1 у локальних та системних запальних процесах.

Нове бачення патогенезу АР сприяє досягненню основної мети терапії, а саме – підтримка 24-годинного контролю над симптомами шляхом ефективного впливу на всі ланки запального процесу без втрати прихильності пацієнтів до лікування. В. Даміані наголосив, що вирішення проблеми базується на усуненні основних факторів розвитку алергічного запалення. Однак впливати на HMGB1 можна лише після його виходу з клітини, коли він не взаємодіє з ядерною ДНК у процесі її реплікації. У разі АР впливати на HMGB1 доцільно після його виходу з клітин – у слизовій оболонці носа. Отже, потрібна активна речовина, здатна екстрацелюлярно блокувати негістоновий ядерний протеїн HMGB1.

Раніше було встановлено, що корінь солодки (*Glycyrrhiza glabra*) у своєму складі містить гліциризинову кислоту (ГК) – найбільш активну речовину, схожу за будовою до стероїдних гормонів. Також виявилось, що ГК може змінювати форму HMGB1 та перешкоджати зв'язуванню з рецепторами клітин, селективно блокуючи цей білок. В. Даміані розповів, що в кількох проведених ними спостереженнях лікарські засоби з ГК в якості активної речовини продемонстрували ефект, зіставний із таким у разі використання інтраназальних кортикостероїдів (ІКС). Ефективність та безпеку застосування препаратів на основі ГК також було доведено в інших клінічних дослідженнях.

У порівняльному рандомізованому клінічному дослідженні N. Mansi та співавт. (2014) вивчали вплив ГК у вигляді інтраназального спрею на контроль симптомів при АР різних форм та тяжкості перебігу в дітей шкільного віку. Результати дослідження показали, що ГК має зіставну з ІКС ефективність у контролі основних симптомів АР: назальна обструкція – 78,31% (проти 80,23% в ІКС); ринорея – 75,92% (проти 84,5% в ІКС). Щодо усунення такого симптому, як чхання, спрей із ГК виявився ефективнішим: 96,15% випадків (проти 90,47% в ІКС).

D. Passali та співавт. (2017) у своєму дослідженні отримали важливі докази ефективності та безпеки інтраназального натурального екстракту ГК у підвищенні мукоциліярного кліренсу, регенерації епітелію слизової оболонки носа та збільшенні кількості в'язкого епітелію в пацієнтів з АР.

У 2017 р. L.M. Velussi та співавт. опублікували результати систематичного огляду даних щодо ролі протеїну HMGB1 у патогенезі запальних захворювань слизової оболонки носа та нові підходи в терапії за 2004-2015 роки. Авторами було зроблено висновок, що препарати на основі ГК продемонстрували безумовну ефективність у лікуванні АР, при цьому їх тривале застосування не асоціювалося з жодними місцевими чи системними побічними ефектами як у дітей, так і в дорослих.

В. Даміані наголосив, що інтраназальні засоби на основі ГК є ефективними і безпечними для застосування на кожному кроці терапії АР. Тому зараз обговорюється можливість внесення цього інтраназального методу в міжнародні рекомендації ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).

У ході подальшої презентації нових підходів до терапії хронічних запальних захворювань слизової оболонки носа В. Даміані зазначив, що сьогодні однією з глобальних медико-соціальних проблем є формування підвищеної стійкості мікроорганізмів до практично усіх сучасних антибактеріальних препаратів. Така ситуація стимулювала пошук нових методів лікування бактеріальних інфекцій ВДШ та ЛОР-органів у дітей. З огляду на особливості імунної системи в різні періоди дитячого віку, сучасний підхід до терапії інфекцій ЛОР-органів полягає не стільки в лікуванні, скільки в запобіганні бактеріальним ускладненням шляхом конкурентної колонізації слизових оболонок ВДШ «дружніми» бактеріями, які не впливають негативно на власну мікробіоту



Валеріо Даміані

пацієнта. Такий інноваційний метод отримав назву «інтраназальна бактеріотерапія». Вона дає можливість керувати мікробіомом порожнини носа завдяки створенню природного бар'єру для різноманітних патогенів, що спричиняють інфекційні ускладнення при АР, а також гострі та рецидивуючі запальні захворювання ЛОР-органів у дітей (отит, риносинусит, тонзиліт, аденоїдит тощо). Особливо це стосується таких небезпечних для дітей раннього та шкільного віку збудників, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*. Суттєвою перевагою застосування методу інтраназальної бактеріотерапії є також профілактика розвитку антибіотикорезистентності внаслідок зниження ризику бактеріальних ускладнень та небажаних ефектів антибактеріальної терапії. Завершуючи свою доповідь, В. Даміані наголосив, що застосування інтраназальної бактеріотерапії в дитячому віці набуває особливої актуальності з наближенням сезону респіраторних інфекцій.

В Україні інноваційний підхід до терапії АР та запальних захворювань ВДШ у дітей різного віку став можливим завдяки появі таких назальних спреїв, як Нарівент та Риножерміна (корпорація «Артеріум», Україна).

Назальний спрей Нарівент містить у своєму складі 2 активних компоненти, які комплексно впливають на слизову оболонку носа: гліциризин та манітол. Гліциризин селективно блокує негістоновий протеїн HMGB1, який є пусковим механізмом запального процесу в організмі. Манітол чинить абсорбуючу дію, що дає можливість швидко й ефективно усунути набряк і закладеність носа без впливу на тонус судин. У спрею Нарівент відсутня негативна дія на слизову оболонку носа та організм загалом. Цей фактор дає можливість застосовувати препарат навіть у дітей першого року життя, а також у пацієнтів, які вимушені, через АР та інші хронічні запальні захворювання слизової оболонки носа, тривалий час використовувати назальні протинабрякові спреї.

Назальний спрей Риножерміна створює на слизовій оболонці носа бар'єр для патогенів, які викликають гострі й рецидивуючі інфекційні захворювання ВДШ. Назальний спрей містить ліофілізати 2 штамів бактерій-сапрофітів – представників нормальної мікробіоти слизової оболонки носа: *Streptococcus salivarius* 24SMBc та *Streptococcus oralis* 89a. Колонізація слизової оболонки носа цими бактеріями сприяє відновленню природного біологічного бар'єру, підвищенню місцевого і системного імунологічного захисту. Результатом нормалізації роботи біологічного бар'єру стає зменшення частоти й тривалості інфекційних та алергічних захворювань ВДШ, а також зниження ризику ускладнень.

Ураховуючи, що саме слизова оболонка носа та ВДШ першою піддається атаці патогенів і алергенів, застосування інноваційного підходу в терапії АР та інфекційних захворювань ЛОР-органів у реальній педіатричній практиці має значні переваги перед традиційним лікуванням.

Необхідно зазначити, що завдяки своїм властивостям обидва назальні спреї позбавлені ризику розвитку небажаних явищ, які можуть виникнути в разі застосування більшості топічних деконгестантів або протизапальних засобів. Ефективність і безпека інноваційних назальних спреїв Нарівент та Риножерміна забезпечують можливість їх широкого використання на будь-якому етапі терапії запальних захворювань ЛОР-органів у дітей різного віку.

Підготувала **Наталія Позднякова**

# Конгрес EAACI-2019



1-5 червня в Лісабоні (Португалія) відбувся черговий конгрес Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI-2019). Ця масштабна подія об'єднала тисячі лікарів із багатьох країн світу та подарувала можливість поглибити свої знання у сфері сучасної алергології та клінічної імунології.

Представлені на конгресі доповіді та воркшопи, які охопили 17 розділів імунології та алергології, стосувалися картографічної структури алергенів, аеробіології, ендотипів захворювання, біологічних препаратів, а також геноміки, протеоміки та метаболоміки. Усі делегати отримали ефективні алгоритми для кращого розуміння алергічних та імунних розладів, засновані на принципах доказової медицини, та познайомилися з результатами найбільш перспективних досліджень у цій сфері.



## Регулярний прийом бактеріального лізату з 21 виду бактерій зменшує кількість загострень бронхіальної астми (БА) у школярів та епізодів свистячих хрипів (візінгу) у дітей дошкільного віку.

Пероральний бактеріальний лізат (БЛ) Broncho Vaxom, який приймають курсами по 10 днів поспіль протягом 3 міс, не зареєстрований у США та частині країн Європи у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо ефективності та безпеки. Цей препарат досі розглядався як засіб альтернативної медицини, але результати двох метааналізів, проведених у Польщі та Нідерландах, показали перспективи його використання для профілактики хронічних захворювань органів дихання в дітей.

БЛ – це коктейль із неактивних екстрактів патогенних респіраторних бактерій. Мікроорганізми піддаються впливу високих температур для руйнування клітинної структури, але білки при цьому залишаються неушкодженими. Потрапивши в кишечник, білки активують дендритні клітини, які підвищують імунну модуляцію, стимулюють вироблення антитіл і нормалізують Th1/Th2 баланс цитокінів, що забезпечує захист дихальних шляхів від патогенів.

У Нідерландах авторами метааналізу стали de Voeg та співавтори. Після огляду англійської літератури критеріям включення відповідали 24 дослідження, де повідомлялося про ефективність препарату в якості додаткової терапії для профілактики інфекцій дихальних шляхів.

Дослідники виявили, що частота загострень астми після лікування за допомогою БЛ у пацієнтів віком 6-18 років була значно нижчою в порівнянні з плацебо (середня різниця  $-0,86$ ;  $p < 0,00001$ ). Крім того, у досліджуваній групі спостерігалось зменшення загострень хронічного обструктивного захворювання легень на 23% (відносний ризик (ВР)  $0,77$ ;  $p = 0,0002$ ). Прийом БЛ також знижував рівень людського інтерлейкіну (IL)-4 та збільшував сироваткові рівні IL-10, інтерферону- $\gamma$  та CD $4^{+}$  клітин, що є імунологічно сприятливим при респіраторних захворюваннях.

Більшість досліджень мали недостатню силу доказів, але всі вони показали, що Broncho Vaxom достовірно зменшує частоту захворювань дихальних шляхів. Наразі de Voeg із командою набирає учасників для нової наукової роботи, в якій буде оцінюватися вплив БЛ на частоту загострень БА в дорослих із паралельним моніторингом даних мікробіому, що стане першим подібним дослідженням.

Результати метааналізу, проведеного в Польщі, представив увазі присутніх Якуб Золкевич (Jakub Zolkiewicz). Включені в метааналіз дослідження хоч і були слабкими, але показали достовірне зниження частоти виникнення епізодів візінгу в дітей дошкільного віку.

Подвійне сліпе паралельне плацебо-контрольоване дослідження ефективності оральних бактеріальних лізатів у запобіганні захворюванням нижніх дихальних шляхів, що супроводжуються візінгом (ORBEX), проводиться наразі у США. Сьогодні приблизно 30% дітей переносять епізоди візінгу протягом першого року життя. Зростання показника захворюваності пов'язують зі зменшенням контакту дітей із мікробами, що призводить до незрілості імунної системи.

Епідеміологічні дослідження серед сімей амівів, які займаються фермерством та часто контактують із тваринами, виявили практично повну відсутність епізодів візінгу та випадків БА в дітей, що й лягло в основу пошуку засобу для безпечного підвищення рівня антигенного навантаження, яким може стати Broncho Vaxom.

## Регулярне нанесення емолієнтів дітям 1-го року життя не запобігає виникненню atopічного дерматиту (АД)

Емолієнти є основою лікування пацієнтів з АД, саме тому низка дослідників вирішили оцінити ефективність цих засобів в якості профілактики захворювання. Результати двох великих незалежних клінічних досліджень показали, що емолієнти не запобігають АД.

Першу дослідницьку роботу з профілактики АД та алергій у дітей – PreventADALL було проведено Skjerven і співавторами. Відбір учасників розпочався ще в допологовому періоді під час планового ультразвукового дослідження. Критеріями виключення стали: наявність понад 2 плодів; народжені до 35-го тиж вагітності; народжені з тяжкими захворюваннями.

Наступного дня після пологів 2397 немовлят були рандомізовані до однієї з 4 груп: 575 дітей – у групу шкірного втручання, 642 дитини – у групу харчового втручання, 583 немовляти – у групу шкірного й харчового втручання, 597 немовлят – у групу без втручання.

У групі шкірного втручання немовлят купали у воді з рідким парафіном та трилаурет-4-фосфатною олією, а обличчя змазували кремом Ceridal. Комплаєнс визначався при використанні масляної ванни та крему не менше ніж 3, 5 днів на тиждень протягом 16 із 25 тижнів.

Усі діти перебували на грудному вигодовуванні, але немовлятам із групи харчового втручання у віці від 3 до 6 міс у прикорм вводили арахіс, молоко, пшеницю та яйця.



Через 12 міс стан 2172 немовлят оцінили з метою виявлення АД (первинна кінцева точка); 224 учасники вибули зі спостереження, 1 учасник відкликав згоду на участь у дослідженні. Результати виявилися не такими, як очікувалося. У немовлят у віці 12 міс АД частіше фіксували в малюків із груп шкірного або харчового втручання на відміну від немовлят, які отримували обидва види втручання або не отримували зовсім (11,1 проти 9,0 проти 5,3 проти 8,1% відповідно;  $p = 0,000$ ). Таким чином, раннє посилення шкірного бар'єру або введення прикорму не слугувало профілактикою розвитку АД.

Аналогічні результати було отримано в дослідженні Boyle та співавт. «Посилення бар'єру для запобігання екземі» (VEEP). Дослідники вивчали частоту виникнення АД у когорті 2-річних дітей, які після народження були рандомізовані на 2 групи: досліджувану й контрольну.





На 1-му тиж камеру наповнили ковдрами котів із групи контролю, які дотримувалися звичної дієти. На 2-му тиж учасників помістили в камеру, наповнену ковдрами котів досліджуваної або контрольної групи. На 4-му тиж учасники потрапляли в кімнату, протилежну тій, в якій вони знаходилися на 2-му тижні.

Під час перебування в кожній із камер учасники заповнювали дві анкети з оцінки якості життя – загальний показник назальних симптомів (TNSS) та загальний показник очних симптомів (TOSS) – кожні 15 хвилин. Оцінка за TNSS на 1-му тиж виявилася достовірно кращою в досліджуваній групі в порівнянні з групою контролю ( $p=0,035$ ); закладеність носа також



була меншою ( $p=0,055$ ). Поліпшення було зафіксовано і за шкалою TOSS, але воно не було достовірним, хоча при змішаній моделі аналізу свербіж очей був набагато нижчим у досліджуваній групі ( $p=0,015$ ).

Незважаючи на те що в дослідженні використовувався метод засліплення, більшість учасників із точністю могли сказати, чи знаходилися вони в камері зі зменшеною кількістю алергенів, чи в контрольній камері.

**У деяких пацієнтів з АД новий препарат – комбінація Янус-кінази (JAK) та інгібітора тирозинкінази селезінки (SYK), відома як ASN002 (Asana BioSciences), може знизити рівень *Staphylococcus aureus* у шкірному мікріомі**

*Staphylococcus aureus* часто висівають зі шкіри пацієнтів з АД, але бактерії не виявляються на шкірі здорових людей. Роль *S. aureus* при АД незрозуміла, але навряд чи він є причиною захворювання. Швидше за все, ослаблений шкірний бар'єр є сприятливим фактором для росту цього патогена.

Neumann та співавт. оцінювали вплив ASN002 на рівень колонізації *S. aureus* у шкірному мікріомі пацієнтів з АД (від легкого до тяжкого). У дослідженні фази 1b 36 пацієнтів із середньотяжким і тяжким АД були рандомізовані для перорального прийому ASN002 в одній із трьох доз – 20 мг, 40 мг або 80 мг або плацебо протягом 28 днів.

На 29-й день оцінювали зміну індексу тяжкості АД (EASI) від вихідного рівня. Первинною кінцевою точкою було зниження показника EASI щонайменше на 50% (EASI 50). Результати відображені в таблиці.

У подальшому Neumann та співавт. оцінювали склад мікріому шкіри на початку лікування, 29-й та 43-й день терапії. Науковці сподіваються, що рівень колонізації *S. aureus* зможе використовуватися як прогностичний чинник для визначення ефективності терапії Янус-кіназою у хворих на АД.

Таблиця. Відсоток пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки на 4-му тижні лікування ASN002

Доза ASN002, мг	Досягли EASI 50, %	Значення вірогідності (p)
20	20	NЗ*
40	100	0,003
80	83	0,3

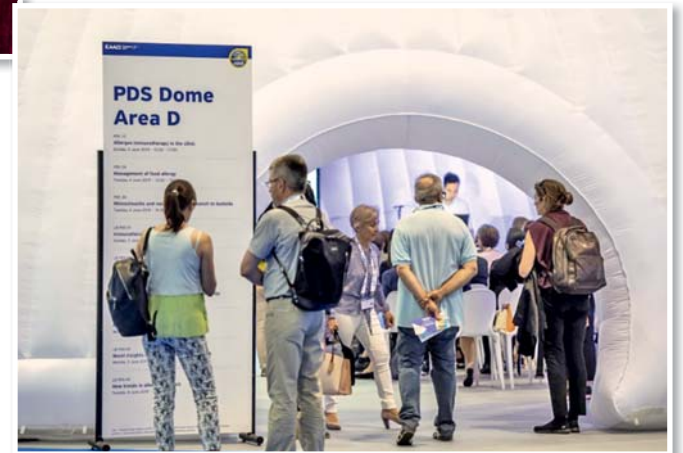
Примітка. \* – незначуще.

**Рівень довіри між пацієнтами та лікарями відіграє вагомую роль в ефективності терапії хворих на харчову алергію.**

Більшість пацієнтів із харчовими алергіями страждають на невпевненість та тривожність через своє захворювання, що часто призводить до обмеження вживання навіть тих продуктів, на які пацієнти не мають алергії. Це загрожує виникненням розладів харчової поведінки. Важливо, щоб пацієнти отримували максимально збалансоване харчування. А цього можна досягнути лише за умови довіри в тандемі лікар-пацієнт.

Завжди необхідно враховувати такі фактори:

- Культурні та соціально-економічні особливості сім'ї хворого.
- Рівень освіти та інтелекту. Завжди потрібно розмовляти з пацієнтами на зрозумілій для них мові,



не використовувати складні терміни та спокійно реагувати на інформацію, знайдену хворими в інтернеті, з приводу якої вони хочуть poradитися.

- Стать. Зазвичай юнаки та дівчата по-різному ставляться до свого захворювання. У той час як хлопці дуже неохоче розповідають своїм друзям про харчову алергію, що відносить їх до групи ризику, дівчата не проти поговорити про свої харчові проблеми, вважаючи захворювання фактором, який робить їх «особливими».

Дотримання всіх цих рекомендацій посприє встановленню більш довірливих стосунків із пацієнтами, що підвищить рівень їхньої прихильності до лікування.

ЕААСІ-2019 допоміг усім учасникам цього заходу набутти наукового, культурного та соціально-інтерактивного досвіду у своїй дуже важливій у сучасній світовій медицині сфері. Отримані на конгресі знання дадуть можливість застосовувати як в науковій, так і в клінічній практиці більш індивідуалізовані схеми лікування алергічних та імунних захворювань.

Підготувала Ганна Кирпач



Усі учасники дослідження мали близького родича з діагнозом «екзема», «алергічний риніт» або БА.

Батьки 693 немовлят із досліджуваної групи мали застосовувати емолієнт у вигляді крему або гелю протягом 12 місяців. Батькам 701 дитини з контрольної групи заборонялося наносити креми та гелі.

Комплаєнс у досліджуваній групі (використання емолієнтів не менше ніж 3 дні на тиждень) становив 74%, у контрольній – 85%.

Після двох років під спостереженням залишилося 598 дітей у досліджуваній групі та 612 – у контрольній. Частота виникнення АД у групі втручання та контролю була порівнянна (23 проти 25%; скоригований ВР 0,95;  $p=0,61$ ). Вік першого епізоду АД також практично не відрізнявся в досліджуваній та контрольній групах як наприкінці 1-го (20 проти 20%), так і 2-го року спостереження (31 проти 32%).

Отримані результати неабияк розчарували дослідників та спростували попередні дані, отримані в невеликих пілотних дослідженнях.

**Прояви алергічних реакцій на котів можна значуще зменшити завдяки додаванню в раціон тварин anti-Fel d1 IgY**

Результати нового дослідження виявилися справді революційними: відтепер людям з алергією на котів не доведеться відмовлятися від улюбленців, достатньо скорегувати їхнє харчування.

Група дослідників під керівництвом Ebenezer Satyagraj годували курей великою кількістю білка Fel d1, який спричиняє 95% випадків алергії на котів. Кури виробляли антитіла й відклали яйця, які містили анти-Fel d1. Виготовлений із цих яєць корм давали кішкам. Анти-Fel d1 нейтралізував Fel d1 в їхній слині, а коли коти вмивалися, антиген прилипає до їхньої шерсті. У результаті кількість активного Fel d1 зменшилася на 47% ( $p=0,001$ ).

Анти-Fel d1 діє саме в ротовій порожнині, а не в кишечнику. Оскільки коти зазвичай їдять кілька разів на день, кількість анти-Fel d1 у роті постійно зростає.

Wedner і співавт. у своєму подвійному сліпому перехресному дослідженні оцінювали 11 людей без БА, які по-різному реагували на високий і низький рівень Fel d1 під час первинного тестування.

У трьох різних випадках учасники експерименту перебували 3 год у закритих камерах, заповнених ковдрами із шерстю котів, які отримували анти-Fel d1, або ковдрами із шерстю котів із контрольної групи.



# Применение левоцетиризина в терапии крапивницы: обновленные данные

**Крапивница – широко распространенное полиэтиологическое гетерогенное заболевание, существенно снижающее качество жизни пациента, особенно при длительном и тяжелом течении. Патогенетической основой крапивницы является активация тучных клеток, поэтому антигистаминные препараты 2-го поколения рекомендуются как наиболее эффективный и безопасный метод лечения. Изучение и совершенствование этой группы лекарственных средств продолжается. Наиболее перспективным направлением сегодня считается поиск более активных энантиомеров – оптических изомеров уже существующих и хорошо изученных молекул. Таким примером может служить левоцетиризин – левовращающий изомер цетиризина. Его эффективность и безопасность в лечении крапивницы во всех возрастных группах доказаны в большом количестве рандомизированных исследований. Однако появление целого ряда генерических препаратов и новой шкалы оценки качества клинических данных в системе GRADE потребовало обновления информации по левоцетиризину.**

За последние несколько лет клинические руководства по диагностике и лечению крапивницы были пересмотрены с внесением некоторых изменений [1, 2].

Особую медико-социальную значимость представляет хроническая крапивница. Ее распространенность в общей популяции составляет от 0,1 до 0,5% со средней продолжительностью течения заболевания 3-5 лет. У 80% пациентов не удается выявить триггер, а почти у половины из них рецидив патологии может развиваться даже после длительной ремиссии. Кроме этого, наличие различных субтипов крапивницы усложняет лечение и обуславливает резистентность к терапии.

За последние 5-7 лет был проведен целый ряд новых рандомизированных клинических исследований (РКИ), результаты которых легли в основу пересмотра гайдлайнов и позволили оптимизировать фармакотерапию крапивницы с достижением быстрого и продолжительного эффекта. Центральную роль в получении этих результатов сыграли антигистаминные препараты.

## «Пространственная химия» и стереоизомеры как путь к повышению эффективности

Для многих химических соединений и природных веществ свойственно явление хиральности, или зеркальности, – когда разные молекулы одного и того же вещества могут существовать в виде двух симметричных зеркальных изомеров: правовращающих (D) и левовращающих (L) – энантиомеров. Они одинаковы по строению, имеют идентичную молекулярную массу, но отличаются своей пространственной ориентацией, соответственно, имеют различную биохимическую активность.

Органические лекарственные средства в большинстве своем представлены рацемическими смесями L- и D-энантиомеров, первые из которых проявляют наибольшую активность за счет того, что в человеческом организме все белки и рецепторы являются левовращающими [3]. Поэтому стереохимическая структура молекулы – это важный параметр при создании новых лекарственных средств, и он обязательно должен учитываться.

Одним из примеров эквимолярной рацемической смеси энантиомеров является цетиризин, который появился в 90-е годы прошлого века. Это антигистаминный препарат 2-го поколения, показавший высокую эффективность, безопасность, противовоспалительное и противоаллергическое действие [4]. Однако, как выяснилось, его основная антигистаминная активность была обусловлена L-энантиомером – левоцетиризином. Декстроцетиризин оказался в 30 раз слабее и в очень незначительном количестве связывался с H<sub>1</sub>-рецепторами, оказывая непродолжительное действие. Таким образом, влияние энантиомеров на одни и те же клетки может сильно отличаться, поэтому важно уметь их изолировать и получать в чистом виде, что было продемонстрировано в целом ряде двойных слепых РКИ.

Левоцетиризин, в отличие от других молекул, не проникает внутрь клетки, а остается на ее мембране, где как раз и расположены гистаминовые рецепторы. Такой низкий объем распределения обуславливает более высокую эффективность препарата при низкой токсичности. Его эффекты легко прогнозируются из-за низкой терапевтической вариативности, а вероятность взаимодействия с пищей и другими лекарственными препаратами ничтожно мала. Существенным преимуществом является отсутствие кумуляции в жизненно важных органах [5].

В ходе многочисленных исследований были показаны высокие фармакодинамические и фармакокинетические характеристики левовращающего изомера цетиризина и целесообразность его изоляции. Левоцетиризин быстро абсорбируется, избирательно и длительно связывается с H<sub>1</sub>-рецепторами, его антигистаминное действие предсказуемо, биодоступность близка к 100%, при этом он имеет минимальный метаболизм и малый объем распределения, не взаимодействует с изоферментами системы цитохрома CYP450, превосходя по этим параметрам любые другие блокаторы гистаминовых рецепторов [6].

Получение индивидуальных левовращающих энантиомеров носит название «хиральное переключение» [7, 8], является более простым и менее затратным методом разработки лекарственных

средств по сравнению с синтезом новых молекул.

Любые энантиомеры, в том числе и левоцетиризин, рассматриваются как новые химические соединения, поэтому их свойства, эффективность и безопасность тщательно изучаются во всех возрастных группах.

## Критерии качества клинических исследований

По общепринятой рейтинговой оценке клинических исследований [9] уровень рекомендаций по использованию левоцетиризина среди больных крапивницей относится к категории IA.

Эффективность и безопасность препарата в терапевтических дозах (5 мг) были доказаны в ходе проведения большого количества двойных слепых РКИ с выборками >300-500 пациентов разных возрастных групп, включая детей младшего возраста и пожилых в течение ≥26 недель.

В последние годы большое распространение приобрела более новая шкала оценки убедительности и силы клинических рекомендаций – GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [10], основанная на литературных данных и результатах вновь опубликованных исследований. Согласно данной шкале рекомендации могут быть сильными или слабыми в зависимости от соотношения рисков и пользы (табл. 1).

В последних пересмотренных рекомендациях по лечению крапивницы на основе подхода GRADE антигистаминные препараты 2-го поколения являются первой линией терапии данного заболевания (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

## Антигистаминные эффекты левоцетиризина

Основа терапии крапивницы – купирование симптомов, спровоцированных медиаторами тучных клеток, главным образом гистамина, индуцирующего рецепторы группы GPCR (GPCR, от англ. G-protein coupled receptor) – H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> и H<sub>4</sub>.

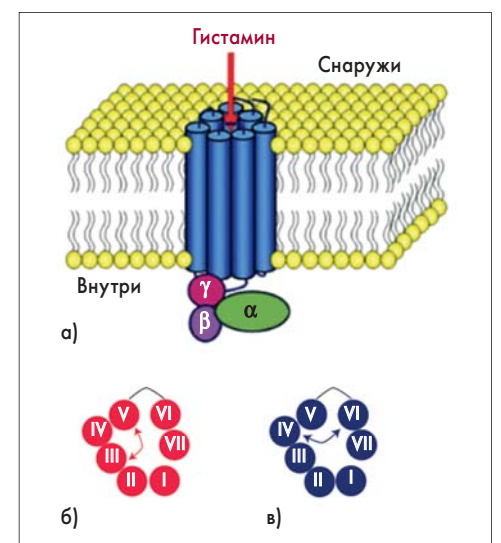
Эти рецепторы расположены практически во всех органах и тканях, что и обуславливает полиморфизм аллергических реакций. Наибольший интерес

представляют H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы. Их активация повышает проницаемость сосудистой стенки, способствует бронхоспазму и вызывает тахикардию, усиливает функцию Th1-клеток, а также является причиной выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, которые, в свою очередь, принимают участие в развитии каскада воспалительных реакций, активации эндотелия сосудов и эпителия, вазоконстрикции.

В норме H<sub>1</sub>-рецепторы существуют в двух формах – активной и неактивной, т.е. даже при отсутствии гистамина часть рецепторов проявляет некоторую базальную активность, но она уравновешивается неактивными рецепторами. Гистамин, попадая на мембрану клетки, связывается с определенными доменами H<sub>1</sub>-рецептора и «включает» его, быстро смещая равновесие в сторону преобладания активных форм, за счет чего реализуется весь перечень указанных выше симптомов. Антигистаминные препараты, в свою очередь, связывают другие домены H<sub>1</sub>-рецептора, деактивируя его и возвращая равновесие системе или смещая его в неактивную сторону [11] (рис.). Таким образом, антигистаминные препараты являются не блокаторами H<sub>1</sub>-рецепторов, а обратными агонистами.

Эффективность антигистаминного препарата и его способность продолжительное время фиксировать H<sub>1</sub>-рецептор в неактивном состоянии зависят от аффинности или средства лекарственного средства к рецепторам и его концентрации в локусах связи с рецептором. И среди всех наиболее изученных антигистаминных препаратов левоцетиризин показал наилучшие характеристики по этим двум факторам [11]. Это было продемонстрировано на модели индуцированной волдырно-эритемной пробы среди здоровых добровольцев при помощи гистамина и других аллергенов [12]. Угнетение симптомов было стойким и продолжительным. Эффект сохранялся даже спустя сутки при однократном введении [13, 14]. Только на фоне левоцетиризина было отмечено «полное» блокирование уртикарной реакции (на ≥95%)

Продолжение на стр. 10.



**Рис. Схема активации H<sub>1</sub>-рецептора и перевода его в неактивное состояние:**  
а – 7 трансмембранных доменов H<sub>1</sub>-рецептора и проникновение гистамина в его центральную часть; б – связь гистамина с доменами III и IV рецептора с его активацией; в – связь цетиризина с доменами IV и VI рецептора с его деактивацией

Таблица 1. Сила рекомендаций и ее практическое значение

Значение для группы лиц	Сильная рекомендация. Описание по системе GRADE «Мы рекомендуем (следует использовать)»	Слабая (условная) рекомендация. Описание по системе GRADE «Мы предлагаем (возможно использовать)»
Для больных	Большинство больных в данной ситуации предпочтут именно этот вариант, и лишь малая часть выберет другой. Нет необходимости помогать пациенту в принятии решения, так как оно соответствует его интересам и пожеланиям	Большинство больных в данной ситуации примут предложенный вариант, но многие будут с ним не согласны
Для лечащих врачей	Большинство врачей применяют данный вариант у своих пациентов. Следование этой рекомендации может быть критерием качества оказания медицинской помощи	Врачи допускают разный выбор у разных пациентов. Пациенту может потребоваться помощь в принятии решения, которое в наибольшей степени соответствует его интересам
Для администраторов	Следование данной рекомендации может быть официальной терапевтической стратегией и одним из критериев качества оказания медицинской помощи в большинстве ситуаций	Выработка официальной стратегии в данном случае может сопровождаться длительным обсуждением и привлечением широкого круга заинтересованных лиц. Критерием качества оказания медицинской помощи в этом случае становится разработанный всеми участниками консенсусный документ



## З М І С Т

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Доказова медицина: нюанси застосування в умовах сучасної клінічної практики**

В.І. Попович

Сьогодні заснована на доказах медицина надає фахівцям дорожню карту для застосування достовірних наукових даних у конкретних клінічних випадках. Незважаючи на певні недоліки, принципи доказової медицини впевнено реалізуються в реальній медичній практиці, а вміння ними користуватися є важливим завданням лікаря. .... 14-15

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

**Гострий тонзиліт: стратегія раціональної антибіотикотерапії з тактикою відкладеного призначення**

В.І. Попович

Бактеріальна етіологія гострого тонзиліту, на тлі визначення раціональної та зваженої антибактеріальної терапії, не так часто спостерігається в рутинній практиці. Відповідно, перед клініцистом постає питання щодо необхідності та/або доцільності амбулаторного призначення антибактеріальних препаратів, особливо з огляду на високу вірогідність розвитку резистентності мікроорганізмів до більшості сучасних антибіотиків. Цією статтею для лікарів-практиків ми продовжуємо цикл публікацій, присвячених менеджменту запальних захворювань піднебінних мигдаликів та ліфмоглоптового кільця відповідно до положень клінічної настанови «Тонзиліт». .... 16-17

**Гострий тонзиліт: приклади з клінічної практики**

В.І. Попович ..... 18

**Інноваційна формула сухого екстракту Синупрет проявляє виражену протизапальну ефективність *in vivo***

Antonietta Rossi, Friederike Dehm, Christoph Kiesselbach та співавт.

У цьому дослідженні вивчався вплив лікарської комбінації Синупрет® (SIN), а також вперше отриманого сухого екстракту Синупрет® (SIN DE), який містить більш високі концентрації активних компонентів, а також більш виражену протизапальну дію. .... 21-22

**Оптимізація ведення пацієнтів із гострим риносинуситом**

Понад 50% амбулаторних пацієнтів отоларингологів та сімейних лікарів звертаються за медичною допомогою з приводу гострого риносинуситу (ГРС). Попри високу обізнаність практикуючих лікарів щодо сучасних методів діагностики й лікування цього захворювання, деякі аспекти ведення пацієнтів із ГРС залишаються не до кінця зрозумілими. .... 25-26

**Системне лікування антибіотиками дітей із риносинуситом**

Антибактеріальна терапія риносинуситів у педіатричній практиці залишається гострою темою для дискусій, оскільки чинні гайдлайни базуються на дослідженнях, проведених до 2013 року. А останні опубліковані роботи свідчать про зміну мікробіологічного профілю захворювання, що змушує сумніватися в адекватності сучасних методів лікування. У статті розглянута роль системних антибіотиків у дітей із гострим риносинуситом (РС), хронічним РС, рецидивуючим ГРС, а також ускладненим ГРС. .... 27, 35

## АЛЕРГОЛОГІЯ

**Алергічний риніт: ефективна терапія в парадигмі нового розуміння патогенезу**

Валеріо Даміані

8-10 жовтня в Києві відбувся щорічний XIV конгрес педіатрів України з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії». Треба зазначити, що науково-практичний рівень цього заходу з кожним роком зростає. Це стало можливим завдяки забезпеченню доступу учасників форуму до новітніх даних фундаментальної науки з подальшою перспективою їх швидкої імплементації в реальну клінічну практику. У роботі конгресу взяли участь провідні фахівці різних напрямів педіатрії, зокрема дитячої алергології. .... 5

**Конгрес EAACI-2019**

1-5 червня в Лісабоні (Португалія) відбувся черговий конгрес Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI-2019). Ця масштабна подія об'єднала тисячі лікарів із багатьох країн світу та подарувала можливість поглибити свої знання у сфері сучасної алергології та клінічної імунології. .... 6-7

**Применение левоцетиризина в терапии крапивницы: обновленные данные**

Эффективность и безопасность левоцетиризина в лечении крапивницы во всех возрастных группах доказаны в большом количестве рандомизированных исследований. Однако появление целого ряда генерических препаратов и новой шкалы оценки качества клинических данных в системе GRADE потребовало обновления информации по левоцетиризину. .... 8, 10

**Біластин: новий H<sub>1</sub>-антигістамінний препарат з оптимальним профілем для менеджменту кропив'янки високими дозами**

М.К. Church, L. Labeaga ..... 12-13

ЕХІНАЦЕЯ КОМПЗИТУМ С  
Лікарський засіб**Міцний імунітет –  
запорюка здоров'я!****Дія:**

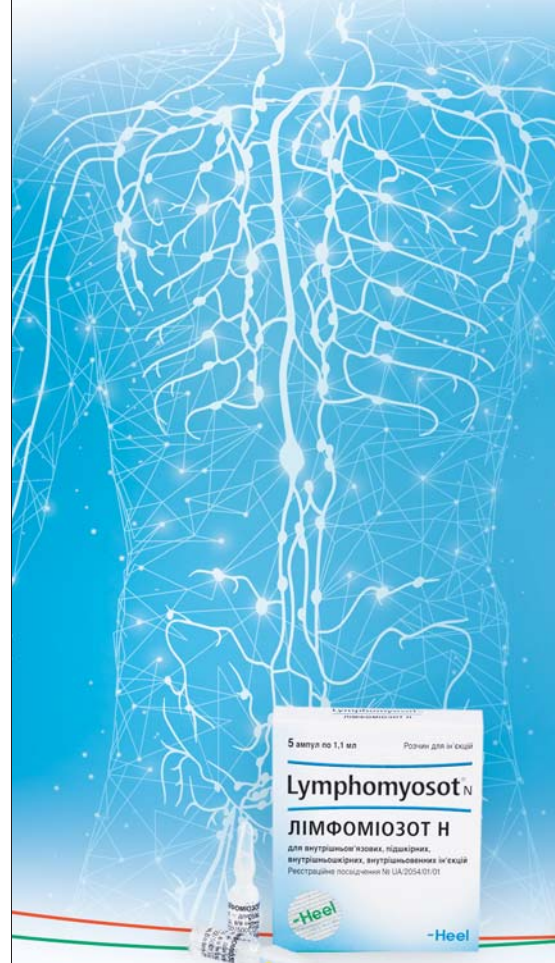
- Імуномодуюча
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна

**Показання:**

Гострі та хронічні запальні та гнійно-інфекційні захворювання слизових оболонок, внутрішніх органів, шкіри, що перебігають з вираженою інтоксикацією та частими рецидивами



Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  
Ехінацея композитум С, розчин для ін'єкцій, РЛ UA/7368/01/01 від 25.10.2017 № 1319. Склад. Діючі речовини: Acidum arsenicosum D8, Aconitum napellus D3, Argemone nitricum D8, Arisa montana D4, Baptisia tinctoria D4, Bryonia D6, Cortisonum aceticum D13, Echinacea D3, Eupatorium perfoliatum D6, Euphorbia D6, Gelsemium sempervirens D6, Grippeimpfstoff Nosode D13, Hepar sulfuris D10 m, Hydrangyum bichloratum D8, Lachesis D10, Phosphorus D10, Phytolacca americana D6, Pulsatilla pratensis D8, Pyrogenium Nosode D198, Rhus toxicodendron D4, Sanguinaria canadensis D4, Staphylococcus Nosode D18, Streptococcus haemolyticus Nosode D18, Sulfur D8, Thuja occidentalis D6, Zincum metallicum D10. Побічні реакції. У подібних випадках у осіб з підвищеною чутливістю до рослин родино складових можуть виникати реакції гіперчутливості.  
Виробник: Біологічне Хайльміттель Хель ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH. Маєт затверджено Законом 15.05.2019р.

ЛІМФОМІОЗОТ Н | ЛІМФОМІОЗОТ  
Лікарський засіб**Дія:**

- дезінтоксикаційна
- антиексудативна
- імунокоригуюча
- протизапальна

**Показання:**

- У складі комплексної терапії лімфаденіту, лімфангіту, лімфаденомаляції<sup>1</sup>
- Післяопераційні та посттравматичні набряки<sup>1</sup>
- Алергічні захворювання<sup>1,2</sup>
- Наслідки довготривалої дії різних токсичних факторів: ендо- та екзотоксинів (фактори фізичного впливу, хімічні агенти, біологічні фактори, у т.ч. тонзилігенна та туберкульозна інтоксикація)<sup>1</sup>
- Запальні та дистрофічні процеси різної локалізації (переважно у лімфатичних судинах і вузлах)<sup>2</sup>

1 – Лімфоміозот, краплі оральні  
2 – Лімфоміозот Н, розчин для ін'єкцій

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарати та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

Лімфоміозот Н, р-н для ін'єкцій. РЛ UA/2054/01/01 від 17.11.2014 Склад: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum iodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3. Побічні реакції: у подібних випадках можуть виникати реакції гіперчутливості.

Лімфоміозот, краплі оральні. РЛ UA/6673/01/01 від 25.07.2017 Склад: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum iodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Juglans regia ssp. regia D3, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3. Побічні реакції: у дуже рідких випадках можливі реакції гіперчутливості. Виробник: Біологічне Хайльміттель Хель ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH. Маєт затверджено Законом 24.06.2019р.

## Применение левоцетиризина в терапии крапивницы: обновленные данные

Продолжение. Начало на стр. 8.

по сравнению с другими препаратами этой группы (табл. 2).

Однако кроме мощного и высоко-селективного антигистаминного действия левоцетиризина было обнаружено и его влияние на другие патогенетические звенья аллергического ответа, а именно противовоспалительный и противоаллергический эффекты [15-17].

### Противоаллергический эффект

Из всех антигистаминов левоцетиризин обладает наиболее выраженным противоаллергическим и противогистаминным действием и благодаря этому некоторыми авторами рассматривается как эталонный препарат.

Левоцетиризин препятствует высвобождению гистамина из тучных клеток. Кроме этого, подавляет активацию эозинофилов и эпителиальных клеток дыхательных путей, снижает выработку молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), а также уровни RANTES и эотаксина. Замедляет агрегацию тромбоцитов и высвобождение лейкотриенов под действием различных стимулов – как аллергенных, так и неаллергенных.

Механизм противоаллергического действия левоцетиризина:

- Угнетение продукции медиаторов аллергического воспаления и хемотаксиса.
- Снижение количества молекул адгезии и нарушение их функции.
- Торможение активации клеток аллергии и эозинофилов.
- Подавление процесса формирования супероксидного радикала.
- Подавление гиперреактивности бронхов (в ходе ряда РКИ была продемонстрирована эффективность левоцетиризина у больных разных возрастных групп с аллергическим ринитом (АР) и крапивницей).

### Противовоспалительное действие

При аллергической реакции, на фоне стимуляции  $H_1$ -рецепторов гистамином, в 8 раз увеличивается активность NF- $\kappa$ B – внутриклеточного фактора транскрипции некоторых провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Левоцетиризин, в свою очередь, не только его ингибирует, но и препятствует связыванию с гистамином. Именно этот механизм способствует уменьшению выраженности симптомов у пациентов с бронхиальной астмой [18-20], потому что снижение активности NF- $\kappa$ B подавляет продукцию:

- гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF);
- интерлейкинов -1, -6, -8, -10, -11;
- эотаксина (продолжает пребывание эозинофилов в кровотоке и способствует их адгезии к эндотелию сосудов с последующей миграцией в очаг гранулематозного воспаления);
- RANTES;
- TNF- $\alpha$  и NO;

- молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 (маркеры аллергического воспаления, опосредующие миграцию эозинофилов в очаг воспаления).

Левоцетиризин снижает проницаемость капилляров и спазм гладкомышечной мускулатуры, предупреждает развитие отека. Влияет как на Th1-, так и на Th2-зависимые процессы воспаления [21, 22].

До сих пор остается дискуссионным вопрос – только ли с прямым антигистаминным действием связан противовоспалительный эффект левоцетиризина? И хотя для большинства других представителей этой группы препаратов в условиях *in vitro* были описаны противовоспалительные эффекты, не зависящие от блокады  $H_1$ -рецепторов, в том числе и для цетиризина, эта проблема требует дальнейшего изучения.

Ряд авторов в исследованиях *in vitro*, дополненных долгосрочными (6-18 мес) и краткосрочными клиническими исследованиями у взрослых и детей с аллергическими заболеваниями, показали преимущества левоцетиризина не только в уменьшении симптомов, но и в улучшении качества жизни.

Описывая противовоспалительный эффект левоцетиризина, исследователи подчеркнули, что он реализуется при использовании клинически значимых концентраций и на фоне длительного применения [23]. Но, несмотря на это, даже при острой крапивнице эффективность левоцетиризина настолько высока, что у пациентов без ангиотека нет необходимости в добавлении глюкокортикоидов, поскольку они не улучшают ответ на лечение, и антигистаминные препараты являются первой линией терапии острой крапивницы [24].

### Безопасность

Левоцетиризин обладает почти 100% биодоступностью, быстрым началом действия, высокой аффинностью к  $H_1$ -рецепторам с их продолжительной оккупацией. Кроме того, имеет ограниченное распространение, минимально метаболизируется в печени и ассоциирован с незначительными неблагоприятными эффектами [11, 25].

Действие левоцетиризина проявляется уже через 20 мин после однократного приема терапевтической дозы, а максимальная концентрация в плазме достигается через 54 мин у 50% пациентов. Период полувыведения – от 6 до 10 часов. Не оказывает токсического воздействия, безопасен у детей, сонливость развивается лишь незначительно или отсутствует вовсе, не повышает вязкости бронхиального секрета [26].

Вещество стабильно – не происходит инверсии с образованием декстроретиризина.

Обладает высокой аффинностью только к  $H_1$ -рецепторам и практически не связывается с близкими к ним по строению, а именно с мускариновыми

рецепторами (табл. 3), соответственно, нежелательные антихолинергические и антисеротониновые эффекты проявляются незначительно или отсутствуют.

Левоцетиризин обладает оптимальным объемом распределения – 0,4 л/кг (идеально 0,1-0,6 л/кг), который свидетельствует о преимущественной локализации препарата в сосудистом русле, где расположены основные клетки-мишени. В тканях обнаруживается только на поверхности клеток, где связывается с  $H_1$ -рецепторами.

Имеет слабый пассаж через гематоэнцефалический барьер и характеризуется низкой оккупацией  $H_1$ -рецепторов центральной нервной системы, поэтому отсутствует или реализуется очень слабый седативный эффект в отличие от антигистаминов 1-го поколения.

Левоцетиризин слабо взаимодействует с алкогolem [27] и не ингибирует систему цитохрома P450 CYP3A4, что обуславливает его низкий метаболизм в печени, отсутствие конкурентного взаимодействия с пищей и другими лекарственными препаратами, позволяя применять его у пациентов с сочетанной патологией [28].

Безопасность левоцетиризина во время беременности исследована только на животных. Эмбриотоксического и фетотоксического действия не выявлено, как и влияния на роды и постнатальное развитие. Данные по его применению у беременных ограничены (<300 случаев). Хотя при использовании цетиризина (>1 тыс случаев) не было отмечено пороков развития или токсического воздействия во внутриутробном и неонатальном периодах. Однако назначать левоцетиризин беременным необходимо с большой осторожностью [29].

В последних обновленных клинических рекомендациях по крапивнице согласно шкале GRADE применение того же алгоритма лечения у детей и беременных/кормящих женщин имеет слабую рекомендацию [1]. Данные по выделению левоцетиризина с грудным молоком также получены на основании публикаций по рецемату цетиризина и указывают на возможные побочные реакции, поэтому лактирующим женщинам препарат также должен назначаться с осторожностью [30].

У детей и взрослых безопасность левоцетиризина доказана в ходе крупных и длительных исследований –  $\geq 6$  месяцев. Было показано, что не отмечается повышения количества побочных эффектов даже при длительном применении препарата в течение полугода лет и более или 4-кратном увеличении дозы при неконтролируемой спонтанной хронической крапивнице.

Резюмируя, можно отметить, что многочисленные клинические и постмаркетинговые исследования показывают высокую эффективность и безопасность левоцетиризина в лечении различных аллергических заболеваний, и крапивницы в частности. Пересмотренные и обновленные гайдлайны по терапии крапивницы по-прежнему в качестве первой линии терапии рекомендуют антигистаминные препараты 2-го поколения. Доказательность рекомендаций по применению левоцетиризина при крапивнице соответствует уровню IA [1, 31, 32].

### Иные области применения левоцетиризина

Наличие противоаллергического и противовоспалительного эффектов левоцетиризина позволяет использовать его в лечении не только крапивницы, но и других аллергических заболеваний, сопровождающихся высыпаниями и зудом разной интенсивности. И в отличие от других антигистаминных препаратов эти показания прописаны в официальных инструкциях к левоцетиризину. У пациентов с atopическим дерматитом при длительном приеме важно обеспечить нормальную дневную активность и работоспособность, а это возможно только при использовании неседативных антигистаминов [1].

Кроме аллергических дерматозов существуют работы по применению левоцетиризина у пациентов с АР и бронхиальной астмой. У этих двух заболеваний общие медиаторы воспаления, которые в сочетании с гистамином индуцируют одни и те же воспалительные каскады, реализуя множественные патологические аллергические реакции: гиперсекреция слизи, бронхоспазм, вазодилатация, отек и т.д.  $H_1$ -антигистамины в этой ситуации ослабляют эти симптомы как на ранней, так и на поздней стадиях и, согласно результатам некоторых исследований, улучшают качество жизни пациентов с бронхиальной астмой и АР. Однако эти данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

Помимо всего перечисленного выше левоцетиризин обладает дополнительным преимуществом – он подавляет повышенную активность фиброгенных и ангиогенных факторов в фибробластах назальных полипов на фоне риновирусной инфекции, поэтому может быть использован с целью профилактики их развития [33]. Также левоцетиризин подавляет NF- $\kappa$ B и при простудных заболеваниях, снижая синтез ICAM-1 – основного рецептора для риновирусов. Вероятно, именно этот механизм достоверно уменьшает репликацию вируса [25, 34, 35].

### Генерики левоцетиризина

Генерические препараты повышают доступность лекарственной терапии различных заболеваний за счет более низкой стоимости. При этом они не уступают в эффективности оригинальному лекарственному средству при условии полной биоэквивалентности.

Левоцетиризин представлен на украинском рынке в лекарственной форме в виде таблеток для перорального применения. Таблетки выпускаются в терапевтической дозе 5 мг для однократного приема в сутки, что повышает compliance пациентов к лечению.

Левоцетиризин соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным антигистаминным препаратам: высокоселективен и эффективен, безопасен, стабилен, обладает дополнительным противовоспалительным и противоаллергическим действием, не оказывает седативного эффекта, действует быстро и в течение продолжительного времени, не вызывает тахифилаксии при длительном применении.

Левоцетиризин – это современный, эффективный и безопасный препарат. Является первой линией терапии крапивницы, что было подтверждено в последнем пересмотре клинических протоколов и гайдлайнов. А наличие качественных и доступных генериков левоцетиризина позволяет оптимизировать терапию аллергопатологии, расширяя возможности врачей и пациентов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Ирина Чумак**



	Левоцетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин
Занятость рецепторов через 4 ч (%)	90	71	95
Занятость рецепторов через 24 ч (%)	57	43	12
Максимальное подавление волдырей через 4 ч (%)	100	34	100
Подавление волдырей через 24 ч (%)	60	32	15
Максимальное подавление гиперемии через 4 ч (%)	89	19	83
Подавление гиперемии через 24 ч (%)	74	41	35

Препарат	Селективность
Цетиризин	>20000
Левоцетиризин	>20000
Фексофенадин	>10000
Терфенадин	500-3000
Лоратадин	100-500
Дезлоратадин	50-125

## З М І С Т

## АЛЕРГОЛОГІЯ

**Еріус®: нові акценти в менеджменті алергії**

За даними ВООЗ, алергія виявляється у 35% світової популяції, залишаючись найбільш поширеною неінфекційною патологією. Першими, хто стикається з такими пацієнтами у своїй клінічній практиці, є сімейні лікарі, терапевти або педіатри. Доволі часто вони не можуть швидко диференціювати прояви, наприклад, тієї ж респіраторної алергії від симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції. Відповідно, до алерголога пацієнти потрапляють уже на стадії більш тяжкого перебігу захворювання. А це не лише додаткові фінансові втрати, але й зниження якості життя хворого. Ось чому адекватна та вчасна фармакотерапія набуває сьогодні нового значення. .... 28-29

**Алергічний риніт: ефективне лікування відповідно до сучасних рекомендацій**

Javed Sheikh, Tiffany Jean

Алергічний риніт – це IgE-опосередковане запалення слизової оболонки носа у відповідь на вплив різних, найчастіше респіраторних, алергенів. Основні характерні симптоми: закладеність носа та утруднення носового дихання, свербіж і печіння, чхання, ринорея. Усі ці симптоми носять оборотний характер і повністю зникають після усунення провокуючого фактора або застосування ефективної фармакотерапії. .... 38-39

## ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

**Современные аспекты применения ОМ-85\* для лечения и профилактики респираторных инфекций**

И.П. Кайдашев

Слизистые оболочки организма, в частности дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, служат основными входными воротами для множества вирусных и бактериальных патогенов. Наиболее важное значение для рассмотрения в контексте данной работы имеет иммунологический барьер, сформированный врожденным и приобретенным иммунитетом, который характеризуется как антиген-специфический иммунный ответ в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. .... 31-34

**Левифлоксацин у терапії загострення хронічного обструктивного захворювання легень**

С.В. Зайков

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – дуже поширена хвороба, яка характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням прохідності дихальних шляхів через патологічні зміни в них та/або альвеолах, спричинені впливом шкідливих часток і газів. В Україні й світі ХОЗЛ є однією з основних причин смертності. Часті загострення ХОЗЛ призводять до більш швидкого прогресування хвороби, зниження якості життя хворих. .... 36-37

**Рекомендації Європейського респіраторного товариства (ERS) з ведення зтяжненого бактеріального бронхіту в дітей**

Ahmad Kantar, Anne B. Chang, Mike D. Shields та співавт

Висновок ERS із проблеми зтяжненого бактеріального бронхіту (ЗББ) у дітей був сформульований цільовою групою експертів-клініцистів з Європи і Австралії. Результати систематичних оглядів, метааналізів та узагальнених даних окремих клінічних досліджень стали підґрунтям для прийняття відповідного консенсусу. .... 40-41

**Роль монтелукасту в покращанні якості життя пацієнтів із персистою астмою**

Бронхіальна астма (БА) визначається як хронічна непрохідність дихальних шляхів та їхня гіперреактивність, зумовлена імунологічно опосередкованим ремоделюванням. Етіологія БА є мультифакторною, включає складні генетичні механізми та зовнішні чинники, які грають взаємозамінні ролі. Неконтрольована або неадекватно керована астма значуще знижує якість життя та підвищує ризик передчасної смерті. .... 43-44

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Дифілоботріоз людини – рідкісне, але небезпечно захворювання**

В.С. Копча

Дифілоботріоз – хронічний гельмінтоз, зумовлений паразитуванням у тонкій кишці людини і тварин лентеця широкого в статевозрілій стадії. Супроводжується розладами травної системи, хронічною інтоксикацією та, іноді, перніціозною В<sub>12</sub>-фолієводефіцитною анемією. .... 51-52

## АНОНС

Українське товариство імунологів, алергологів та імунореабілітологів  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## «Різдвяні читання з імунології та алергології»



5-6 грудня 2019 року, м. Львів

Місце проведення: готель «Соната», вул. Морозна, 14.

Запрошуємо лікарів-алергологів та імунологів й інших зацікавлених спеціалістів – отоларингологів, пульмонологів, дерматологів, ревматологів, сімейних лікарів, педіатрів, терапевтів.

Детальнішу інформацію можна отримати за телефонами:  
+38 (032) 75-61-42 та +38 (032) 76-76-03  
або за електронною адресою [chopyakv@ukr.net](mailto:chopyakv@ukr.net)

## АНОНС

Українська військово-медична академія  
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»  
ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»



### Науково-практична конференція з міжнародною участю

## Актуальні інфекційні захворювання

### Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах

2019

Місце проведення: Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», актовий зал клубу, вул. Госпітальна, 18, м. Київ.

**Програма конференції:**

- вірусні та бактеріальні інфекції;
- гострі хронічні та вірусні гепатити;
- інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту;
- геморагічні лихоманки;
- протозойні інфекції, гельмінтози;
- рідкісні та нові інфекції;
- особливо небезпечні інфекції;
- синдроми та симптоми інфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря;
- антибактеріальні, протівірусні препарати;
- імунопрофілактичні засоби;
- діагностичне обладнання, діагностикуми;
- внутрішньолікарняні інфекції;
- організація надання медичної допомоги інфекційним хворим у мирний та воєнний час;
- інфекційні захворювання у військовослужбовців.

**Контакти:**

з науково-організаційних питань – професор кафедри Української військово-медичної академії, д. мед. н. Трихліб Володимир Іванович – тел. (067) 500-42-76;  
[e-mail: v.tryhle@gmail.com](mailto:v.tryhle@gmail.com)

# Біластин: новий H<sub>1</sub>-антигістамінний препарат з оптимальним профілем для менеджменту кропив'янки високими дозами

## Вступ

Кропив'янка — одне з найбільш поширених дерматологічних захворювань, яке характеризується висипаннями на шкірних покриттях із наявністю пухирів, що супроводжуються свербіжем різної інтенсивності. При цьому шкірна реакція зазвичай асоціюється з набряком. Через те що гістамін, який вивільняється опастистими клітинами, є базовим медіатором патогенезу кропив'янки, основою сучасної терапії вважаються H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати (АГП) 2-го покоління. Однак стандартні дози АГП далеко не завжди виявляються достатніми для повного усунення симптомів кропив'янки. Це пов'язано з тим, що гістамін може досягати дуже високих концентрацій саме в шкірі внаслідок його поганої здатності до дифузії в дермі. Для таких ситуацій рекомендації EAACI/GA2LEN/EDF/WAO радять збільшувати дозу АГП у 2-4 рази. При цьому навіть при чотириразовому збільшенні стандартної дози контролю над симптомами вдається досягти у 78% пацієнтів. Крім того, хоча АГП 2-го покоління, на відміну від препаратів 1-го покоління, лише в невеликих концентраціях проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), більшість із них можна назвати тільки «мінімально седативними», але не «неседативними». Наприклад, у дослідженнях суб'єктивної реакції пацієнтів на лікування було показано, що седативні ефекти АГП 2-го покоління при хронічній спонтанній кропив'янці (ХСК) виявлялися в понад 20% пацієнтів. Таким чином, призначаючи АГП для лікування кропив'янки, треба враховувати наявність у них двох принципово важливих характеристик. По-перше, це оптимальний профіль безпеки, а саме — мінімальна седативна дія; по-друге, це клінічна ефективність, тобто швидкий початок і тривалість дії.

У цьому огляді будуть розглянуті опубліковані раніше дані про застосування біластину в менеджменті кропив'янки.

## In vitro та фармакокінетичні дослідження біластину

Біластин, 2- [4- (2- (4- (1- (2-етоксіетил) бензimidazol-2-іл) піперидин-1-іл) етил) феніл] -метилпропанова кислота, є новим АГП, показаним для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки. Як і інші АГП, біластин є зворотним агоністом. Доклінічні дослідження показали, що препарат є високоселективним щодо гістамінових

H<sub>1</sub>-рецепторів, практично не має спорідненості з іншими рецепторами, включаючи інші підтипи рецепторів гістаміну, мускаринові та серотонінові рецептори. Біластин швидко всмоктується після перорального прийому, далі відбувається експоненціальне зниження рівня в плазмі протягом наступних 48 годин. Після введення одноразової пероральної дози 20 мг здоровим добровольцям біластин досягає середньої пікової концентрації в плазмі 220 нг/мл за 1,3 год; обсяг розподілу становить 1,29 л/кг, а період напіввиведення — 14,5; зв'язування білками плазми досягає 84-90%.

## Ефективність біластину в доклінічних дослідженнях на моделях кропив'янки

R. Sorcostegui та співавт. здійснили низку доклінічних досліджень ефективності біластину в шурів і морських свинок. Так, пероральне введення біластину показало дозозалежне інгібування індукованої гістаміном капілярної проникності 50% дози (ED<sub>50</sub>) 2,4 мг/кг. Зіставні результати були отримані щодо цетиризину, а ось фексофенадин виявився менш ефективним з ED<sub>50</sub> приблизно 10 мг/кг. У разі використання з'єднання гістаміну 48/80 для індукції капілярної проникності пероральні значення ED<sub>50</sub> для біластину і цетиризину склали 3,47 і 5,32 мг/кг відповідно. На моделі IgE-залежної шкірної анафілактичної реакції в шурів пероральний прийом біластину показав значну активність з ED<sub>50</sub> 7,6 мг/кг, у той час як цетиризин був більш ефективним (ED<sub>50</sub> 2,2 мг/кг). Проте, коли реакція була викликана моноклональними IgE-антитілами, біластин і цетиризин були порівнянними за ефективністю зі значеннями ED<sub>50</sub> 6,0 і 4,3 мг/кг відповідно. Фексофенадин при цьому був приблизно в 10 разів менш ефективним за біластину в обох дослідженнях. При шкірній реакції в мишей, викликаній антитілами IgE і IgG, ефективність цетиризину виявилася незначуще вищою, ніж така біластину. Обидва препарати були ефективнішими за фексофенадин.

Результати доклінічних досліджень *in vivo* виявилися зіставними з даними, що були отримані в експериментах *in vitro*, проведених раніше. Це підтверджує той факт, що на доклінічних моделях кропив'янки, індукованої гістаміном, біластин продемонстрував антигістамінні та антиалергічні властивості з активністю, що аналогічна такій у цетиризину і перевищує у фексофенадину.

## Клінічна фармакокінетика біластину

Перш ніж аналізувати порівняльні дослідження з вивчення ефективності усунення симптомів кропив'янки, варто звернути увагу на такі характеристики біластину, як абсорбція і розподіл. У той час як присутність Р-глікопротеїну (Р-gp) в ГЕБ допомагає запобігати проникненню біластину в мозок, цей транспортер також присутній у кишечнику і впливає на швидкість абсорбції. Беручи до уваги гідрофобність Р-gp, теоретично можна припустити, що абсорбція біластину буде низькою. Однак середня пероральна біодоступність біластину була оцінена в 61% здорових добровольців. Цей парадокс (рис. 1) пояснюється тим, що біластин також є субстратом для транспортера кишечника людини OATP1A2. Той же принцип пояснює високий рівень абсорбції фексофенадину. Це пояснення додатково підтверджується зниженням рівня абсорбції біластину в разі спільного застосування з грейпфрутовим соком, який є інгібітором OATP1A2. Необхідні подальші дослідження транспортерів для виявлення причини швидкої та ефективної абсорбції біластину.

## Ефективність біластину на моделі кропив'янки

Мабуть, найбільш релевантною моделлю для оцінки потенціалу ефекту H<sub>1</sub>-АГП при кропив'янці є реакція на викликані гістаміном пухирі та висип (wheal and flare response — W&F). На сьогодні відомі 4 подібні дослідження. У першому з них порівнювали швидкість початку дії після одноразової пероральної дози 20, 40 та 80 мг біластину та 25 мг гідроксизину у 20 здорових добровольців. Відповідь W&F була індукована внутрішньошкірною ін'єкцією гістаміну 5 Іг. Результати показали, що біластин досягав максимальної активності протягом 1 год після прийому 40 та 80 мг та протягом 2 год — 20 мг проти 4 год у гідроксизину. Прийом препаратів продовжували щодня протягом 7 днів, після чого тест повторювали. Повторне дослідження було завершено з аналогічними результатами.

У другому дослідженні здорові добровольці (n=21, чоловіки) були рандомізовані в групи для прийому разових пероральних доз біластину 20 мг, цетиризину 10 мг або плацебо до провокації 100 мг/мл гістаміну шляхом шкірного прік-введення через 1; 5; 4; 8; 12 та 24 години. Результати показали, що біластин (20 мг) на 1,5 год діє швидше за цетиризин (10 мг), при цьому гальмує обидві реакції

W&F (p<0,02) (рис. 2). Значущих відмінностей між цими двома препаратами не було в більш пізні часові періоди дослідження. Ефективність препаратів також оцінювали за кількістю пацієнтів, які відчували усунення понад 70% викликаних гістаміном симптомів. Через 1,5 год в 11 з 12 осіб, які приймали біластин, зникло понад 70% пухирів та висипів; при цьому лише в 3 з 11 хворих на тлі прийому цетиризину (p=0,003; точний тест Фішера) відбувалося покращання на такому рівні. Водночас не було виражених відмінностей у показниках відповідей на лікування в обох групах у більш пізні часові періоди.

У третьому дослідженні здорових добровольців розподілили по групах для отримання разової дози біластину 20 мг, дезлоратадину 5 мг, рупатадину 10 мг або плацебо (рис. 3). W&F реакції були індуковані внутрішньошкірною ін'єкцією гістаміну 5 мкг і оцінені перед лікуванням та через 0,5; 1; 2; 4; 6; 9; 12 і 24 години. Свербіж також оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали. Результати показали, що біластин має більш швидку дію, ніж два інші препарати (p<0,001). До того ж біластин помітно зменшував як висип, так і пухирі вже за 1 годину. У цей же час інгібування W&F дезлоратадином та рупатадином відбувалося лише на 4-й годині. Також максимальне пригнічення розміру пухирів на тлі прийому біластину відбувалося на 6-й год (на 83%), що було значно кращим за показники дезлоратадину (на 38%) та рупатадину (на 37%). Подібні результати були зафіксовані й для висипу. Біластин також значно зменшив свербіж між 2-ю і 12-ю годинами. На відміну від цього ані дезлоратадин, ані рупатадин суттєво не зменшували свербіж порівняно з плацебо. Отже, дослідження показало, що біластин є більш швидким за дією і більш ефективним, ніж два конкурентні H<sub>1</sub>-антигістамінні препарати.

У четвертому дослідженні цієї серії оцінювалися можливі етнічні відмінності ефективності біластину в 60 здорових японців, які погодилися взяти участь в експерименті. Після прийому разових пероральних доз максимальні концентрації в плазмі крові були досягнуті через 1-1,5 години. Максимальна концентрація в плазмі збільшувалася пропорційно дозі (10-50 мг). Біластин у дозах 20 та 50 мг виявляв значуще пригнічення індукованої гістаміном реакції W&F (прік 10 мг/мл) через 1,5 год після введення, ефект зберігався протягом 24 годин.

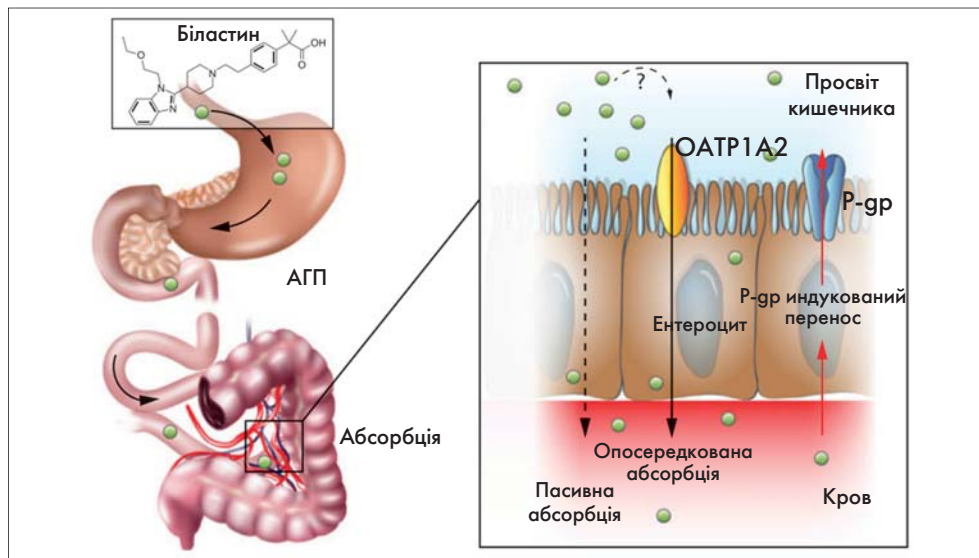


Рис. 1. Вірогідна схема кишкової абсорбції біластину за участю Р-gp та OATP1A2

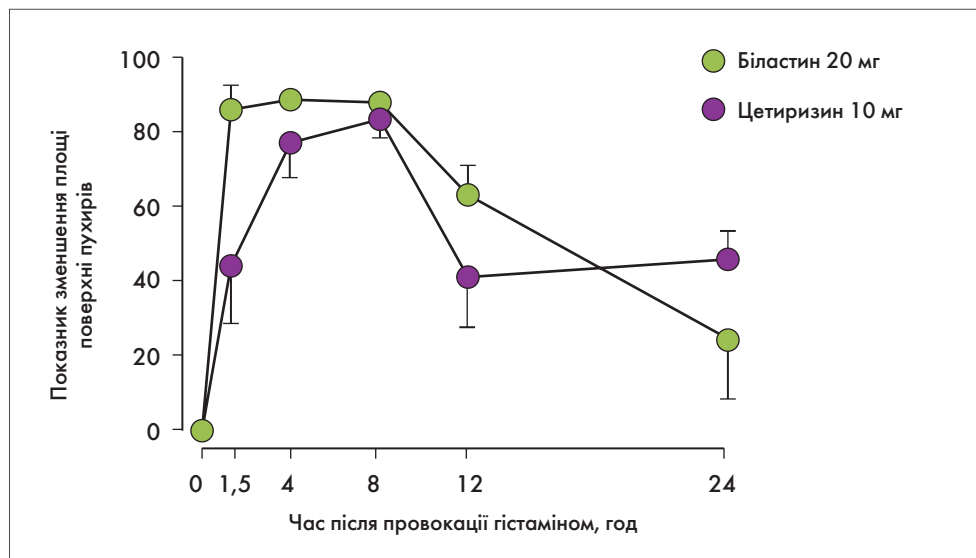


Рис. 2. Гальмування гістамін-індукованої реакції на тлі прийому біластину 20 мг та цетиризину 10 мг

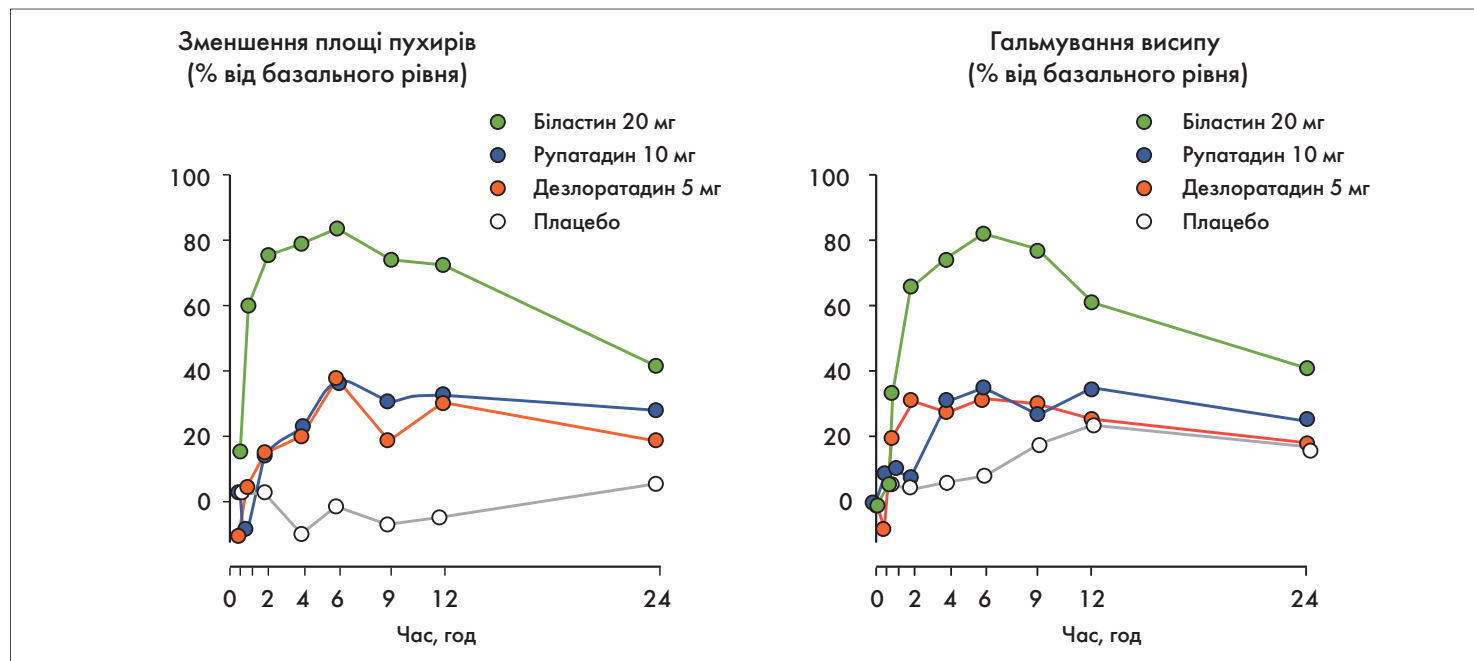


Рис. 3. Відсоткове гальмування площі пухирів та висипу на тлі прийому біластину 20 мг, дезлоратадину 5 мг, рупатадину 10 мг або плацебо

### Біластин у терапії кропив'янки

#### Біластин та ХСК

Ефективність біластину вивчали при ХСК у дозах 10, 20 та 30 мг порівняно з плацебо в дослідженні II фази (n=222). Зменшення висипу та свербіж брали за первинні кінцеві точки. Результати в групах всіх дозувань біластину статистично відрізнялися від плацебо. Хоча існувала певна тенденція, пов'язана з дозою, не було статистично значущих відмінностей між результатами в групах пацієнтів, які отримували різні дози біластину.

Нещодавно в багатоцентровому дослідженні, яке проводилося в Європі та Аргентині за участю 525 хворих на кропив'янку, біластин 20 мг порівнювали з левоцетиризином 5 мг та плацебо. Препарати призначали щодня протягом 28 днів. Біластин значуще ( $p < 0,001$ ) зменшив загальну кількість симптомів уже з другого дня прийому. Результати достеменно відрізнялися від плацебо. Дерматологічний індекс якості життя (DLQI) також був значуще покращений. Біластин і левоцетиризин виявилися однаково результативними та безпечними, обидва добре переносилися.

Важливим тестом для АГП є тест на здатність полегшувати симптоми ХСК тоді, коли інші АГП, наприклад лоратадин, цетиризин, рупатадин, ебастин, фексофенадин та дезлоратадин, виявилися неефективними. Таке дослідження провели й для біластину. До участі в роботі було залучено 31 пацієнта з ХСК, які раніше приймали різні АГП у ліцензованих дозах. Ці пацієнти до лікування біластином мали середній рівень  $UAS7 \pm SD 24,7 \pm 8,0$ . Протягом 2 тиж пацієнти отримували біластин 20 мг щодня. Якщо симптоми захворювання не зникали повністю, хворих переводили на схему з дозуванням 40 мг щодня протягом 2 тиж, а потім (у разі неповного контролю симптомів) – на схему з 80 мг щодня протягом ще 2 тижнів. Ця процедура відповідає настанові EAACI/GA2LEN/EDF/WAO щодо лікування кропив'янки. Результати показали, що в 6 (19%) пацієнтів спостерігалось повне полегшення ( $UAS7 \leq 3$ ) з біластином у дозі 20 мг та ще в 3 (10%) – з біластином 40 мг. 7 (23%) хворих опанували свербіж із біластином 20 мг і ще 3 (10%) – з 40 мг. Якщо мінімальну уртикарну симптоматику ( $UAS7 \leq 6$ ) взяти за кінцеву точку, то кількість пацієнтів, які відповіли на 20, 40 та 80 мг біластину, склала 8 (26%), 2 (6%) та 1 (3%) відповідно. Аналогічно, якщо за кінцеву точку було взято свербіж ( $7 \leq 3$ ), то кількість пацієнтів, які відповіли на 20, 40 та 80 мг біластину, склала 10 (32%), 5 (16%) і 1 (3%) відповідно. Був зроблений висновок, що біластин ефективний та безпечний

при помірно-тяжкому перебігу ХСК у пацієнтів, які не реагували на лікування іншими АГП.

Можливі етнічні відмінності в ефективності та безпеці біластину оцінювали в дослідженні за участю японських пацієнтів із ХСК. Протягом 14 днів 101 хворий отримував щоденно 20 мг біластину, 100 пацієнтів – 10 мг біластину та 103 пацієнти – плацебо. Сумарна оцінка симптомів для обох доз біластину значуще ( $p < 0,001$ ) покращувалася з 1-го дня та зберігалася протягом наступного 2-тижневого періоду лікування. Результати DLQI також достеменно покращалися на тлі лікування біластином. Обидві дози біластину були безпечними і добре переносилися. У подальшому довгостроковому дослідженні за участю 122 японських пацієнтів із ХСК хворі приймали 20 мг біластину щодня протягом 52 тижнів. Оцінка симптомів значуще ( $p < 0,001$ ) покращалася на 2-му тиж спостереження та залишалась стабільною протягом лікування. Подібні результати ефективності спостерігалися за показниками висипу та свербіж. Асоційовані з біластином побічні дії виникли лише у 2,5% пацієнтів. Усі небажані явища були помірними. Повідомлення про седативні ефекти, пов'язані з біластином, були зафіксовані лише у двох пацієнтів. Автори дійшли висновку, що тривале лікування біластином 20 мг 1 раз на день протягом 52 тиж є ефективним, безпечним і добре переноситься пацієнтами з ХСК.

#### Біластин та холодова кропив'янка

У подвійному сліпому перекресному дослідженні (n=20) оцінювався вплив біластину на зменшення симптомів холодової кропив'янки при стандартній дозі 20 мг і дозах 40 і 80 мг. Результати

показали (рис. 4), що кропив'янка, яка розвивалася при температурі 4 °C, повністю нівелювалася біластином (20 мг) у 7 (35%) пацієнтів. Дози біластину 40 та 80 мг повністю усували симптоми в 11 (55%) та 12 (60%) хворих відповідно. Авторами було зроблено два основні висновки. Передусім, щодо високої ефективності стандартної дози біластину. Другий – можливе значне підвищення ефективності зі збільшенням дозування біластину за відсутності сонливості. Вторинною кінцевою точкою в дослідженні був рівень свербіж. За умов лікування біластином 20 мг щодня середній бал свербіж (з 75% ДІ) був зменшений від плацебо до рівнів від 2,0 (1,25-3,0) до 0 (0-1) ( $p = 0,001$ ); 13 із 20 пацієнтів повідомили, що свербіж припинився. Не було значного покращання результатів при збільшенні дозування до 40 і 80 мг біластину. Ці результати свідчать про те, що навіть у стандартній дозі 20 мг щодня біластин особливо ефективний проти свербіж.

#### Профіль безпеки біластину

Основні дослідження безпеки біластину, включаючи відсутність серцево-судинних явищ та нетоксичність, добре описані в науковій літературі. Проте необхідно особливо виділити відсутність седативного ефекту, що є головною ознакою біластину. Встановлено, що внаслідок ліпофільної природи  $H_1$ -АГП 1-го покоління легко проникають крізь ГЕБ, провокуючи сонливість, слабкість і втому, що призводить до порушення когнітивної функції, погіршення пам'яті та психомоторики. Цетиризин, лоратадин і левоцетиризин через їхню більшу гідрофільність меншою мірою перетинають ГЕБ. Однак

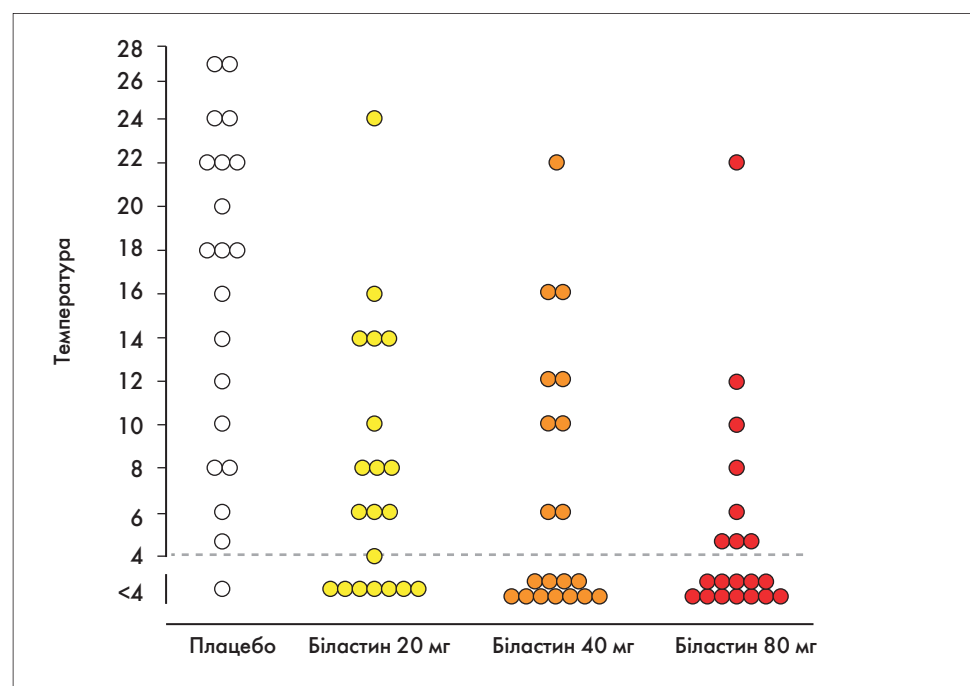


Рис. 4. Вплив біластину на прояви холодової кропив'янки

вони позначаються лише як «мінімально седативні», а не «неседативні», причому седативні ефекти прямо корелюють із дозою вказаних препаратів.

Недавні дослідження показали, що однієї гідрофільності АГП недостатньо для того, щоби препарати не потрапляли в мозок. На сьогодні вивченими є механізми залучення транспортерів P-gp та OATP1A2 (див. «Клінічна фармакокінетика біластину»). Відсутність дії біластину на центральну нервову систему (об'єктивне та суб'єктивне) була підтверджена в кількох дослідженнях. Ці роботи, включаючи взаємодію з лоразепамом і алкоголем, детально описані раніше, показали наче, що біластин у дозволений дозі 20 мг на добу є «неседативним» АГП. Зовсім недавно ефекти біластину досліджувалися у двох ситуаціях, дуже важливих для потенційного використання препарату в реальному житті. Це вплив на здатність водіїв керувати автомобілем та на реакцію пілотів авіакомпанії. У першому плацебо-контрольованому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні біластин у дозах 20 та 40 мг та гідроксизин у дозі 50 мг вводили 22 здоровим добровольцям щодня протягом 8 днів. У 1-й і 8-й дні кожного періоду лікування проводили тестування на шосе, а саме – оцінювали здатність рухатися траєкторією прямої лінії. Результати показали, що, на відміну від гідроксизину, біластин не спричиняв жодних порушень водіння після одиночної або повторної дози. Автори дослідження дійшли висновку, що біластин може бути використаний у дозах 20 та 40 мг у лікуванні осіб, що керують авто. У другому дослідженні порівнювали дію біластину 20 мг і гідроксизину 50 мг у 24 здорових добровольців, допущених до польотів в якості пілотів. Оцінки проводилися до прийому препаратів і 6 год потому. Для оцінки використовували завдання на пильність та концентрацію уваги, шкалу сонливості Стенфорда. Результати показали, що, на відміну від гідроксизину, біластин 20 мг не викликав сонливості або погіршення якості виконання завдань, пов'язаних із польотом. Отримані результати свідчать, що біластин може забезпечити ефективну протиалергічну терапію для пілотів, які страждають на алергічний риніт або кропив'янку.

#### Висновки

Цей огляд призначений для оцінки результатів опублікованих раніше робіт із деталізацією ефективності біластину на шкірних моделях та в лікуванні кропив'янки. Важливим аспектом огляду була безпека лікування біластином, у тому числі – високими дозами. Висновок полягає в тому, що біластин має сприятливі профілі як ефективності, так і безпеки. Біластин є високоефективним АГП навіть за умов його прийому в дозі 20 мг щодня. Біластин практично не проникає крізь ГЕБ, майже не виявляє седативної та снодійної дії. Причому практично ці ствердження можна екстраполювати на збільшені дози препарату – 40 та 80 мг. Можливість безпечно використовувати біластин навіть у 4-кратній дозі, як це зазначено в рекомендаціях EAACI/GA2LEN/EDF/WAO для лікування тяжкої форми кропив'янки, симптоми якої не купуються стандартними дозами АГП, є вагомою перевагою біластину перед іншими антигістамінними засобами. Однак наразі залишається необхідність у подальших контрольованих клінічних дослідженнях ефективності біластину щодо усунення такого симптому кропив'янки, як свербіж.

M.K. Church, L. Labeaga.  
Bilastine: a new  $H_1$ -antihistamine with an optimal profile for uposing in urticarial // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2017. DOI: 10.1111/jdv.14305

Переклад з англ. Ірини Романової

# Доказова медицина: нюанси застосування в умовах сучасної клінічної практики

Сьогодні заснована на доказах медицина надає фахівцям дорожню карту для застосування достовірних наукових даних у конкретних клінічних випадках. Незважаючи на певні недоліки, принципи доказової медицини (ДМ) впевнено реалізуються в реальній медичній практиці, а вміння ними користуватися є важливим завданням лікаря. На сторінках «Рубрики експерта» голова експертної групи МОЗ України за напрямками «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович представив огляд основних проблем імплементації принципів ДМ в сучасну клінічну практику.

## Перегмова

Необхідність у медицині, заснованій на доказах, виникла через низку причин, серед яких виділяють: постійне збільшення об'єму наукової інформації, потреба в її аналізі, систематизації та узагальненні; щорічне впровадження в медичну практику нових методів та засобів лікування, які активно вивчаються в численних клінічних дослідженнях. При цьому результати досліджень подекуди виявляються контраверсійними або ж і прямо протилежними. Разом із тим, на тлі впровадження нових технологій і засобів лікування в клінічну практику, спостерігаються постійний ріст видатків на системи охорони здоров'я та нехватка ресурсів. Тому виникла потреба в стандартизації лікувальних підходів та вибір методів і засобів, які мають найбільшу ефективність, безпеку та добре сприймаються пацієнтами.

З впровадженням принципів ДМ зростає і значення лікаря, адже для успішної медичної практики він має володіти знаннями сучасних методів діагностики й лікування, а також постійно оновлювати свої навички. Водночас лікарю необхідно зберігати критичний підхід до оцінки наукових даних, особливо в умовах постійного зростання медичної інформації.

Важливе значення принципи ДМ також мають для викладання в медичних вишах. Студенти й інтерни без практичного досвіду більше схильні до суб'єктивного підходу в лікуванні захворювань, тому набуття здатності до критичного аналізу наукової інформації під час навчання є необхідною умовою для успішної клінічної практики в майбутньому.

Сьогодні є різні погляди на ДМ щодо її екстраполяції на конкретного пацієнта в умовах реальної клінічної практики. Так, ДМ порівнюють із книгою рецептів, а деякі адепти рандомізованих клінічних досліджень (РКД) доводять їх значення до абсолюту. Проте слід пам'ятати, що, хоча

сучасна медицина стає високотехнологічною і максимально наближеною до точної науки, особистість лікаря та його клінічний досвід завжди матимуть надзвичайно важливе значення в лікувальному процесі. Таким чином, практичне застосування принципів ДМ передбачає поєднання наукових даних з індивідуальним клінічним досвідом лікаря.

## Визначення поняття «доказова медицина» та принципи практичного використання наукових доказів

ДМ – це використання наукових методів у процесі застосування вже наявних даних. У цілому такий підхід сприяє прийняттю оптимальних рішень для покращення організації системи охорони здоров'я. Водночас у парадигмі ДМ сучасні наукові досягнення в поєднанні з реальним клінічним досвідом дають можливість вибрати найкраще медичне рішення для конкретного пацієнта. Головними об'єктами ДМ є стандарти лікування, відображені в клінічних рекомендаціях. Разом із тим суб'єктивний статус лікаря дозволяє певним чином порушувати стандарти щодо конкретної клінічної ситуації, ураховуючи постійне оновлення наукових даних. Основні етапи прийняття клінічних рішень відображені на рисунку. При цьому треба зауважити, що результати клінічних досліджень не враховують індивідуальні особливості пацієнтів, тому не завжди здатні допомогти лікарю в конкретній ситуації.

У свій час D.L. Sackett та співавт. (1998) виділили 5 етапів імплементації принципів ДМ у реальну клінічну практику:

1. Визначення клінічно значущого питання.
2. Пошук найкращих доказів.
3. Оцінка якості отриманих доказів.
4. Застосування отриманих доказів.
5. Оцінка ефективності ДМ в умовах реальної клінічної практики.



В.І. Попович

ДМ стартує від клінічного запиту, а саме – від реальної проблеми, яку лікарю необхідно вирішити разом із пацієнтом. У процесі пошуку клінічного рішення логічно виникає потреба в наукових доказах, що максимально відповідають наявному клінічному запиту. Власне наукові дані включають результати досліджень і думки науковців. При цьому не всі дані мають однакову силу; рекомендації експертів менш надійні від результатів якісно проведеного дослідження, яке, у свою чергу, менш надійне від результатів низки якісно проведених досліджень. Таким чином, рівень отриманих доказів має бути оцінений відповідно до їх сили, а в процесі прийняття клінічних рішень лікарю необхідно фокусуватися на більш переконливих результатах досліджень. Загалом докази, отримані в ході досліджень, поділяють на 6 рівнів (табл.).

Отже, усі результати клінічних досліджень можуть бути класифіковані відповідно до вищевказаних рівнів доказовості. Наступним кроком у реалізації принципів ДМ є екстраполяція наукових даних на конкретний клінічний випадок. При цьому необхідно пам'ятати, що більшість досліджень містять специфічні критерії включення та виключення учасників, а також ураховують певні групи населення, які є добре вивченими на момент проведення клінічного випробування. На практиці це означатиме, що конкретний пацієнт найвірогідніше буде мати одну або кілька суттєвих відмінностей від популяції, в якій було отримано результати дослідження. Тому в кожному випадку застосування результатів клінічних випробувань має розглядатися виключно з точки зору впливу тих чи інших відмінностей пацієнта від встановлених популяційних характеристик. Але, застосовуючи наукові докази, слід також ураховувати інтереси та переконання конкретного пацієнта. Якщо результати досліджень, які планується застосувати на практиці, несумісні зі світоглядом пацієнта, вони не можуть бути йому рекомендовані.

## Практична оцінка результатів досліджень

R. Steves і співавт. (2004) вважають, що ДМ покликана об'єднувати такі різні речі, як актуальні наукові дані, клінічний досвід та переконання конкретного пацієнта, задля імплементації найкращих медичних практик у систему охорони здоров'я.

Після того як був сформульований клінічний запит, знайдені та стратифіковані відповідні наукові дані, а досвід лікаря – застосований для екстраполяції останніх на конкретного пацієнта, фінальним етапом є практична оцінка:

- Чи допомогло це медичне втручання?
- Чи є очікуваними результати даного медичного втручання?
- Яку нову інформацію отримано від застосування даного медичного втручання в умовах реальної клінічної практики?
- Яким чином отриману інформацію можна застосувати в майбутніх клінічних ситуаціях та в інших пацієнтів?

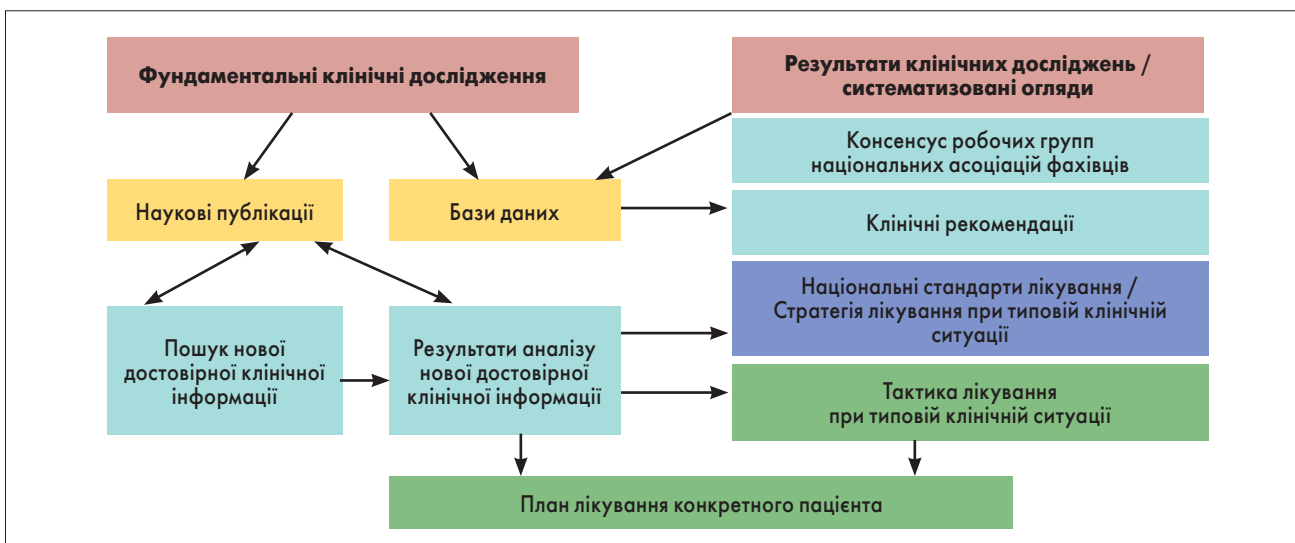


Рис. Алгоритм прийняття клінічних рішень із позицій ДМ

Таблиця. Рівні доказовості в медицині	
Рівень доказовості	Визначення
IA	Дані метааналізу численних якісних (добре спланованих та успішно проведених) РКД. При цьому результати окремих РКД можуть містити деякі з найбільш переконливих клінічних даних; якщо такі результати повторюються і об'єднуються в метааналізах, загальні докази матимуть більшу силу
IB	Докази, отримані від одного якісного РКД. Якщо одне РКД добре сплановане та проведене (якісне), воно вважається золотим стандартом для клінічної медицини
IIA	Результати принаймні одного якісного РКД; у разі відсутності рандомізації дослідження вважається більш упередженим
IIB	Результати принаймні одного добре спланованого дослідження типу «випадок-контроль» або когортного дослідження. Слід зауважити, що не всі клінічні запити можна ефективно або етично вивчити тільки за допомогою РКД
III	Результати принаймні одного не експериментального дослідження. Такий рівень доказів зазвичай включає низку як добре спланованих, так і неякісних досліджень типу «випадок-контроль» або когортних досліджень
IV	Експертні заключення, засновані на клінічному досвіді авторитетних фахівців

Очевидно, що ДМ починається з клінічного запиту і до нього ж повертається з тим, щоби продемонструвати, як усе це працює. Отже, ДМ є своєрідним *return mobile* ефективності практичного застосування, а не разовим лінійним процесом.

### Проблемні питання застосування наукових доказів

Ураховуючи реалії клінічної практики в будь-якій галузі медицини, екстраполяція наукових даних на конкретного пацієнта не завжди дає прогнозовані результати. Разом із тим є ціла низка об'єктивних і суб'єктивних факторів, які також впливають на ефективність імплементації наукових доказів. Розглянемо деякі з них.

### Упередженість наукових публікацій

ДМ базується на даних наукових публікацій, ураховуючи передусім докази I та II класів. Аналіз багатьох досліджень показує, що позитивні результати публікуються частіше, ніж негативні. У підсумку це призводить до переміщення фокусу уваги в бік позитивних результатів, здатних спотворити отримані докази. Окрім того, результати клінічних випробувань, які проводяться на замовлення фармацевтичних компаній, найвірогідніше будуть опубліковані для подальшого застосування досліджуваного лікарського засобу або пристрою в рутинній медичній практиці. Відповідно, і цей фактор також може спотворити отримані докази.

### Обмеження щодо проведення РКД

У ДМ пріоритет належить результатам РКД. Водночас РКД, попри їхню безперечну переконливість, можуть проводитися не за всіма клінічними запитами. Наприклад, якщо захворювання має незначну поширеність, є орфаним, можуть виникнути проблеми з набором достатньої кількості учасників для проведення РКД, результати якого в цьому разі не будуть релевантними для прийняття клінічних рішень. Важливим також є етичний фактор; наукова цінність результатів досліджень не може бути протиставлена дотриманню загальноприйнятих етичних норм. І зрештою, на сьогодні створюється набагато більше клінічних запитів, ніж можливостей проведення РКД, отже, постає питання щодо наявності ресурсів та пріоритетності напрямів досліджень.

### Відставання практичного втілення результатів досліджень

Планування і проведення якісного РКД потребує певного часу, у тому числі для аналізу отриманих результатів, складання звітів та підготовки наукової публікації. Медичний ландшафт за цей час також може дуже змінитися; це може спричинити втрату актуальності та необхідність оновлення наукових даних, що також потребуватиме певного часу.

### Урахування індивідуальних потреб пацієнтів

Сьогодні в реальній клінічній практиці не надто ретельно враховуються всі потреби та уподобання пацієнтів. Такий підхід частково пояснюється тим, що практикуючі лікарі більше концентруються на суто медичній проблемі та способах її вирішення, ніж на ретельному аналізі індивідуальних факторів, здатних впливати на ефективність лікування. Крім того, широке використання достовірних наукових доказів, ефективність яких доведена в якісних РКД, логічно призводить до стандартизації лікувальних підходів, в яких не завжди враховуються індивідуальні потреби та цінності пацієнтів. Проте необхідно пам'ятати, що сучасні клінічні рекомендації постійно оновлюються з урахуванням принципів персоналізованої медицини, а лікар завжди має право застосувати свій практичний досвід у конкретній ситуації.

### Вибір засобу фармакоterapiї в щоденній клінічній практиці згідно з принципами ДМ

В умовах сьогодення, коли на світовому та вітчизняному фармацевтичних ринках постійно з'являються нові найменування лікарських засобів, потреба критичної оцінки наукової інформації зростає по експоненті. Адже лікар, що практикує, вимушений щодня вирішувати дилему: якщо в конкретному клінічному випадку обраний препарат виявився ефективним, то діагноз і лікування є адекватними. В іншому разі або діагноз є помилковим, або препарат виявився неефективним; відповідно, клінічна ситуація виходить на новий рівень потреб — як з боку збільшення витратків, так і з боку втрати дорогоцінного для пацієнта й лікаря часу.

Зазвичай лікарі отримують наукову інформацію про засоби фармакоterapiї з різних джерел — від наукових публікацій (у тому числі із сумнівними результатами некоректно проведених досліджень) до відвертої реклами нових препаратів. У таких реаліях принципи ДМ та критична оцінка наукової інформації допомагають точно та усвідомлено використовувати результати клінічних випробувань

у виборі засобу фармакоterapiї для конкретного пацієнта. Такий підхід дає можливість не лише зменшити кількість лікарських помилок, але й полегшити процес прийняття клінічних рішень для лікаря, адміністрації медичних закладів або юристів. Крім того, це дозволяє зменшити витрати на додаткову діагностику та лікування і зберегти час як пацієнта, так і медичного персоналу.

Необхідно також згадати постійну нестачу ресурсів на тілостру витратків на придбання нових лікарських засобів та методів лікування. Тому потреба у виборі препарату з доведеною високою ефективністю та широким профілем безпеки набуває все більшого значення. Гостроти цієї проблеми також надає зростаюча кількість генериків на фармацевтичному ринку, хоча заради справедливості треба зазначити, що висока вартість лікарського засобу також не гарантує його ефективність. Отже, для того щоби прийняти адекватне клінічне рішення, лікарю потрібна своєрідна «точка опори», якою може бути вибір препарату з доведеною ефективністю та безпекою відповідно до принципів ДМ. І тут постає питання: що вибрати в конкретній клінічній ситуації — оригінальний препарат чи генерик?

### Оригінальні препарати

Загалом процес упровадження оригінальних (референтних) лікарських засобів у клінічну практику виглядає так. На передреєстраційному етапі відбувається вивчення фізико-хімічних властивостей та активності препарату щодо етіопатогенетичних механізмів захворювання, дослідження *in vitro* та на тваринних моделях. Клінічні дослідження на здорових добровольцях і пацієнтах є фінальним етапом, який дає можливість найбільш достовірно оцінити прогнозовану ефективність лікарського засобу та безпеку його застосування. Програма клінічних досліджень нових оригінальних (референтних) лікарських засобів складається з наступних кроків:

1. Вивчення фармакологічних властивостей препарату на людському організмі (I фаза): оцінка сприйняття різних доз; оцінка метаболізму; визначення фармакокінетики та фармакодинаміки; оцінка активності та взаємодії з іншими лікарськими засобами.

2. Пошукові терапевтичні дослідження (II фаза): пошук застосування по терапевтичній мішені; підбір дози для подальших досліджень; отримання вихідних даних для розробки дизайну, кінцевих точок і методології підтверджувальних досліджень.

3. Підтверджувальні терапевтичні дослідження (III фаза): підтвердження доказів ефективності; визначення профілю безпеки; отримання необхідних даних для оцінки співвідношення «користь-ризик» з метою обґрунтування реєстрації; встановлення залежності «доза-ефект».

Результатом успішного виконання програми клінічних досліджень є отримання реєстраційного посвідчення лікарського засобу. При цьому проведення кожної фази клінічних досліджень відповідно до наукових та регуляторних вимог, а також процес отримання реєстраційного посвідчення потребують значних людських і фінансових ресурсів, а також часу. Окрім того, сам референтний лікарський засіб є продуктом високих технологій. Відповідно, у підсумку вищенаведені фактори впливають на кінцеву вартість оригінального препарату. У подальшому його патентний захист триває 20 років, після чого на ринку з'являються його копії-генерики. Для пролонгації патентного захисту деякі фармацевтичні компанії сьогодні практикують модифікацію своїх оригінальних препаратів.

### Генеричні препарати

У свою чергу, генеричний препарат (генерик) має мати такий самий якісний та кількісний склад діючої речовини й лікарську форму, що й референтний засіб, та доведена з ним взаємозамінність. Проте практика показує, що в багатьох випадках взаємозамінні препарати від різних виробників проявляють неоднакову ефективність. А з економічної точки зору, часто постає проблема заміни оригінального лікарського засобу генериком. Тому взаємозамінним може бути тільки генеричний препарат із доведеною еквівалентністю референтному лікарському засобу. Для різних лікарських форм є різні методи оцінки еквівалентності. Основними критеріями фармацевтичної еквівалентності вважають:

- ідентичність дози та хімічних властивостей діючої речовини;
- ідентичність лікарської форми;
- ідентичність або подібність складу допоміжних речовин;
- подібність фармацевтичної розробки;
- відповідність вимогам GMP;
- аналогічний шлях введення препарату.

У визначенні взаємозамінності препаратів (генерика на референтний) найбільш релевантною є біоеквівалентність, яка базується на порівняльній фармакокінетичних дослідженнях. Доведена біоеквівалентність є маркером ефективності та безпеки генеричного

лікарського засобу, який, відтак, може замінити референтний препарат без корекції дози та додаткового терапевтичного моніторингу. Разом із тим відмінності між генериком і оригінальним препаратом можуть стосуватися допоміжних речовин і технології виробництва.

У сучасних економічних реаліях проблема взаємозамінності препаратів є актуальною для багатьох національних систем охорони здоров'я, які намагаються використовувати генерики з доведеною ефективністю та безпекою. Однак дискусії щодо переваг референтних препаратів тривають на тлі поширення генериків сумнівної якості та недостатньої кількості досліджень їхньої біоеквівалентності.

### Вибір засобу антибактеріальної терапії в парадигмі ДМ

Доведені ефективність та безпека лікарського засобу набувають особливого значення в лікуванні інфекційно-запальних захворювань, зокрема за допомогою антибактеріальної терапії (АБТ). Антибіотики є класом препаратів, які найчастіше застосовують у клінічній практиці. За визначенням ВООЗ, недостатня концентрація препарату в крові призводить до:

- зниження ефективності АБТ;
- збільшення кількості та поширення резистентності бактеріальних та вірусних патогенів;
- росту числа ускладнень;
- збільшення економічних витрат;
- зниження якості лікування та тривалості життя пацієнтів.

Щодо безпеки вибору засобу АБТ, потрібно виділити певні групи ризику: діти й особи похилого віку. Наприклад, у дітей найбільш частими причинами розвитку небажаних ефектів застосування препаратів АБТ є їх необґрунтоване призначення, зокрема при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) або для запобігання бактеріальним ускладненням при інфекційних захворюваннях. Щодо пацієнтів похилого віку, то неадекватне застосування антибактеріальних препаратів провокує розвиток загрозливих для життя ускладнень через наявність мультиморбідної патології в переважній більшості хворих. Зрозуміло, що ризик розвитку небажаних реакцій на тлі відсутності терапевтичного ефекту суттєво збільшується при використанні засобів АБТ сумнівної якості.

З позицій ДМ раціональний вибір антибактеріального препарату здійснюється відповідно до:

- вірогідної етіології збудників;
- вірогідної резистентності збудників у даному регіоні;
- клінічних доказів ефективності саме цього препарату (або комбінації препаратів) для АБТ у даному регіоні.

Раціональне призначення антибактеріальних препаратів належної якості є необхідною умовою, спрямованою на обмеження розвитку антибіотикорезистентності (АБР). Перед проведенням АБТ також необхідно врахувати наступне:

- антибіотики можуть використовуватися тільки в пацієнтів з ознаками інфекційної патології, зумовленої мікробною флорою. Застосування антибіотиків у пацієнтів із вірусними, грибковими патогенами або без ознак бактеріальної інфекції веде до зниження колонізаційної та загальної резистентності організму і може спричинити розвиток суперінфекції;
- при емпіричному виборі антибіотика слід врахувати епідеміологічні дані, результати досліджень чутливості аналогічних штамів збудників, клінічних даних та економічної доцільності;
- у разі необхідності зниження токсичності в конкретного пацієнта можлива корекція адекватної цілеспрямованої АБТ;
- вибір засобу АБТ має здійснюватися на основі національних клінічних настанов та рекомендацій, а також регіональних даних щодо чутливості мікроорганізмів.

Необхідно врахувати і той факт, що в Україні антибактеріальні препарати здебільшого відпускають без рецепту, і ця ситуація сприяє розвитку АБР. Практикуючий лікар може впливати на зниження вірогідності розвитку АБР призначенням антибіотиків із доведеною ефективністю, а пацієнт — чітким дотриманням рекомендацій під час курсу АБТ. Слід також додати, що в педіатрії та геронтології призначення засобу АБТ із доведеними ефективністю, безпекою та асоційованого з найменшим рівнем розвитку АБР є вкрай важливим.

Отже, застосування принципів ДМ у сучасній медичній практиці передбачає критичну оцінку наукової інформації та опору на власний клінічний досвід. Такий підхід допоможе лікарю відповідально приймати терапевтичні рішення і бути при цьому впевненим в ефективності та безпеці методу лікування для конкретного пацієнта.

Підготувала **Наталія Позднякова**





**В.І. Попович**

д. мед. н., професор, голова експертної групи МОЗ України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету

# Гострий тонзиліт: стратегія раціональної антибіотикотерапії з тактикою відкладеного призначення

**Бактеріальна етіологія гострого тонзиліту (ГТ), на тлі визначення раціональної та зваженої антибактеріальної терапії (АБТ), не так часто спостерігається в рутинній практиці. Відповідно, перед клініцистом постає питання щодо необхідності та/або доцільності амбулаторного призначення антибактеріальних препаратів (АБП), особливо з огляду на високу вірогідність розвитку резистентності мікроорганізмів до більшості сучасних антибіотиків (АБ). Цією статтею для лікарів-практиків ми продовжуємо цикл публікацій, присвячених менеджменту запальних захворювань піднебінних мигдаликів та ліфмоглоткового кільця відповідно до положень клінічної настанови «Тонзиліт». Темою сьогоднішньої «Колонки експерта» є питання відкладеної АБТ при ГТ. Надати коментарі щодо причин та механізмів розвитку ГТ, а також сучасних принципів раціональної АБТ погодився голова експертної групи МОЗ України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри отоларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович.**



В.І. Попович

**Прембула**

Відомо, що ГТ може розвинути в будь-якому віці, проте пік виникнення цього захворювання припадає на шкільний період.

Постійне, так зване фізіологічне, запалення є нормою для мигдаликів, які таким чином здійснюють свою основну функцію – формування місцевої та системної імунної відповіді організму. Фізіологічне запалення мигдалика як структурно-функціональної одиниці периферичної імунної системи характеризується тим, що його ознаки під час патогістологічного дослідження визначаються навіть в анамнестично здорового пацієнта. Таким чином, у період ремісії мигдалики здорових і хворих осіб патогістологічно не відрізняються. Також не має значення й розмір (об'єм) мигдалика; ця ознака важлива для пацієнта в разі утрудненні дихання (СОСА) і/або ковтання.

Поширення запального процесу за межі крипт мигдаликів може відбуватися під впливом різноманітних факторів, які призводять до порушення балансу між життєдіяльністю активованої флори і місцевими та системними імунними механізмами. Відповідно, поняття «тонзиліт» (у сенсі діагнозу) потрібно розуміти як запалення мигдаликів понад їхню фізіологічну норму, тобто з додатково виникаючою клінічною симптоматикою.

Згідно із сучасними поглядами на етіопатогенез ГТ розвивається внаслідок дії низки факторів, незалежно від етіологічного чинника (рис. 1).

Фоновими називають фактори, які приводять до зниження неспецифічної резистентності організму: переохолодження, незбалансоване харчування, гіповітамінози, погані побутові умови, хронічний стрес. Унаслідок зниження неспецифічної резистентності флора, що знаходиться в криптах мигдаликів, підвищує свою антигенну активність. Так виникають спорадичні епізоди тонзиліту. Під час контакту з хворим (переважно під час сезонних спалахів інфекцій) велике інфекційне

навантаження перевищує можливості неспецифічної резистентності мигдаликів. Для виходу «мінімізованого» запального процесу поза межі контролю та розвитку клінічної картини тонзиліту зазвичай необхідна комплексна дія низки фонових факторів.

Згідно з визначенням клінічної настанови «Тонзиліт» (J03.0–J03.9) у більшості випадків (70-85%) ГТ викликаний респіраторними вірусами. Щодо розвитку бактеріального ГТ (15-30% випадків), ключову роль у цьому процесі відіграє β-гемолітичний стрептокок групи А (БГСГА), або *Streptococcus pyogenes*, який спричиняє 15-30% випадків цього захворювання в дитячому і 5-10% – у дорослому віці. При цьому морфологічна картина тонзилітів є різною і залежить від етіологічного чинника; віруси викликають лімфоцитарний тип запального процесу, бактерії – гранулоцитарний.

Перебіг ГТ відбувається в декілька етапів і закінчується повним одужанням за умов адекватної імунологічної реактивності організму (рис. 2).

У разі вроджених або набутих порушень імунологічної реактивності фагоцитоз не завершується нейтралізацією та лізисом антигену. Останній залишається в макрофагах, через що не відбувається подальша презентація антигенних фрагментів іншим

імунокомпетентним клітинам, однак цей антиген постійно дає так звані антигенні сигнали, що для макроорганізму є свідченням необхідності його нейтралізації. Через постійну антигенну стимуляцію, як наслідок незавершеності фагоцитозу, місцева та системна імунна відповідь спотворюється. Стан персистенції антигену супроводжується постійним млявим (персистоючим) запаленням мигдалика з поширенням цього процесу на перитонзиллярну тканину. Одування не настає, а на клінічному рівні спостерігаються ознаки рецидивуючого/рекурентного тонзиліту.

Отже, у процесі прийняття клінічних рішень щодо тактики АБТ доцільно вважати за концептуальну основу формування запальних процесів лімфоїдного глоткового кільця такі положення:

- ГТ – це запалення одного з основних органів периферичної імунної системи;
- запалення і бактеріальна інфекція не є тотожними поняттями.

**Діагностичні критерії бактеріального ГТ із позицій доказової медицини**

Згідно з чинною клінічною настановою «Тонзиліт», затвердженою наказом МОЗ України № 1422 від 29.12.2016 (у редакції наказу МОЗ України № 302 від 21.03.2017) для встановлення діагнозу ГТ основне значення має наявність відповідних симптомів. При цьому специфічними для тонзиліту ознаками є відчуття болю в «горлі», гіперемія, набряк мигдаликів, можлива наявність на них нашарувань (ексудату). Щодо проявів реактивного лімфаденіту, потрібно пам'ятати, що для піднебінних мигдаликів регіонарними є зашелепні лімфовузли. Необхідно зауважити, що нашарування не є патогномонічним симптомом ГТ, тим більше бактеріального. Такі ознаки, як гарячка, слабкість, нездужання, біль у суглобах та в попереку, теж мають менше діагностичне значення, хоча й супроводжують тонзиліт (табл. 1).

Щодо етіологічної верифікації ГТ, точне визначення діагнозу можливе лише з урахуванням даних анамнезу, клінічних симптомів і результатів лабораторних обстежень. У таких випадках для диференціації

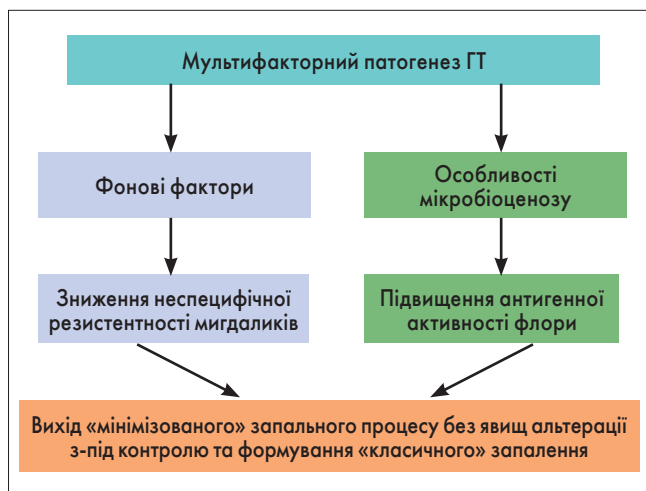


Рис. 1. Патогенез ГТ

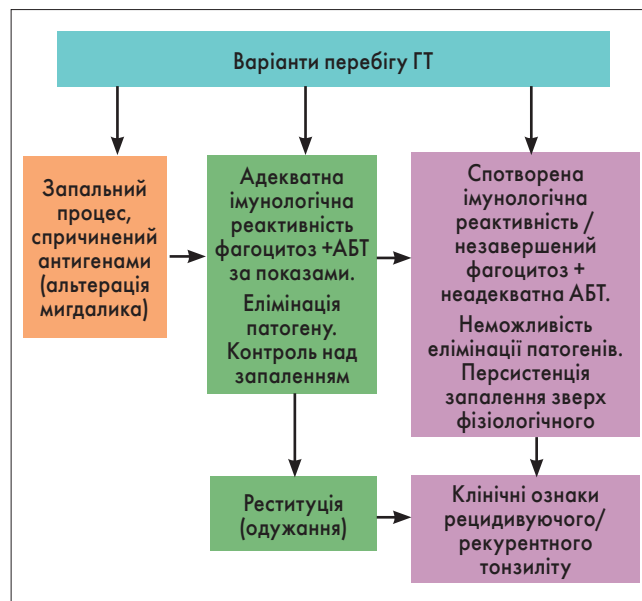


Рис. 2. Механізми розвитку ГТ

Нозологічна одиниця	Визначення	Симптоми/Ознаки	
		Специфічні	Неспецифічні
ГТ	Раптова поява типових симптомів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біль у «горлі».</li> <li>• Гіперемія, набряк мигдаликів (можливо, із нашаруваннями).</li> <li>• Регіонарний лімфаденіт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гарячка.</li> <li>• Слабкість, нездужання.</li> <li>• Біль у суглобах та в попереку</li> </ul>



бактеріального ГТ потрібно провести оцінювання за діагностичною шкалою Centor/McIsaac (табл. 2).

Симптом	Бали
Температура тіла (в анамнезі) $\geq 38$ °C	1
Відсутність кашлю	1
Набряк регіонарних (защепних) лімфовузлів	1
Набряк (або нашарування) на мигдаликах	1
Вік: 3-14 років	1
15-44 роки	0
$\geq 45$ років	-1

Стратифікація осіб із «болею у горлі без гострої задишки» за діагностичною шкалою Centor/McIsaac проводиться з метою визначення пацієнтів, яким АБТ не показана. Алгоритм обстеження хворих на ГТ представлений на рисунку 3.

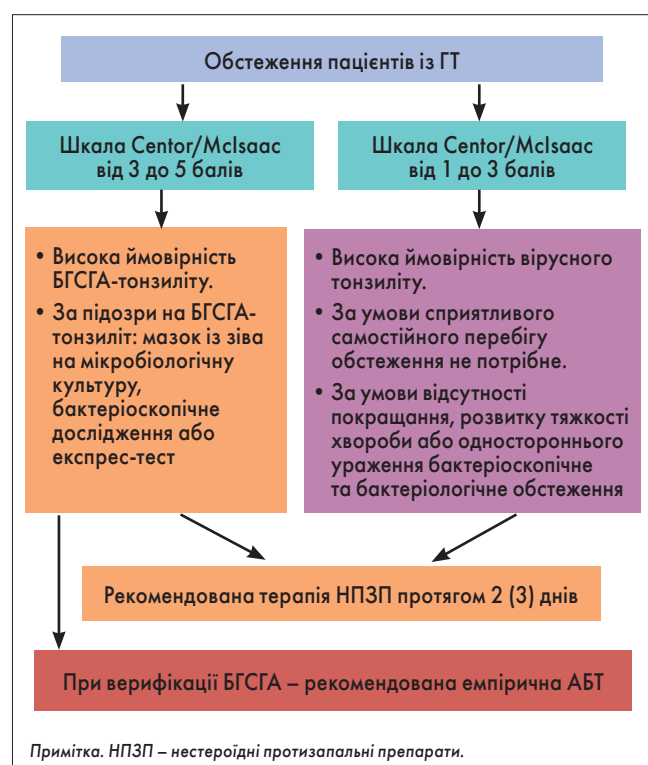


Рис. 3. Алгоритм обстеження хворих на ГТ

### Основні принципи терапії ГТ

Одним із сучасних канонів доказової медицини (ДМ) є партисипативність – залучення самого пацієнта до лікувального процесу. На практиці це означає, що лікар має довести до пацієнта інформацію щодо клінічної ситуації і обговорити доступні на сьогодні варіанти лікування. Оскільки остаточне рішення залишається за пацієнтом, останній має бути проінформований про ефективність (з точки зору ДМ) методу терапії в його клінічному випадку.

Симптоматичне лікування ГТ проводиться відповідно до чинних клінічних рекомендацій; основний акцент скеровано на знеболення (місцеве та системне). Недооцінка раннього знеболення веде до стійкості больової реакції та тривалого дискомфорту для пацієнта. Противірусні препарати в лікуванні ГТ не застосовують, за винятком випадків тяжкого перебігу грипу.

### Умови призначення АБ при бактеріальному тонзиліті

Загалом стратегію АБТ при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів визначено уніфікованим клінічним протоколом «Гострі

респіраторні інфекції», затвердженим наказом МОЗ України № 499 від 16.07.2014 (у редакції наказу МОЗ України № 85 від 11.02.2016). У рутинній практиці важливо пам'ятати, що актуальність клінічних проявів ГТ зумовлена насамперед наявністю болю в горлі, який значуще знижує якість життя пацієнтів. Цей біль і є найчастішою причиною необгрунтованого призначення АБ. Разом із тим встановлено, що АБ на біль не впливають; навіть після 3-7 днів АБТ постійний біль спостерігається у 30% пацієнтів. Рекомендація щодо місцевого призначення АБ також є сумнівною через те, що вони не потрапляють із порожнини рота чи глотки в лагуни мигдаликів. Не застосовують АБ і для запобігання бактеріальним інфекціям.

При обгрунтованій АБТ запальних процесів лімфоїдного глоткового кільця принципово важливим є положення про те, що в їх основі має бути саме бактеріальна інфекція. Стратегія АБТ при бактеріальному тонзиліті базується на сумарній оцінці балів за шкалою Centor/McIsaac (табл. 3).

Шкала McIsaac (модифікована шкала Centor), сума балів	Ймовірність виявлення БГСГА в мазку із зів'а, %
-1 або 0	1
1	10
2	17
3	35
4-5	50

Навіть при оцінці згідно зі шкалою McIsaac від 4 до 5 балів вірогідність БГСГА етіології тонзиліту не перевищує 50%, тому сучасні настанови рекомендують його верифікацію за допомогою бактеріоскопічного дослідження або експрес-тесту. Тільки наявність верифікації стрептокока потребує негайного призначення АБТ. У разі відсутності верифікованого БГСГА-тонзиліту рекомендована відкладена АБТ.

Слід нагадати, що при бактеріальному тонзиліті метою АБТ є ерадикація інфекції у вогнищі запалення, тому обов'язковою умовою є її наявність. Адекватна АБТ, попри ерадикацію бактеріальних патогенів, також сприяє мінімальному ризику селекції їх резистентності на тлі максимальної клінічної ефективності. Натомість нерациональне призначення АБТ запускає цілу низку несприятливих процесів, які в підсумку призводять до селекції антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів.

### Покази для невідкладного призначення АБ

АБТ у сучасній рутинній практиці призначається отоларингологами у 64% випадків ГТ, педіатрами – у 53%, сімейними лікарями – у 72%. Показами для призначення АБ при ГТ зазвичай є такі клінічні ситуації:

- фебрильна гарячка (14,29% випадків);
- біль у горлі (28,57% випадків);
- результати лабораторних обстежень: лейкоцитоз, зсув формули вліво (14,29% випадків);
- нашарування на мигдаликах (14,29% випадків).

На жаль, жодний із цих показників не має бути показом для призначення АБТ. Підставою для невідкладного її призначення є адекватний клінічний діагноз гострого стрептококового тонзиліту (J03.0), який включає комплексну оцінку стану пацієнта згідно зі шкалою McIsaac від 3 до 5 балів і верифікацію БГСГА як етіологічного чинника тонзиліту. Отже, показом для невідкладного призначення АБ є адекватний клінічний діагноз, верифікований згідно з принципами ДМ і відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ 10).

Діагноз/етіологія	Пероральні препарати вибору	Перентеральні препарати вибору
Гострий, гострий рецидивуючий тонзиліт / БГСГА	Амінопеніциліни: амоксицилін	Амінопеніциліни: амоксицилін
Гострий (рекурентний) тонзиліт / БГСГА + поліфлора	Інгібітор-захищені амінопеніциліни: амоксицилін/клавуланат	Інгібітор-захищені амінопеніциліни: амоксицилін/клавуланат
<b>Альтернативні препарати</b>		
	• цефалоспорини • макроліди?	• цефалоспорини • макроліди?

### Перевага відкладеного призначення АБ

Функціональний (фізіологічний) підхід вважається найсучаснішою технологією лікування ГТ. У парадигмі цього підходу перевага відкладеного призначення АБ у порівнянні зі стратегією відмови від їх застосування полягає в наступному:

- призначення АБТ передбачено в основному для пацієнтів групи ризику, в яких можуть розвинути ускладнення;
- пацієнти, які очікують можливого призначення АБТ, можуть виявитися більш схильними погодитися з таким курсом лікування, аніж з повною відмовою від їх застосування.

Такий підхід робить відкладену АБТ важливою стратегією лікування тонзиліту і дає змогу скоротити кількість недоречних призначень антибактеріальних лікарських засобів та селекцію резистентних штамів мікроорганізмів. Основною умовою вибору стратегії відкладеної АБТ у пацієнтів із запальними захворюваннями глотки є не пасивне спостереження, а призначення терапії з доведеною ефективністю відповідно до встановленого діагнозу. Лікування запальних захворювань мигдаликів (комплекс препаратів чи препарати з комплексною дією – на вибір лікаря), ефективність якого доведена в клінічних дослідженнях, виконує основну його мету: вплив на механізми формування больового синдрому і ключову ланку патогенезу – підвищення ефективності фагоцитозу як основи функціонального підходу до терапії ГТ.

### Основні принципи вибору антибактеріальних засобів та оцінка ефективності АБТ

Згідно з клінічною настановою «Тонзиліт» вибір АБ залежить від клінічної ситуації та епідеміологічних даних (табл. 4). Препаратами першої лінії АБТ при тонзилітах залишаються амінопеніциліни (амоксицилін) та інгібітор-захищені амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланат). За неможливості призначення препаратів цих груп як альтернативу призначають АБ цефалоспоринового ряду 3-го покоління. Щодо макролідів, їх застосування при ГТ та загалом в амбулаторній практиці останніми роками зазнає обмежень через значний ріст мікробної резистентності до цієї групи АБТ унаслідок нерационального їх використання в більшості країн світу, у тому числі в Україні. Але головним запереченням використання макролідів є той факт, що вони не забезпечують ерадикації БГСГА і не запобігають гострій ревматичній лихоманці, тому їх не варто використовувати для терапії навіть тих ГТ, які зумовлені *in vitro*-чутливими до цієї групи АБ штамми бактерій.

Оцінка ефективності АБТ і необхідність корекції лікування здійснюються за певним алгоритмом (рис. 4).



Рис. 4. Клінічна оцінка ефективності АБТ при бактеріальному тонзиліті

За відсутності в пацієнта ефекту на тлі адекватної АБТ та/або погіршення стану хворого треба госпіталізувати або переглянути діагноз щодо ймовірності вторинного характеру бактеріального тонзиліту.

Підготувала **Наталія Позднякова**





## Алгоритм клінічної діагностики та фармакотерапії

Стратегія, тактика та вибір засобу антибактеріальної терапії (АБТ) для адекватного лікування гострого бактеріального тонзиліту визначаються згідно з оцінкою стану пацієнта за Шкалою Mclsaaс і результатами верифікації β-гемолітичного стрептокока групи А (БГСГА). Тільки оцінка від 3 до 5 балів та наявність верифікації БГСГА передбачає невідкладне призначення адекватної АБТ відповідно до принципів доказової медицини. Відкладене призначення антибактеріальних препаратів (АБП) можливе за умови відсутності верифікації БГСГА та оцінка більше 3 балів. Завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович навів реальні клінічні випадки ведення пацієнтів із варіантами гострого тонзиліту.

## Гострий тонзиліт: приклади з клінічної практики

### Клінічний випадок № 1

Хворий, 25 років, звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на кашель, біль у горлі та утруднене ковтання, головний біль, підвищення температури тіла до 39 °С, загальне нездужання.

В анамнезі, з ретроспективного аналізу амбулаторної карти: пацієнт хворіє протягом 3 діб, коли спочатку з'явилися нежить, сухий кашель. Згодом відчув біль у горлі, підвищилася температура тіла та погіршилося загальне самопочуття.

При об'єктивному огляді під час орофарингоскопії разом із гіперемією

та набряком виявлені біло-сірі нашарування в ділянці лакун обох мигдаликів, які легко знімаються шпательом, наявний регіонарний лімфаденіт з обох сторін.

**Діагноз:** Гострий бактеріальний тонзиліт.

**Лікування.** Амоксицилін (таблетки) у дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 10 днів; бензидаміну гідрохлорид (спрей) для зрошення ротоглотки (4 розпилення 4 р./добу); таблетки ібупрофену 200 мг 2 р./день за наявності високої температури та болю в горлі.

При контрольному огляді пацієнта лікарем на 3-тю добу від початку лікування зазначено позитивну динаміку, а на 10-ту – констатовано одужання.

### Коментар експерта

Діагноз гострого стрептокового (бактеріального) тонзиліту встановлений некоректно, а отже, АБТ призначена неадекватно.

При оцінці пацієнта за Шкалою Mclsaaс зафіксовано – температура тіла  $\geq 38$  °С: + 1 бал; збільшення регіонарних (защелепних) лімфовузлів + 1 бал; набряк (або нашарування) на мигдаликах + 1 бал. Але наявність кашлю: - 1 бал, вік 15-44 роки: 0 балів. Сумарна оцінка – 2 бали з 5. При вказаній оцінці ймовірність БГСГА етіології тонзиліту не перевищує 17%. У таких випадках рекомендоване відкладене призначення АБ, а до моменту прийняття рішення про їх призначення – лікування з доведеною ефективністю згідно із заходами доказової медицини: бензидаміну гідрохлорид, ібупрофен.

З великою часткою вірогідності можна стверджувати, що отримані на 3-тю добу від початку лікування результати виправдали очікування, а не АБТ. Тому, з урахуванням динаміки захворювання, згідно із сучасними принципами необхідність в АБТ не мала обґрунтування.

У рутинній клінічній практиці для підсилення ефективності лікування, призначеного відповідно до рекомендацій, але без АБ, лікар може використати додаткові препарати. У такому разі на медичних працівників покладається зобов'язання довести до пацієнта інформацію щодо клінічної ситуації і обговорити доступні на сьогодні варіанти лікування. Пацієнт має бути інформований щодо ефективності (доведено / не доведено) методу, який буде застосований в його випадку, тому що саме хворий приймає остаточне рішення. У вищевказаному випадку можна розглядати призначення стандартизованого фітопрепарату ВНО1030. Згідно з проведеними дослідженнями відповідно до вимог ДМ, комбінація

бензидаміну гідрохлориду і ВНО1030 надала можливість вже з 3-го дня лікування досягти достовірно кращої регресії клінічної симптоматики, скоротити необхідність прийому системних НПЗП із 72% до 47% і знизити (у 15,5 разів порівняно зі статистикою) відсоток необґрунтованого призначення АБ до 3,4%.

### Клінічний випадок № 2

Хвора, 34 роки, скаржиться на біль у горлі, утруднене ковтання, яке спричиняє певний дискомфорт і знижує якість її життя.

В анамнезі, із ретроспективного аналізу амбулаторної карти: пацієнтка хворіє протягом 4-5 діб, коли на тлі нетривалого підвищення температури до 38 °С з'явилася біль у горлі та утруднене ковтання. Протягом останніх двох днів температура тіла субфебрильна.

При об'єктивному огляді під час орофарингоскопії були зазначені гіперемія та набряк мигдаликів, підщелепні та передньошийні лімфовузли не збільшені.

**Діагноз:** Гострий тонзиліт.

**Лікування.** Бензидаміну гідрохлорид (спрей) для зрошення ротоглотки (4 розпилення 4 р./добу); ібупрофен (таблетки) у дозі 200 мг 1-2 р./день за наявності болю в горлі. Під час контрольного огляду пацієнтки на 3-тю добу від початку лікування зафіксовано позитивну динаміку, на 7-му добу констатовано одужання.

### Коментар експерта

У даному випадку оцінка пацієнта згідно зі Шкалою Mclsaaс складає 1 бал, що свідчить про низьку ймовірність бактеріального тонзиліту (<10%). Етіологічним чинником у таких випадках з високою ймовірністю є вірусна інфекція. Протівірусна терапія ГТ своєї ефективності не довела (за винятком грипу), АБ для профілактики бактеріальних ускладнень не показані. Отже, призначене лікування (ібупрофен, спрей бензидаміну гідрохлорид) відповідає чинним клінічним рекомендаціям.

Підготувала **Наталія Позднякова**

**ТАНТУМ ВЕРДЕ®**

ШВИДКЕ ПОЗБАВЛЕННЯ ВІД БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ В ПОРОЖНИНІ РОТА ТА ГОРЛА<sup>2</sup>

**НЕВІД'ЄМНИЙ КОМПОНЕНТ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ В ГОРЛІ У 60-ТИ КРАЇНАХ СВІТУ!<sup>3</sup>**

РП UA/3920/02/01      РП UA/3920/03/01      РП UA/3920/01/01

**МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧИЙ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ<sup>1</sup>**

- Якнайшвидше усунення болю та запалення<sup>4</sup>
- Запобігання розповсюдженню запалення<sup>5</sup>
- Попередження розвитку ускладнень<sup>6</sup>

Скорочена характеристика лікарського засобу Тантум Верде®. Склад: 100 мл розчину для ротової порожнини містить 0,15 г бензидаміну гідрохлориду; 100 мл спрею для ротової порожнини містить 0,15 г бензидаміну гідрохлориду; 1 льодяник містить 3 мг бензидаміну гідрохлориду. Бензидамін є нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) із знеболювальними та протизапальними властивостями. При місцевому застосуванні досягається накопичення ефективної концентрації бензидаміну в запалених тканинах завдяки його здатності проникати крізь слизову оболонку. Застосовується для симптоматичного лікування подразнень та запалень ротоглотки, болю, зумовленого пінгітвом, стоматитом, фарингітом у стоматології після екстракції зуба або з профілактичною метою. Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Не було повідомлень щодо передової бензидаміном при місцевому застосуванні. Повний перелік можливих побічних ефектів та дози вказані в інструкції для медичного застосування препарату.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тантум Верде®, розчин для ротової порожнини, РП № UA/3920/01/01, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 636 від 01.10.2015.  
2. <https://www.favor.com.ua/vote/products/throat-diseases/?results=2018A>  
3. <http://www.angelinopharma.com/wps/wcm/connect/home/Angelini-Pharma-in-the-world/>  
4. Gananca M, et al. Comparative study between benzydamine hydrochloride and hexamine together with tetracaine hydrochloride in the topical treatment of tonsillitis Rev. Bras. Med 1988; 45: 66-8  
5. Grisvold DE, et al. "Differentiation in vivo of classical non-steroidal anti-inflammatory drugs from cytokine suppressive anti-inflammatory drugs and other pharmacological classes using mouse tumour necrosis factor alpha production". Drugs Exp Clin Res 1993; 19(6): 243-8.  
6. Kazdan N. Benzzydamine HCl oral rinse and gargle in the treatment of acute pharyngitis. Inter Canada Pharmaceuticals, Ltd., Montreal, Canada, 1977.

**Dileo FARMА** 04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404. тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127 **ANGELINI**

Інформація про лікарський засіб. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я для застосування в професійній діяльності.

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцівський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України
- Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**  
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:

вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... (044) 521-86-97  
Відділ маркетингу ..... (044) 521-86-91 (92, 93)  
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Підписано до друку жовтень 2019

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»

04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11  
Замовлення № 0000173

Наклад 15 000 прим.

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

Редакція має право публікувати матеріали,  
не поділяючи точки зору авторів.

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів  
несе рекламодавець.

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

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

## АНОНС

II Міжнародний конгрес

### Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!

15-16 листопада, м. Київ

ANTIBIOTIC



RESISTANCE



Захід проводитиметься у рамках Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків.

Детальна інформація на сайті: <http://antibiotic-congress.com>

Контактна інформація

Ірина Хоменко

тел.: (098) 613 33 01

E-mail: [Homenko.medexpert@gmail.com](mailto:Homenko.medexpert@gmail.com)

[www.med-expert.com.ua](http://www.med-expert.com.ua)



## ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

### НОВОСТИ FDA

#### FDA одобрив першу терапію для пацієнтів с рідким захворюванням легких

6 сентября Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило препарат Офев (нинтеданиб) в капсулах для замедления снижения легочной функции у взрослых пациентов с интерстициальным заболеванием легких, связанным с системной склеродермией (SSc-ILD). Это первое одобренное FDA лечение данного редкого заболевания.

«Пациенты со склеродермией нуждаются в эффективных методах лечения, и FDA поддерживает усилия фармацевтических компаний, которые разрабатывают препараты и проводят клинические испытания, необходимые для предоставления дополнительных вариантов терапии склеродермии, – отметил Николай Николов, заместитель директора по ревматологии подразделения продуктов для лечения легочных заболеваний, аллергии и ревматологии Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. – Нинтеданиб в настоящее время является одним из вариантов лечения, позволяющим замедлить скорость снижения легочной функции у пациентов с интерстициальным заболеванием легких в результате склеродермии».

Системная склеродермия – редкое аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением легких и других органов кожи; в основе болезни лежит генерализованный фиброз. SSc-ILD является прогрессирующим заболеванием легких, при котором их функция со временем снижается, в результате чего они теряют способность насыщать кровь кислородом. В США около 100 тыс человек страдают системной склеродермией, около половины из них имеют SSc-ILD.

Эффективность препарата Офев в лечении SSc-ILD была изучена в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью от 52 до 100 нед, в котором приняла участие 576 пациентов в возрасте 20-79 лет. У больных, принимавших Офев, наблюдалось меньшее снижение функции легких, измеряемой с помощью спирометрии, по сравнению с получавшими плацебо.

Общий профиль безопасности лечения препаратом Офев соответствовал таковому ранее известной терапии. Наиболее частым серьезным побочным эффектом у пациентов, получавших Офев, была пневмония (2,8% в группе приема препарата Офев и 0,3% в группе плацебо). Наиболее частой нежелательной реакцией, которая приводила к постоянному снижению дозы препарата, была диарея (у 34% пациентов по сравнению с 4% в группе плацебо).

Препарат противопоказан пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени. Также Офев может иметь эмбриофетальную токсичность, повышать риск тромбозов, кровотечений и гастроинтестинальных перфораций. Наиболее распространенными побочными эффектами терапии препаратом Офев были тошнота, диарея, боль в животе, повышение уровней печеночных ферментов, снижение аппетита, головная боль, снижение веса, повышение артериального давления.

Препарат Офев был одобрен FDA в 2014 г. для лечения взрослых пациентов с идиопатическим фиброзом легких, также относящимся к группе интерстициальных заболеваний легких. Офев получил статус орфанного препарата, то есть предназначенного для лечения редких заболеваний. Производителем препарата является компания Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.

Официальный адрес FDA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Подготовила **Ольга Татаренко**



Bionorica®

Нежить? Синусит?

# Синупрет® екстракт

4 - кратна концентрація\*



- усуває нежить<sup>1</sup>
- полегшує носове дихання<sup>2</sup>
- запобігає ускладненням<sup>3</sup>

## Лікування гострого риносинуситу<sup>4</sup>



ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2017

**Синупрет® екстракт.** Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). Спосіб застосування та дози: Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1-2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.

3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23;

Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

4. Рекомендації МОЗУ з лікування ГРС від 11.02.2016 №85.

\* Ø 720 мг застосованої рослинної сировини у Синупрет® екстракт відповідає 160 мг сухого екстракту у порівнянні з 156 мг рослинної сировини у Синупрет® форте

\*\* За даними аналітичних досліджень компаній "Бізнес-Кредит" та "SMD" за період III та IV квартал 2016 р. та I та II квартал 2017 р.

**Синупрет® екстракт.** Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

**Виробник:** Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь  
генціани



квітки  
бузини



квітки  
первоцвіту  
з чашечкою



трава  
вербени



трава  
щавлю

Antonietta Rossi, Friederike Dehm, Christoph Kiesselbach та співавт.

# Інноваційна формула сухого екстракту Синупрет® проявляє виражену протизапальну ефективність *in vivo*

Синупрет® часто використовується в якості лікарського засобу рослинного походження для лікування синуситу. Ймовірно, переваги препарату Синупрет® зумовлені його протизапальним ефектом. У цьому дослідженні вивчався вплив лікарської комбінації Синупрет® (SIN), а також вперше отриманого сухого екстракту Синупрет® (SIN DE), який містить більш високі концентрації активних компонентів, а також більш виразну протизапальну дію, що продемонстровано на моделі гострого запалення *in vivo*: плеврит, спричинений каррагінаном, у щурів. І SIN, і SIN DE щурам вводили перорально в дозах 100 мг/кг (низька доза) та 500 мг/кг (висока доза) за 1 год до внутрішньоплевральної ін'єкції каррагінану. Хоча і SIN, і SIN DE через 4 год після ін'єкції каррагінану достовірно зменшували об'єм ексудату та кількість лейкоцитів у ньому, при введенні як високих, так і низьких доз SIN DE був більш дієвим, ніж SIN у низькій дозі, що вказує на його більшу ефективність. Крім того, новий сухий екстракт SIN DE, на відміну від SIN, у дозі 500 мг/кг значуще знижував рівні простагландину (ПГ) E<sub>2</sub> в ексудаті та циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у легенях. SIN та SIN DE виявили виражений протизапальний ефект при пероральному прийомі, що робить доцільним їх терапевтичне використання в лікуванні синуситу та інших вірусних/мікробних інфекцій носа, асоційованих із запаленням. До того ж, з огляду на вищу ефективність та супутнє зниження експресії ЦОГ-2 та ПГ E<sub>2</sub>, новий сухий екстракт SIN DE може мати переваги над стандартною формулою SIN.

## Введення

Запальні захворювання супроводжуються нейтрофільною інфільтрацією, вивільненням цитокінів (наприклад, фактору некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$  та інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ ) та утворенням прозапальних медіаторів (наприклад, лейкотрієнів (ЛТ) та ПГ. Результати кількох експериментальних досліджень показали, що ці медіатори сприяють пошкодженню тканин, характерному для запального процесу *in vivo*. Крім того, активовані нейтрофіли виділяють низку протеаз (наприклад, лейкоцитарну еластазу або катепсин G) і генерують реактивні форми кисню, які руйнують збудника, але водночас пошкоджують клітини й тканини господаря. Вплив на продукцію або ефекти цих прозапальних медіаторів проявляє переваги в різних моделях запалення, включаючи модель плевриту, індуковану каррагінаном.

Синупрет® – лікарський засіб рослинного походження, який часто використовується в терапії гострого або хронічного риносинуситу в Німеччині та інших європейських країнах. До складу Синупрет® входить корінь тирличу жовтого (*Gentiana radix*), квітки первоцвіту з чашечкою (*Primulae flos cum calycibus*), квітки бузини (*Sambuci flos*), трава шавлю (*Rumicis herba*) і трава вербени (*Verbenae herba*). Протизапальний ефект Синупрет® та одного з його рослинних компонентів був продемонстрований у лікуванні каррагінан-індукованого запалення лапи щура. У дослідженні за участю пацієнтів із гострим отитом Синупрет® призначався по 2 таблетки 3 р./день протягом 10 днів. У результаті через 10 днів значно покращився стан хворих, що супроводжувалося помірним зниженням рівнів прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у крові. На основі високостандартизованого сухого екстракту добре вивченої комбінації п'яти рослинних препаратів був розроблений новий лікарський засіб рослинного походження Синупрет®, який містить більш високі концентрації діючих речовин. У цьому дослідженні оцінювалася здатність препарату Синупрет® (SIN) і нещодавно розробленого сухого екстракту SIN DE (активна субстанція препарату Синупрет® Екстракт) пригнічувати запальні процеси в стандартній моделі гострого запалення (каррагінан-індукований плеврит у щурів), яка широко застосовується для оцінки протизапальної активності сполук *in vivo*. Отримані результати показують, що і SIN, і SIN DE є ефективними протизапальними засобами, однак нова формула SIN DE має вищу ефективність проти такої SIN, а також значуще пригнічує синтез ПГ E<sub>2</sub> та експресію ЦОГ-2. Таким чином, нещодавно розроблений сухий екстракт SIN DE має перспективний фармакологічний профіль, який обґрунтовує потенціал його терапевтичного використання.

## Дослідження

### Матеріали

SIN (номер партії D\_100) надавався виробником. Суміш представляла собою порошкоподібну субстанцію кореня тирличу жовтого, квіток первоцвіту з чашечкою, квіток бузини, трави шавлю і трави вербени у фіксованому співвідношенні 1:3:3:3:3. SIN DE, сухий екстракт (спеціальний екстракт, номер партії 1011) також надавав виробник. Склад сухого екстракту SIN DE був ідентичним такому SIN, однак SIN DE містив більш високі концентрації активних інгредієнтів. Якість лікарських засобів рослинного походження (вихідний матеріал) була специфікована відповідно до чинної настанови ЕМА для лікарських засобів рослинного походження. Виробничий процес виготовлення SIN і SIN DE валідований згідно з вимогами GMP.

Для аналізу SIN та SIN DE в моделі плевриту субстанції – не довше ніж за 4 год до використання – були знову перерозчинені у воді кімнатної температури за допомогою магнітного змішувального пристрою. Отримані гомогенні суспензії використовувалися для подальшого аналізу.

$\lambda$ -Каррагінан IV типу, виділений із *Gigartina aciculata* та *Gigartina pistillata*, було придбано в Sigma-Aldrich (м. Мілан, Італія). 3Н-ПГ E<sub>2</sub> був отриманий від PerkinElmer Life Sciences (м. Мілан, Італія), антитіла до ПГ E<sub>2</sub>, а також інші реагенти та сполуки – теж від Sigma-Aldrich.

### Тварини

Самці щурів лінії Wistar Han (220–230 г, м. Сан-П'єтро аль-Натісон, Італія) перебували в контрольованому середовищі, стандартний корм для гризунів та вода надавалися за потреби. Догляд за тваринами здійснювався відповідно до італійських регуляторних норм захисту тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях, а також згідно з нормативними вимогами Європейського Союзу.

### Каррагінан-індукований плеврит

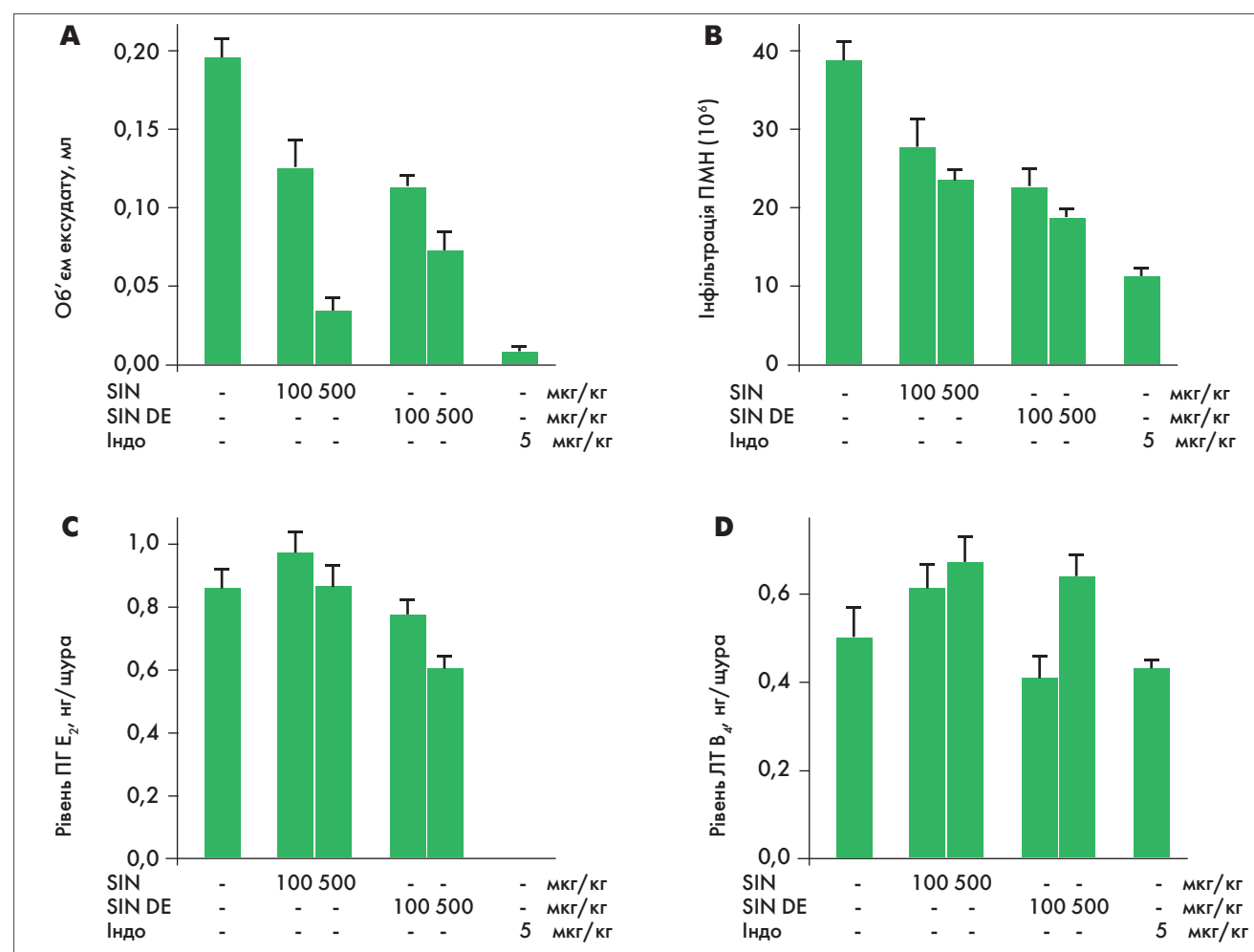
Щурів розділили на 6 груп (n=10 у кожній групі). SIN або інноваційний SIN DE (100 і 500 мг/кг відповідно), або індометацин (5 мг/кг), або плацебо (1 мл води) вводили перорально кожній із груп за 1 год до введення каррагінану. Щури отримували анестезію енфлюраном (4%), змішаним з O<sub>2</sub> (0,5 л/хв), N<sub>2</sub>O (0,5 л/хв), після чого їм розрізали шкіру та м'язи на рівні лівого шостого міжреб'я і в плевральну порожнину вводили фізіологічний розчин (0,2 мл) або 1%  $\lambda$ -каррагінан IV типу (0,2 мл). Рану зашивали. Чотири години потому після ін'єкції каррагінану тварин усипляли за допомогою CO<sub>2</sub>. Грудну клітку обережно відкривали, а плевральну порожнину промивали 2 мл сольового розчину, що містив гепарин (5 ОД/мл). Ексудат і промивні води аспірували і вимірювали загальний об'єм. Якщо ексудат був забруднений кров'ю, зразок не оцінювався. Поліморфноядерні нейтрофіли (ПМН) в ексудаті були перерозчинені

у фосфат-буферному сольовому розчині і підраховані за допомогою оптичного світлового мікроскопа в камері Беркера після прижиттєвого фарбування трипановим синім. Ексудати центрифугували з відносною відцентровою силою 800 g протягом 10 хвилин. Кількість ЛТ V<sub>4</sub> та ПГ E<sub>2</sub> у надосадовій рідині аналізували за допомогою імуноферментного та радіоімунного аналізу (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) відповідно до протоколу виробника. Рівні ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  у надосадовій рідині оцінювали за допомогою наборів ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA). Результати виражалися в нанограмах на щура.

### Аналіз експресії ЦОГ-2 в легенях щурів

Через 4 год після введення каррагінану легені гомогенізували в буфері, що містив 20 ммоль (4- (2-гідроксietил) -1-піперазин етансульфонової кислоти рН 7,6, 1,5 ммоль магнію хлориду (MgCl<sub>2</sub>), 400 ммоль натрію хлориду (NaCl), 1 ммоль етилендіамінтетраоцтової (ЕДТА) кислоти, 1 ммоль етиленгліколь-тетра оцтової кислоти, 1 ммоль дитіотреїтолу, 0,5 ммоль фенілметилсульфонілфториду, 15 мкг/мл інгібітору трипсину, 3 мкг/мл пепстатину, 2 мкг/мл лей-пептину, 40 мкмоль бензамідину, 1% нонідету Р-40, 20% гліцерину та 50 ммоль натрію фториду (NaF). Гомогенати центрифугували з відносною відцентровою силою 10000 g протягом 15 хв при температурі 4 °С, збирали надосадову рідину і визначали концентрацію білка за допомогою білкового спектру Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories S.r.l., м. Мілан, Італія). Однакову кількість білка (30 мкг) змішували з гелевим завантажувальним буфером (50 ммоль трометамолу, 10% додецилсульфату натрію, 10% гліцеролу, 10% 2-меркаптоетанолу та 2 мг/мл бромфенолу) у співвідношенні 1:1, кип'ятили протягом 3 хв і центрифугували з відносною відцентровою силою 10000 g протягом 10 хвилин. Кожен зразок завантажували та електрофорезували на 10% додецилсульфат натрію-поліакриламідному гелі. Білки перемішувалися на мембрани з нітроцелюлози. Мембрани блокували 0,1% натрій-фосфатним буфером із Tween (PBS-Tween), що містив 5% знежирене сухе молоко. Після блокування мембрани інкубували з первинними антитілами протягом 2 год при кімнатній температурі. Моноклональні антитіла кролика anti-COX-2 (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) розводились у співвідношенні 1:500 в 0,1% PBS-Tween із 5% знежиреним сухим молоком. Після інкубації мембрани 6 раз промивали 0,1% PBS-Tween та інкубували протягом години при кімнатній температурі з вторинними антитілами, кон'югованими пероксидазою хрому

Продовження на стор. 22.

Рис. 1. Зміни об'єму ексудату, інфільтрації ПМН та рівнів ПГ E<sub>2</sub>, ЛТ V<sub>4</sub> на тлі застосування SIN або SIN DE

Antonietta Rossi, Friederike Dehm, Christoph Kiesselbach та співавт.

# Інноваційна формула сухого екстракту Синупрет® проявляє виражену протизапальну ефективність *in vivo*

Продовження. Початок на стор. 21.

(Dako Cytomation, м. Глострап, Данія) у розведенні 1:1000 в 0,1% PBS-Tween із 5% знежиреним сухим молоком. Мембрани промивали й смуги білка виявляли за допомогою покращеної системи хемолюмінісценції (GE Healthcare, м. Фрайбург, Німеччина). Денситометричний аналіз проводили за допомогою кількісної системи візуалізації Fluor S (Bio-Rad Laboratories S.r.l., м. Мілан, Італія).

## Статистичний метод

Усі значення на малюнках і в тексті представлені як середнє значення ± стандартне середнє квадратичне відхилення (SEM) з n спостережень, де n відповідає кількості досліджуваних тварин. Результати аналізували за допомогою одностороннього ANOVA, а потім, ретроспективно, за допомогою тесту Тьюкі. Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим.

## Результати

### Пригнічення утворення ексудату та інфільтрації ПМН при каррагінан-індукованому плевриті

Для оцінки ефективності SIN та SIN DE в якості протизапальних агентів *in vivo* використовували модель каррагінан-індукованого плевриту в щурів. Ін'єкція каррагінану в плевральну порожнину протягом 4 год спричиняла гостру запальну реакцію, яка супроводжувалася накопиченням рідини з високим вмістом ПМН (рис. 1, А/В). Попередній пероральний прийом (за 1 год) 100 або 500 мг/кг SIN або SIN DE пригнічував запальну відповідь, індуковану внутрішньоплевральним введенням каррагінану, про що свідчить значне зниження продукції ексудату та числа ПМН у рідині, аспірованій із плевральної порожнини (рис. 1, А/В). SIN DE, у низькій дозі, виявився більш ефективним, ніж SIN. Як і очікувалося, індометацин (5 мг/кг, перорально), використаний як препарат порівняння, значуще пригнічував запальну відповідь (рис. 1, А/В).

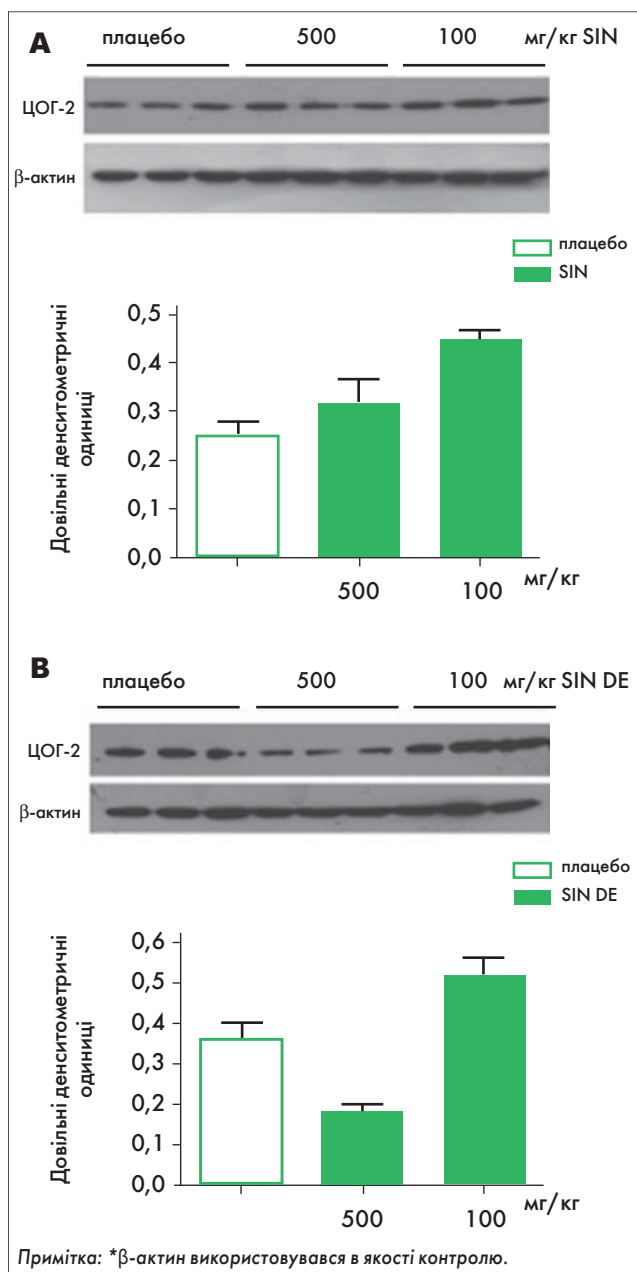


Рис. 2. Зміни ЦОГ-2 на тлі застосування SIN або SIN DE

### Аналіз рівня ейкозаноїдів у плевральних ексудатах щурів із каррагінан-індукованим плевритом

Ейкозаноїди, тобто лейкотрієни та простагландини, які утворюються 5-ліпоксигеназним та циклооксигеназним шляхом, є головними низькомолекулярними сполуками, що опосередковують численні прозапальні реакції. При каррагінан-індукованому плевриті в щурів в ексудаті виявляються підвищені рівні і ЛТ  $B_4$ , і ПГ  $E_2$ . SIN ніяк не впливав на рівні ПГ  $E_2$  та ЛТ  $B_4$ . При введенні SIN DE в дозі 100 мг/кг спостерігалася помірна зниження рівня ПГ  $E_2$  (10%), а в більш високій дозі (500 мг/кг) SIN DE призвів до статистично значущого пригнічення утворення ПГ  $E_2$  (30%,  $p < 0,01$ ; рис. 1, С). SIN DE не впливав на рівень ЛТ  $B_4$  (рис. 1, D). Як і очікувалося, інгібітор ЦОГ, індометацин, блокував синтез ПГ  $E_2$ , але не впливав на рівень ЛТ  $B_4$ .

### Аналіз експресії ЦОГ-2 в легенях щурів, які отримали каррагінан

Вестерн-блоттинг виявив значне зростання рівня ЦОГ-2 в щурів із групи плацебо (рис. 2). У легенях щурів, які отримували високу дозу SIN DE (500 мг/кг), рівень ЦОГ-2 знизився приблизно на 42% (рис. 2, В). У щурів, які отримували SIN, рівень ЦОГ-2 був порівняним із таким у групі плацебо (рис. 2, А).

### Аналіз рівнів цитокінів у плевральних ексудатах щурів, які отримали каррагінан

Вивільнення активованими ПМН запальних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , є основним біохімічним процесом, що ініціює, підтримує та забезпечує поширення запальної реакції в пошкоджених тканинах. Попередній прийом SIN або SIN DE в дозі 100 мг/кг знизив рівень ІЛ-1 $\beta$  на 27 і 11% ( $p > 0,05$ ) відповідно. Вища доза (500 мг/кг) знижувала рівень ІЛ-1 $\beta$  на 40% ( $p < 0,01$ ) і 19% відповідно (рис. 3, А). Ні SIN, ні SIN DE не впливали на рівень ФНП- $\alpha$  (рис. 3, В).

## Обговорення

І SIN, і SIN DE достовірно пригнічували запальну реакцію, при цьому сухий екстракт SIN DE виявився більш ефективним, ніж SIN у дозі 100 мг/кг. Біохімічні механізми, які лежать в основі протизапальної активності SIN DE, включають зниження експресії ЦОГ-2 і супутнє зниження продукції прозапального ПГ  $E_2$ , у той час як активність SIN переважно зумовлена порушенням

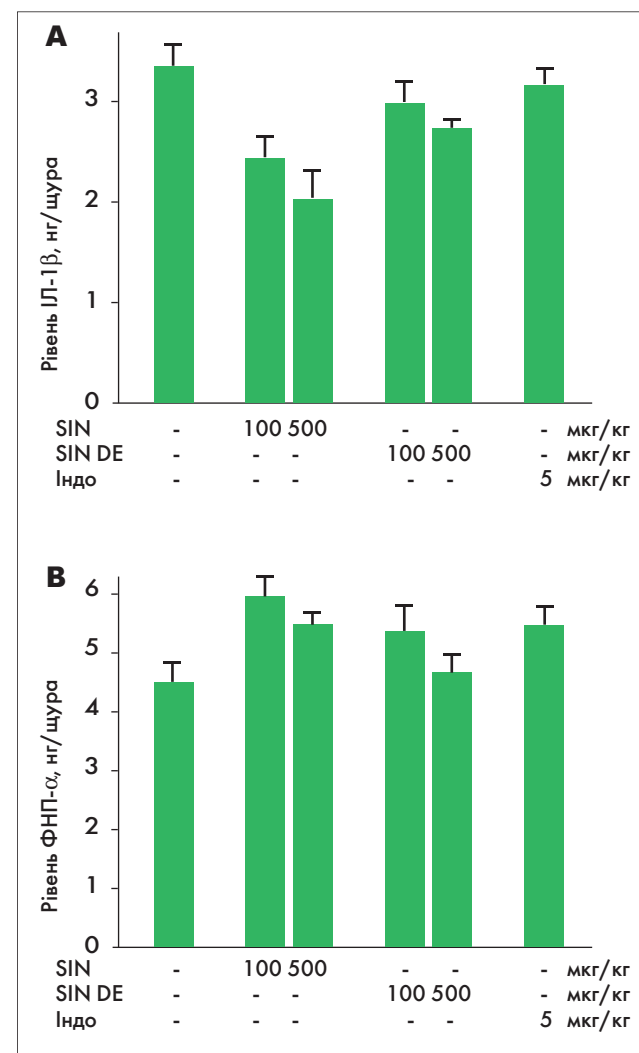


Рис. 3. Зміни ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  на тлі застосування SIN або SIN DE 4

виділення ІЛ-1 $\beta$ . Отже, можна зробити висновок, що SIN і SIN DE за умови перорального прийому виявляють протизапальну активність, причому інноваційний сухий екстракт SIN DE має певні переваги на д SIN, що вказує на позитивний терапевтичний профіль препарату в терапії синуситу.

Синупрет® широко використовується в якості фітотерапії при лікуванні риносинуситу завдяки своїм секретолітичним, протівірусним та антибактеріальним властивостям. Препарат розріджує слиз, зменшує закладеність носа, відчуття тиску в обличчі та головний біль і проявляє ефект як при вірусних, так і при бактеріальних інфекціях. У літературі повідомлялося й про протизапальну активність цього препарату. Результати поточного дослідження однозначно підтверджують протизапальні властивості Синупрет® *in vivo*. Пероральний прийом препарату достовірно та дозозалежно зменшував утворення ексудату в плевральній порожнині та його інфільтрацію прозапальними ПМН у щурів із каррагінан-індукованим плевритом.

Отримані результати дають уявлення про механізми, що лежать в основі протизапальної дії Синупрет®. Плеврит супроводжувався утворенням ейкозаноїдів та вивільненням цитокінів, необхідних для індукції запальної відповіді. Протягом 4 год після введення каррагінану значуще зростала експресія ЦОГ-2, що супроводжувалося збільшенням утворення ПГ  $E_2$ . Останній є ключовим медіатором запальної відповіді, а протизапальна активність нестероїдних протизапальних засобів корелює зі зниженням виділення згаданого ПГ [19]. Індометацин, який використовувався як препарат порівняння і який діє шляхом інгібування ЦОГ-1/2, знизив рівень ПГ  $E_2$  нижче порогового рівня, що супроводжувалося майже повною відсутністю ексудату та інфільтрації ПМН. Важливо, що індометацин практично не впливав на рівні ЛТ  $B_4$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ . Це підтверджувало положення про критичну роль простаноїдів у розвитку та підтримці запального процесу. Висока доза SIN DE блокувала експресію ЦОГ-2 і водночас суттєво знижувала рівень ПГ  $E_2$ . SIN DE, як і індометацин, не впливав на рівні ЛТ  $B_4$  і ФНП- $\alpha$ , але помірно знижував кількість ІЛ-1 $\beta$ . Це дає підстави припустити, що в основі протизапального впливу SIN DE лежить саме пригнічення ПГ  $E_2$ . З іншого боку, SIN також значуще зменшував утворення ексудату та інфільтрацію ПМН, але не знижував рівень експресії ЦОГ-2 та ПГ  $E_2$ . Ймовірно, це пов'язано з тим, що деякі біоактивні компоненти препаратів досягають необхідної для впливу на ЦОГ-2 та ПГ  $E_2$  концентрації лише в групі високих доз SIN DE. Однак SIN істотно знизив рівень ІЛ-1 $\beta$ , що може бути альтернативним механізмом протизапальної активності. Результати попередніх доклінічних досліджень виявили, що введення поліклональних до ІЛ-1 $\beta$  антитіл зменшувало інфільтрацію ПМН на моделях гострого запалення в щурів (плеврити, спричинені зимосаном і каррагінаном).

Сьогодні ми можемо лише міркувати про біохімічні механізми, завдяки яким SIN знижує рівень ІЛ-1 $\beta$ , а SIN DE інгібує ЦОГ-2. З одного боку, SIN може впливати на експресію ІЛ-1 $\beta$  подібно глюкокортикоїдам, які блокують транскрипцію гену ІЛ-1 $\beta$ , впливаючи на ядерний фактор-каппа В (NF $\kappa$ B). З іншого – SIN здатен впливати на посттрансляційні механізми та секрецію ІЛ-1 $\beta$ . Пригнічення ЦОГ-2 і пов'язане з ним зниження синтезу ПГ  $E_2$  під впливом SIN DE також може бути зумовлено декількома можливими механізмами, зокрема перешкодою сигнальним молекулам, індукованим каррагінаном (включаючи NF $\kappa$ B), або деградацією мРНК ЦОГ-2. Також слід зазначити, що можливі механізми протизапальної дії SIN та SIN DE можуть стосуватися прозапальних процесів і молекул, які не були предметом цього дослідження, наприклад пригнічення інших цитокінів (ІЛ-2, -6, -8, -12, -23), секреції протеаз, утворення реактивних форм кисню, експресії синтази оксиду азоту (NO), а також генерування NO та пригнічення вивільнення гістаміну.

Таким чином, SIN і SIN DE мають достовірну протизапальну активність при каррагінан-індукованому плевриті в щурів. Це підтверджує доцільність терапевтичного використання Синупрет® при синуситі – захворюванні, у патогенезі якого запалення відіграє одну з ключових ролей. Отримані результати свідчать про необхідність подальшого аналізу *in vitro* деталей біохімічних і молекулярних механізмів, які лежать в основі протизапальних ефектів SIN та SIN DE.

A. Rossi et al. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness *in vivo* // Fitoterapia 83 (2012) 715-720.

Переклад з англ. Ганни Кирпач

  
**ALKALOID**  
SKOPJE

# СОРЦЕФ®

## ЦЕФИКСИМ

### ВІРНИЙ ВИБІР



## СОРЦЕФ®

400 мг таблетки

100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

Діюча речовина: цефіксиме;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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



# ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ РИНОСИНУСИТУ<sup>6</sup>



## АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ

- Більше 98,7% ефективності до найбільш поширених збудників інфекцій ЛОР-органів<sup>5</sup>
- Висока біодоступність - 96,5%<sup>1,2</sup>
- Європейська якість<sup>1</sup>
- Можливість розчинити таблетку та вжити у вигляді розчину<sup>1</sup>

## САНОМЕН

- Має потужний протизапальний та протиалергічний ефект. Діє безпосередньо у вогнищі запалення<sup>3</sup>
- Починає працювати з першого дня після початку лікування<sup>3</sup>
- Високий рівень безпеки - відсутність системного ефекта<sup>3</sup>
- Зволожує і відновлює слизову носа, завдяки наявності в складі гліцерину<sup>3</sup>

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ. 2. HU Guoxin et al. Journal of Huazhong University of Science and Technology. 2002. 22 (3): 224-227. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САНОМЕН. 4. Sastre J, Mosges R. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; Vol. 22(1): 1-12. 5. Jacobs MR et al. The Alexander Project 1998-2000. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 229-246. DOI: 10.1093/jac/dkg321. 6. Meltzer EO et al. J Allergy Clin Immunol. 2000;106:630-637.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ (АМОКСИКЛАВ®). Діюча речовина: амоксицилін, клавуланова кислота. 1 таблетка містить 500 мг або 875 мг амоксициліну у формі амоксициліну тригідрату та 125 мг кислоти клавуланової у формі калієвої солі; Лікарська форма. таблетки, що диспергуються. Фармако-терапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01C R02. Показання. Лікування бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, спричинених чутливими до комбінації амоксициліну/кислоти клавуланової мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтвержене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширенням целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. Діти. Таблетки, що диспергуються, що містять 500 мг амоксициліну та 125 мг кислоти клавуланової застосовують дітям віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг. Категорія відпуску. За рецептом. UA/3011/04/01, UA/3011/04/02.

Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ САНОМЕН. Діюча речовина: 1 доза спрею містить мометазону фураату 50 мкг (у формі мометазону фураату моногідрату). Лікарська форма. Спрей назальний, дозований, суспензія. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Мометазон. Код АТХ R01A D09. Показання. Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у дорослих. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Спосіб застосування та дози. Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту: 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожну ніздрю 1 раз на добу. Після досягнення лікувального ефекту зменшення дози до 1 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу. Назальні поліпи: 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ніздрю 2 рази на добу. Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впорскувань у кожну ніздрю 1 раз на добу. Категорія відпуску. За рецептом. РП № UA/15870/01/01. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-08-АИГ-РЕЦ-1019.

**SANDOZ** A Novartis  
Division



# Оптимізація ведення пацієнтів із гострим риносинуситом

**Понад 50% амбулаторних пацієнтів отоларингологів та сімейних лікарів звертаються по медичну допомогу з приводу гострого риносинуситу (ГРС). Попри високу обізнаність практикуючих лікарів щодо сучасних методів діагностики й лікування цього захворювання, деякі аспекти ведення пацієнтів із ГРС залишаються не до кінця зрозумілими.**

В епоху антибіотикорезистентності (АБР) особливо гостро стоїть питання раціонального вибору антибактеріальної терапії. Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит», затвердженого наказом МОЗ України від 11.02.2016 № 85, антибіотик (АБ) призначається емпірично у двох випадках [1]: пацієнтам, симптоми яких відповідають критеріям бактеріального ГРС; пацієнтам із тяжким перебігом хвороби.

Діагноз «бактеріальний ГРС» встановлюється за наявності щонайменше трьох із таких ознак:

- Виділення з порожнини носа (переважно з одного боку) і, одночасно, наявність слизових чи гнійних виділень у носовій порожнині при риноскопії.
- Значний локальний біль, переважно однобічний.
- Гарячка (>38 °C).
- Підвищення [швидкості осідання еритроцитів] ШОЕ / рівня С-реактивного білка.
- Двофазність захворювання: погіршення після першої, більш легкої, фази захворювання.

Ступінь тяжкості перебігу ГРС визначається відповідно до клінічної картини та згідно з результатами обстеження хворого.

#### Легкий перебіг:

- Слизова або гнійна ринорея.
- Кашель у денний час.
- Температура тіла нормальна або трохи підвищена.
- Неприємний запах із рота (халітоз).
- Іноді – набряк тканин орбіти.

**Тяжкий перебіг** характеризується додаванням до вищезазначених симптомів:

- Високої лихоманки (≥39 °C).
- Погіршення загального самопочуття.
- Головного болю.

Найчастіше причинами бактеріального ГРС стають бактерії, представлені в таблиці.

Збудник	Частота в дорослих, %	Частота в дітей, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-43	35-42
<i>Haemophilus influenzae</i> *	22-35	21-28
<i>Moraxella catarrhalis</i> **	3-9	3-7
<i>Staphylococcus aureus</i> ***	2-10	21-28

Примітка: \**Haemophilus influenzae* продукує β-лактамази в 2-38% випадків;  
 \*\**Moraxella catarrhalis* продукує β-лактамази в 70-90% випадків;  
 \*\*\**Staphylococcus aureus* продукує β-лактамази в 90% випадків.

Отже, як можна побачити, більш ніж у половині випадків збудники бактеріального ГРС продукують β-лактамази, що потребує призначення АБ, здатних інгібувати цей фермент.

Препаратом першої лінії в лікуванні бактеріального ГРС є амоксицилін у поєднанні з клавулановою кислотою. Ефективність цього лікарського засобу підтверджено в низці клінічних досліджень.

Аноп і співавт. оцінювали бактеріологічну та клінічну ефективність амоксициліну/клавуланату у дорослих пацієнтів із бактеріальним ГРС [2]. Діагноз встановлювався на основі скарг хворого, фізикального огляду, рентгенологічних даних та посіву пунктату приносових пазух. У цілому бактеріологічний успіх (ерадикація або клінічні ознаки ерадикації) на 17-28-й день був досягнутий у 87,8% (722/822) пацієнтів з ≥1 збудником, виділеним при посіві вмісту *S. pneumoniae*; у 93,2% (246/264) пацієнтів із ідентифікованим *S. pneumoniae*; у 96,7% (29/30) пацієнтів із пеніцилін-резистентними *S. pneumoniae* та у 88,7% (110/124) пацієнтів із β-лактамаз-позитивними збудниками. Бактеріологічний успіх був досягнутий щодо 6 із 7 ізолятів

*S. pneumoniae* з мінімальною інгібуючою концентрацією амоксициліну / клавуланової кислоти.

У ще одному мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні порівнювалися 2 режими лікування бактеріального ГРС амоксициліном у поєднанні з клавулановою кислотою: кожні 12 год (амоксицилін 875 мг, клавуланат 125 мг) або кожні 8 год (амоксицилін 500 мг, клавуланат 125 мг) протягом 14 днів. У результаті виявилось, що обидва режими показали високу клінічну ефективність – 93 та 88% для груп, що отримували препарат кожні 12 та 8 год відповідно [3].

Згідно з результатами дослідження типових патогенів та АБР у пацієнтів із бактеріальним ГРС в Україні (SOAR), 100% штамів *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis* виявилися чутливими до амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою, що вкотре підтверджує доцільність використання амоксициліну в пацієнтів із бактеріальним ГРС [4].

Альтернативними препаратами першої лінії терапії є макроліди, однак вони мають застосовуватися лише в окремих клінічних випадках, а саме при підозрі на ГРС, спричинений атипичною флорою, або непереносимість пеніцилінів. Клінічним маркером атипичних збудників є ГРС, який протікає на фоні гострої або хронічної патології нижніх відділів дихальних шляхів (бронхіт, [хронічне обструктивне захворювання легень] ХОЗЛ, пневмонія, бронхіальна астма). Завжди необхідно враховувати профіль безпеки препаратів зазначеної групи, зокрема їх вплив на інтервал QT та потенціал виникнення лікарських взаємодій.

Препаратами другої лінії лікування є цефалоспорины 3-го покоління, фторхінолони 3-го і 4-го покоління, які показані лише при неефективності препаратів першої лінії. Для уникнення селекції антибіотикорезистентних

штамів препарати другої лінії в жодному разі не мають призначатися стартово.

Інфекційне навантаження відіграє неабияку роль у реалізації ГРС, однак на сьогодні центральне місце у виникненні патологічних процесів носа та приносових пазух посідають місцеві анатомо-фізіологічні чинники.

Вважається, що гостре бактеріальне запалення розвивається не через інфікування пазух, а внаслідок патогенізації сапрофітної флори. В основі положення лежить риногенна концепція Мессерклінгера, відповідно до якої зумовлена набряком блокада остіомеатального комплексу (ОМК) і дисфункція мукоциліарної транспортної системи спричиняють порушення локальної неспецифічної резистентності, що призводить до розвитку місцевого імунодефіциту і патогенізації умовно-патогенної флори. Ця концепція відображена на рисунку.

З огляду на багатofакторність патогенезу бактеріального ГРС, відсутня доведена ефективність будь-якої монотерапії, як системної, так і місцевої. Запорукою успіху є комплексна терапія, скерована на основні ланки етіопатогенезу захворювання, а саме на:

- бактеріальну флору;
- набряк;
- запалення;
- порушення реології секрету;
- локальний імунодефіцит.

Окрім АБ у терапії бактеріального ГРС застосовують також інші препарати й методи, ефективність яких відповідає вимогам доказової медицини:

- топічні кортикостероїди (ТКС);
- ТКС у комбінації з АБ;
- системні кортикостероїди в комбінації з АБ;
- іригаційне лікування сольовими розчинами.

Препаратами, які впливають відразу на декілька ланок патогенезу бактеріального ГРС, є ТКС. Вони характеризуються потужним і доволі швидким протизапальним і протинабряковим впливом, тому ефективно зменшують набряк слизової оболонки ОМК і відновлюють функцію співусть.

Продовження на стор. 26.

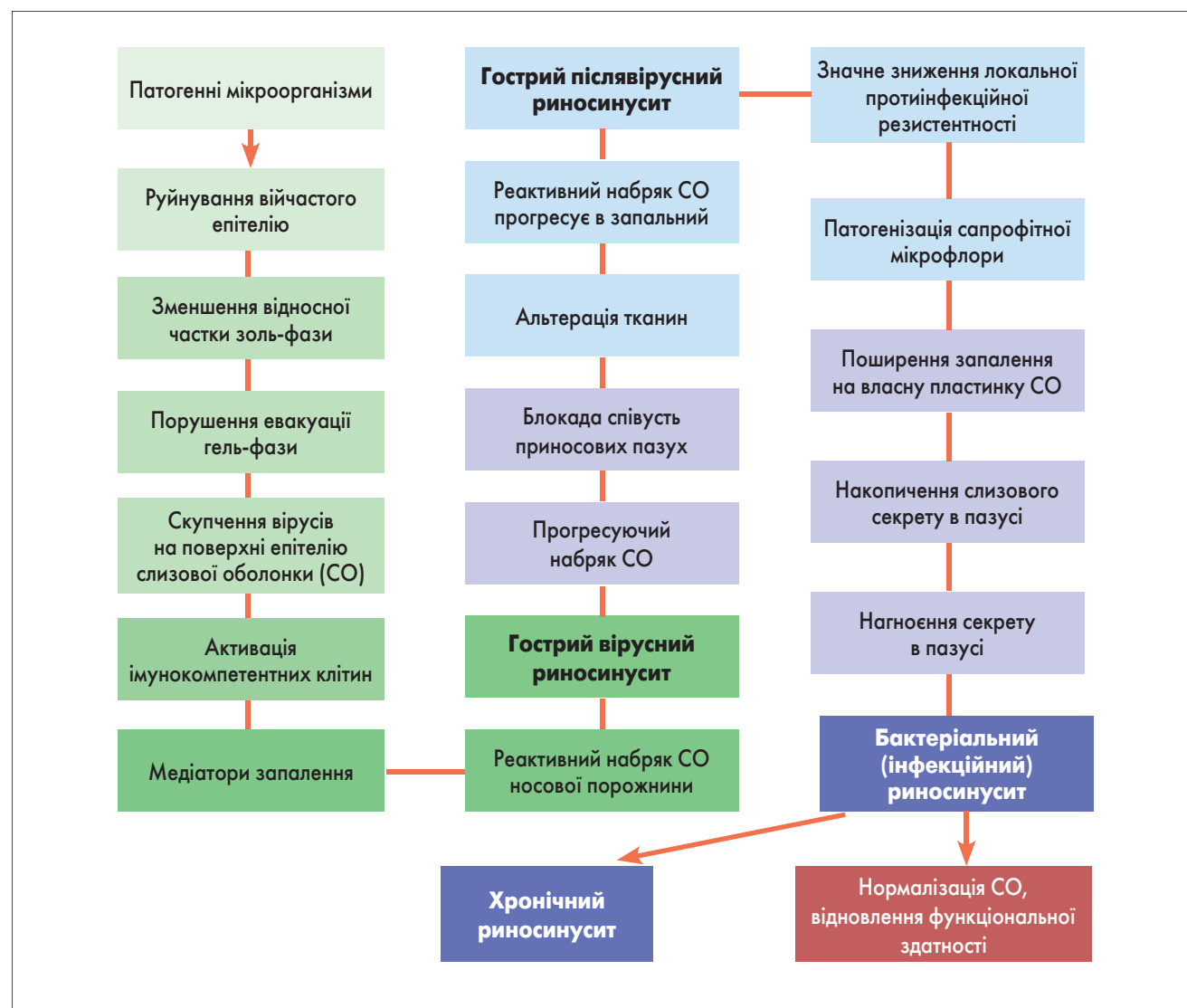


Рис. Алгоритм розвитку місцевого імунодефіциту і патогенізації умовно-патогенної флори на основі риногенної концепції Мессерклінгера

# Оптимізація ведення пацієнтів із гострим риносинуситом

Продовження. Початок на стор. 25.

Ефективність і безпеку інтраназальних кортикостероїдів оцінювали в Кокранівському систематичному огляді. Чотири дослідження за участю 1943 пацієнтів із гострим гайморитом відповідали критеріям включення. Усі вони були подвійними сліпими та вивчали ефективність ТКС у порівнянні з плацебо або відсутністю лікування. Комплексний аналіз результатів досліджень показав, що ТКС забезпечували більш швидке та часте зникнення або покращання симптомів у порівнянні з плацебо (73 проти 66,4% відповідно; відносний ризик 1,11; 95% ДІ 1,04-1,18) [5].

Одним із представників ТКС є мометазону фуруат, чий висока ефективність та безпека підтверджені не лише в ході численних клінічних досліджень, але й тривалим досвідом використання в умовах реальної клінічної практики. Мометазону фуруат пригнічує запалення внаслідок вивільнення кислих гідролаз лейкоцитів, запобігаючи накопиченню макрофагів у місцях запалення, адгезії лейкоцитів до стінки капілярів, зменшуючи проникність мембрани капілярів, пригнічуючи компоненти комплементу, гальмуючи вивільнення гістаміну та кінінів. Здатність мометазону фуруату зв'язуватися з рецепторами *in vitro* вища, ніж у дексаметазону, – у 12 разів, будесоніду – у 5 і флутиказону – в 1,5 раза [6].

Усі стероїди пригнічують експресію генів, відповідальних за ініціацію та підтримку запальних процесів, але саме фуруати є найбільш активними в цьому аспекті. Їхній бічний ланцюг робить молекулу високоліпофільною, що забезпечує легке проникнення крізь слизові оболонки, епітелій і фосфоліпіди клітинних мембран. Це значуще мінімізує системний і максимізує місцевий терапевтичний вплив препарату [7].

Дехто з дослідників оцінювали клінічну ефективність та безпеку лікування бактеріального ГРС мометазоном фуруатом у комплексі з амоксициліну клавуланатом.

Meltzer та співавт. включили у своє дослідження пацієнтів віком  $\geq 12$  років, які мали в анамнезі рецидивуючий синусит та лікували новий епізод гострого синуситу, діагностований клінічно та підтверджений комп'ютерною томографією приносних пазух [8]. Пацієнтам було призначено прийом амоксициліну клавуланату протягом 21 дня. Учасників рандомізували на 2 групи: 1-ша (n=200) отримувала додатково до основного антибактеріального лікування інтраназальний мометазону фуруат (400 мкг) двічі на день, 2-га (n=207) – спрей із плацебо, теж двічі на день. На початку та протягом усього лікування оцінювали симптоми, які включали головний біль, біль в області обличчя, закладеність носа, гнійну ринорею, постназальне затікання та кашель. Після аналізу результатів було виявлено, що додавання до лікування мометазону фуруату достовірно швидше зменшувало оцінку за шкалою загальних симптомів та окремі показники запальних симптомів, пов'язаних з обструкцією (головний біль, закладеність носу та біль в обличчі) проти плацебо.

У ще одному багаточисельному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 967 амбулаторних пацієнтів із середньотяжким та тяжким риносинуситом, підтвердженим за допомогою комп'ютерного томографічного сканування, лікувалися амоксициліном клавуланатом (875 мг) двічі на день протягом 21 дня. Учасники були рандомізовані на 3 групи, кожна з яких додатково отримала назальний спрей мометазону фуруату (200 та 400 мкг) і плацебо [9]. Пацієнти двічі на день оцінювали 6 симптомів риносинуситу та будь-які побічні явища. Також, з метою виявлення несприятливих реакцій, оцінювали рівень кортизолу в крові.

Було показано, що в групах, які отримували мометазону фуруат у дозі 200 або 400 мкг двічі на день, реєструвалося значне поліпшення оцінки стану здоров'я за шкалою загальних симптомів з 1-го по 15-й день (50 та 51% відповідно) у порівнянні з плацебо (44%;  $p < 0,017$ ). Обидві дози мометазону фуруату переносилися добре,

а побічні явища були порівняними з такими в плацебо. Ознак пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи виявлено не було.

Комбінацію амоксициліну клавуланату з мометазону фуруатом у лікуванні бактеріального ГРС є всі підстави вважати достовірно ефективною, адже це підтверджено дослідженнями високого ступеню доказовості. Незначна кількість небажаних побічних явищ та мінімальний системний вплив, зареєстровані в клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного досвіду застосування, підтверджують безпеку цих препаратів у пацієнтів різних вікових груп. Призначення даної комбінації дає можливість ефективно вплинути на всі ланки патогенезу захворювання: знищити збудника, зменшити тривалість хвороби та покращати якість життя, а отже й прихильність пацієнтів до лікування.

## Література

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит». Затверджено наказом МОЗ України від 11 лютого 2016 року № 85.
2. Anon J.B., Berkowitz E., Breton J., Twynholm M. Efficacy/safety of amoxicillin/clavulanate in adults with bacterial rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2006 Jul-Aug;27(4):248-54.
3. Seggev J.S., Enrique R.R., Brandon M.L., Larsen L.S., Van Tuyl R.A., Rowinski C.A. A Combination of Amoxicillin and Clavulanate Every 12 Hours vs Every 8 Hours for Treatment of Acute Bacterial Maxillary Sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(8):921-925. doi:10.1001/archotol.
4. Feshchenko Y., Dzyublik A., Pertseva T. et al. Antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Ukraine. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-2013. 2014; 24th ECCMID, P-1589.
5. Zalmanovici Trestioreanu A., Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD005149. DOI: 10.1002/14651858.CD005149.pub4.
6. Drugbank. Mometasone.
7. Samolinski B., Nowicka A., Wojas O., Lipiec A., Krzych-Falta E., Tomaszewska A. Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol.* 2014;68(2):51-64.
8. Meltzer E.O., Charous B.L., Busse W.W., Zinreich S.J., Lorber R.R., Danzig M.R. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *The Nasonex Sinusitis Group. J Allergy Clin Immunol.* 2000 Oct;106(4):630-637.
9. Nayak A.S., Settipane G.A., Pedinoff A., Charous B.L. et al. Nasonex Sinusitis Group. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Sep;89(3):271-278.

Підготувала Ганна Кирпач

4-54-АИГ-РЕЦ-0919.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

### Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2020 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28:

**Медична газета «Здоров'я України».**  
**Тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія»**

Передплатний індекс – 37631  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати – 380,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:  
р/р UA 253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,  
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2  
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28,  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ 38419785 П/р UA 253510050000026007628853200

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Почтовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	380,00
Тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія»	(2020 р.)	
(передплатний індекс – 37631)		

Підпис платника \_\_\_\_\_ Дата «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ 38419785 П/р UA 253510050000026007628853200

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Почтовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	380,00
Тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія»	(2020 р.)	
(передплатний індекс – 37631)		

Підпис платника \_\_\_\_\_ Дата «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦЯ

Касир

# Системне лікування антибіотиками дітей із риносинуситом

**Антибактеріальна терапія (АБТ) риносинуситів у педіатричній практиці залишається гострою темою для дискусій, оскільки чинні гайдлайни базуються на дослідженнях, проведених до 2013 року. А останні опубліковані роботи свідчать про зміну мікробіологічного профілю захворювання, що змушує сумніватися в адекватності сучасних методів лікування. У цій статті розглянута роль системних антибіотиків (АБ) у дітей із гострим риносинуситом (ГРС), хронічним РС (ХРС), рецидивуючим ГРС (РГРС), а також ускладненим ГРС (уГРС). Результати про ефективність АБТ у дітей із ГРС, ХРС і уГРС мізерні, оскільки в останнє десятиліття було опубліковано всього 3 рандомізованих клінічних дослідження (РКД) із суперечливими даними.**

ГРС часто спостерігається в педіатричній практиці. Зазвичай хвороба розвивається після гострої інфекції верхніх дихальних шляхів — приблизно у 6,5% дітей. На них припадає понад 20% всіх призначень АБ у дитячому віці. Відповідно до клінічних протоколів найчастіше призначається амоксицилін або амоксицилін/клавуланат. Але з урахуванням того, що ГРС є вторинним після вірусної інфекції і симптоми часто ідентичні, ймовірно, АБ часто використовують не виправдано, підвищуючи ризики побічних ефектів і розвитку антибіотикорезистентності.

ХРС характеризується персистенцією симптомів запалення носа й носових пазух протягом  $\geq 12$  тижнів. У деякого з дітей не вдається досягти контролю захворювання, незважаючи на адекватне лікування згідно з чинними рекомендаціями. Етіологічні чинники ХРС: алергічний і неалергічний риніт; чужорідні тіла; вплив диму; наявність бактеріальних плівок; анатомічні аномалії, що порушують дренаж синопназального каналу. Деякі системні захворювання (муковісцидоз, первинна цилиарна дискінезія, імунні дефекти) також можуть сприяти розвитку ХРС.

Основа лікування ХРС — тривала АБТ системними АБ широкого спектра дії протягом 3-6 тижнів. Однак опитування в різних медичних установах показало, що вибір препарату і тривалість лікування можуть значно варіювати. Найчастіше використовуваним АБ виявився амоксицилін-клавуланат, а курс лікування в переважній більшості випадків становив 10 або 14 днів. У разі неповного одужання після максимальної медикаментозної терапії рекомендується хірургічне втручання.

ГРС з ускладненнями розвивається в умовах поширення інфекції на прилеглі анатомічні структури, включаючи очні орбіти й головний мозок, що може стати причиною сліпоти та інших небезпечних для життя наслідків. Пов'язані з РС орбітальні інфекції (ПРСОІ) є найбільш частими ускладненнями в дітей до 5 років і зазвичай розвиваються після гострого етмоїдита. Клінічні прояви ПРСОІ різноманітні, вони включають широкий спектр симптомів залежно від ураження тієї чи іншої структури: пре-септальні (періорбітальний целюліт, ПЦ) і пост-септальні (орбітальний целюліт — ОЦ, субперіостальний орбітальний абсцес — СПА і орбітальний абсцес — ОА). До внутрішньочерепних небезпечних для життя ускладнень належать: церебральний абсцес, тромбоз кавернозного синуса та менінгіт. Згідно із сучасними даними, парентеральне лікування слід розглядати передусім у пацієнтів із ПЦ і ОЦ; планові протоколи включають кліндаміцин + цефалоспорин 3-го покоління, ванкоміцин із меропенемом або без нього, ампіцилін-сульбактам і цефалоспорин 3-го покоління + метронідазол. За умови виникнення СПА та ОЦ має бути запропоновано дренивання.

## Мікробіологія

З метою корекції лікування РС настійно рекомендується проведення бактеріологічного дослідження, оскільки нерідко спостерігаються полімікробні асоціації або стерильні зразки. Так, у 25-30% випадків не виявляється бактеріальна флора, а частота РС грибової етіології останнім часом різко збільшилася, що пов'язано з наявністю цукрового діабету, імуносупресії та прийомом стероїдів.

Збудниками РС є різні види *Streptococcus*, анаероби і золотистий стафілокок. Найбільш поширені аероби:

*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* і *Moraxella catarrhalis*. Найчастіші анаероби: *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* і *Bacteroides*. Згідно з даними останніх публікацій, наявність *Streptococcus milleri* зазвичай асоціюється з уГРС.

Автори деяких досліджень припустили наявність зв'язку між бактеріальними плівками і РС. Однак на сьогодні мало даних, що пояснюють патофізіологію і роль біоплівок при ускладнених формах РС.

Біоплівки морфологічно характеризуються як тривимірні комплекси бактерій, укладені в позаклітинний матрикс полісахаридів, нуклеїнових кислот, білків і позаклітинної ДНК. Велика частина маси біоплівки складається з води, а решта — з позаклітинного матриксу та бактеріальних клітин.

Ймовірно, біоплівки часто трапляються при РС, у тому числі й при його ускладнених формах, але методологія обробки клінічних зразків на сьогодні відсутня.

З огляду на труднощі вивчення бактеріальних плівок у культурі життєздатних тканин, лише кілька досліджень оцінили їх взаємодію з організмом господаря. На прикладі людських бронхоепітеліальних клітин Stagner і співавт. показали, що біоплівки *Haemophilus influenzae* стимулюють запальну відповідь, збільшуючи рівні [фактора транскрипції] NF- $\kappa$ B, [інтерлейкіна] IL-8, [фактора некрозу пухлин альфа] TNF- $\alpha$  і запального білка макрофагів MIP-3 $\alpha$ . При використанні тваринних моделей було виявлено, що РС, зумовлений *Pseudomonas aeruginosa*, асоціювався з утворенням біоплівки на слизовій оболонці пазухи в різних кінцевих точках аж до 20-го дня інфекції і значуще підвищував ризики ускладнень.

Багато вчених переконані в тому, що біоплівки є однією з основних причин несприйнятливості до деяких АБ, а також до імунних механізмів господаря.

Знання мікробіології риносинуситу і його ускладнень важливо для вибору емпіричної антимікробної терапії, а біоплівки є основною причиною невдач лікування, тому АБТ виконує два завдання: руйнує вже сформовані біоплівки і запобігає їх утворенню.

Необхідні подальші дослідження для вивчення механізмів формування бактеріальних плівок, пов'язаних із ними клітинних і гуморальних захисних реакцій, а також факторів їх взаємодії з організмом господаря.

## Мета дослідження і методи

Мікробіологічний профіль РС дуже змінився — і багато в чому завдяки впровадженню пневмококової вакцини, що робить чинні гайдлайни неактуальними.

У рамках цього огляду розглянуто тільки оригінальні клінічні дослідження з бази MEDLINE, опубліковані в період із березня 2009 по березень 2019 року. Були виключені дослідження на тваринах і огляди або окремі статті, які стосуються дітей із системними захворюваннями (муковісцидоз, первинна цилиарна дискінезія, імунологічні дефекти) і дорослих пацієнтів.

## Результати

В огляд було включено в цілому 14 досліджень (у тому числі 3 проспективних нерандомізованих, 8 ретроспективних і 3 проспективних рандомізованих) зі 115 спочатку відібраних робіт, які включили 13425 пацієнтів. ГРС були присвячені 5 робіт, 4 — РРС або ХРС і 5 — уГРС.

## Гострий риносинусит

Із 5 ідентифікованих робіт, присвячених системній АБТ у дітей, хворих на ГРС (приблизно 13 тис пацієнтів) було виділено 1 проспективне нерандомізоване, 2 проспективних рандомізованих і 2 ретроспективних дослідження, неоднорідних з точки зору лікування або клінічних результатів.

У дослідженні de Moog і співавт. був проведений великий ретроспективний аналіз із використанням бази даних GPR (General Practice Research — дослідження загальної практики) Об'єднаного Королівства для порівняльної оцінки ефективності назального стероїдного спрею і системних АБ як у дітей, так і в дорослих (n=12679). Зазначено, що застосування назального стероїдного спрею (в якості монотерапії або в поєднанні з АБ) виявилось більш ефективним і знижувало частоту звернень пацієнтів із приводу РС.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Wald і співавт. проводилася оцінка ефективності амоксициліну (90 мг/кг/добу) + клавуланат калію (6,4 мг/кг/добу) порівняно з плацебо у 56 дітей з ОРС. Частота вилікування в 1-й групі була достовірно вище при незначній кількості невдач у порівнянні з групою плацебо, але побічні ефекти також частіше виникали в дітей, які отримували АБ.

Оцінка ефективності амоксициліну (100 мг/кг/добу) в поєднанні з іригацією носової порожнини сольовим розчином (0,9%) в порівнянні з плацебо та іригацією носової порожнини сольовим розчином (0,9%) була проведена в недавньому проспективному рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 62 пацієнтів. Частота клінічного вилікування (усунення симптомів і ознак інфекції) і суб'єктивного поліпшення стану достовірно не відрізнялася в обох групах, але частота побічних ефектів збільшилася в основній групі проти групи плацебо.

## Рецидивуючий ГРС і хронічний РС

Проаналізовано 4 роботи (263 пацієнти): 1 ретроспективне, 1 проспективне рандомізоване і 2 проспективних нерандомізованих дослідження. Вони були гетерогенними з точки зору тактики лікування і клінічних результатів.

Дві роботи з оцінки ефективності АБТ у зниженні частоти рецидивів у дітей із РГРС показали позитивний ефект у більшості випадків. Так, в плацебо-контрольованому РКД у 60 дітей, які отримували азитроміцин 5 мг/кг/добу 3 дні на тиждень протягом 12 міс або плацебо, Veskitkul і співавт. повідомили про значуще зниження числа гострих епізодів РС у порівнянні з групою плацебо.

У двох роботах з ефективності системних АБ із використанням різних терапевтичних протоколів у дітей із ХРС у більшості випадків зазначено поліпшення симптомів. Клінічні невдачі пояснювалися Shin і співавт. наявністю підвищеного рівня еозинофілів у сироватці або рівня еозинофільних катіонних білків. Порівняльна оцінка різних терапевтичних схем не проводилася.

## Ускладнений ГРС

Було проаналізовано 5 ретроспективних досліджень (n=162). Вони були гетерогенними з точки зору тактики лікування і клінічних результатів.

У двох роботах повідомлялося про клінічні результати в дітей зі СПА, асоційованим із РС, які отримували системну АБТ (різні схеми) з додатковим хірургічним лікуванням або без нього. Позитивна відповідь на консервативне лікування в дітей із невеликим абсцесом (об'ємом <0,5 мл) була продемонстрована Gavriel і співавт. Тоді як Ketenci з колегами, навпаки, повідомили про розвиток рецидивів у більш як 8% випадків, а також про розвиток небезпечних для життя ускладнень, у тому числі односторонню сліпоту (5,5%), інтракраніальний абсцес і смерть (2,8%), незважаючи на системну АБТ та хірургічне лікування.

Продовження на стор. 35.

# Еріус®: нові акценти в менеджменті алергії

У світі за останні десятиліття спостерігається тенденція до неухильного зростання кількості алергічних захворювань (АЗ), випадків комбінації різних форм алергії в одного пацієнта, обтяження перебігу хвороби та розвитку ускладнень. За даними ВООЗ, алергія виявляється у 35% населення, залишаючись найбільш поширеною неінфекційною патологією. Першими, хто стикається з такими пацієнтами у своїй клінічній практиці, є сімейні лікарі, терапевти або педіатри. На жаль, доволі часто вони не можуть швидко диференціювати прояви, наприклад, тієї ж респіраторної алергії від симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції. Відповідно, до алерголога пацієнти потрапляють уже на стадії більш тяжкого перебігу АЗ. А це не лише додаткові фінансові втрати, але й зниження якості життя хворого. Ось чому адекватна та вчасна фармакотерапія АЗ набуває сьогодні нового значення.

Алергія є гетерогенним захворюванням, зумовленим як спадковістю, так і факторами довкілля, серед яких особливо виділяють постійну появу нових алергенів, порушення балансу мікробної рівноваги в організмі, хронічний стрес. На цьому тлі розвиваються переважно респіраторна й харчова алергія, а також реакції гіперчутливості до різних лікарських засобів.

Якщо раніше дебют алергії частіше асоціювався з молодим або дитячим віком, у найближчому майбутньому прогнозують зростання первинної алергічної захворюваності в осіб похилого віку. При цьому очікуються перевага складних форм алергії внаслідок полісенсibiлізації та більш тяжкий перебіг захворювань через множинні ураження органів і систем.

У сучасній клінічній практиці АЗ являють собою мультидисциплінарну проблему. Однак, як уже було зазначено, пацієнти з першими ознаками алергії найчастіше звертаються до лікарів первинної ланки, які можуть помилково приймати такі симптоми, як нежить, кашель, зуд слизових оболонок та шкіри, за прояви інфекційного захворювання. Призначаючи пацієнту противірусні, антибактеріальні та інші симптоматичні засоби, лікарі тим самим сприяють додатковій сенсibiлізації організму. Тому в умовах первинної ланки надання медичної допомоги, у разі недостатнього контролю респіраторних або шкірних симптомів на тлі відповідної терапії, необхідно акцентуватися на виявленні та адекватному лікуванні АЗ.

**Слід зазначити, що стрімкий ріст АЗ є результатом не тільки дійсного їх поширення у світі, але й наслідком зростання інформованості лікарів і пацієнтів та частішого виявлення різних форм алергії за допомогою сучасних методів діагностики.**

Класичним методом діагностики АЗ сьогодні залишаються шкірні тести з алергенами і лабораторне обстеження для визначення специфічних IgE-антитіл до алергенів у крові пацієнта. Останніми роками в менеджменті алергії почали застосовувати більш точний метод молекулярної діагностики специфічних антитіл до компонентів алергену (головним та другорядним білкам). Проте однією з проблем сучасної діагностики АЗ є ріст полісенсibiлізації, що утруднює виявлення етіологічно значущого алергену. У таких ситуаціях багатокомпонентна молекулярна

алергодіагностика допомагає виявити значущий алерген і диференціювати дійсні алергічні реакції від псевдоалергії, перехресної реактивності тощо.

**Стратегія лікування АЗ базується на 4 принципах:**

- елімінація етіологічно значущого алергену та контроль факторів до-вкiлля;
- адекватна фармакотерапія;
- алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ);
- освітні програми для пацієнтів.

Слід зауважити, що на практиці повна елімінація алергену та уникнення всіх провокуючих факторів є, на жаль, недосяжною метою, тому неабиякого значення набувають освітні програми для пацієнтів, які страждають на АЗ. Інформованість та навчання хворих щодо причин, механізмів розвитку, симптомів та доступних методів лікування різних форм алергії здатні змінити перебіг захворювання шляхом покращення його контролю і підвищення якості життя.

Терміном АСІТ сьогодні визначають повторне введення етіологічно значущого алергену в зростаючих дозах пацієнту з доведеним IgE-залежним захворюванням для запобігання розвитку алергії та запалення при постійному природному контакті з цим алергеном. У рутинній клінічній практиці застосування АСІТ обмежено наявністю певних умов і протипоказань. А саме:

- можливість проведення тільки в пацієнтів із доведеним IgE-залежним АЗ;
- тривалість (від 3 до 5 років) та висока економічна складова методу;
- полівалентна сенсibiлізація в пацієнта;
- необхідність перед початком АСІТ провести елімінаційні заходи, пролікувати загострення АЗ

та/або інтеркурентних захворювань, переконатися в прихильності пацієнта до вказаного методу лікування;

- абсолютні протипоказання: імуні- та онкопатології; психічні розлади; неможливість до-тримання пацентом схеми АСІТ; терапія бета-блокаторами, інгібіторами [моноамінооксидази] MAO в комбінації з симпатоміметиками; неконтрольована астма ([об'єм форсованого видиху за 1-шу с] ОФВ<sub>1</sub> ≤70% на тлі адекватної фармакотерапії); серцево-судинні захворювання, при яких може застосовуватись адреналін (епінефрин).

Рішення щодо проведення АСІТ у кожному конкретному випадку також залежить від можливості досягнення контролю над симптомами шляхом елімінаційних заходів та фармакотерапії або розвитку небажаних ефектів у разі тривалого застосування гіпосенсибілізуючих препаратів. Усі вищенаведені фактори призводять до того, що АСІТ сьогодні призначають менш ніж 10% пацієнтів з АЗ. Відповідно, ключову роль у сучасному менеджменті алергії відіграє фармакотерапія.

У лікуванні АЗ особливе місце займають антигістамінні препарати (АГП). Ось уже понад 50 років – відтоді, як було доведено роль гістаміну в активації H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів і розвитку симптомів алергії – АГП успішно застосовують у щоденній клінічній практиці (табл.).

**Широке застосування АГП зумовлено їхньою здатністю ефективно впливати на ключові ланки патогенезу алергії шляхом блокування H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів на клітинних мембранах різних тканин організму.**

Є дві групи АГП: 1-го (седативні) і 2-го (неседативні) покоління.

АГП 1-го покоління мають слабку селективність до H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів і часто взаємодіють із рецепторами інших біологічно активних амінів, що спричиняє цілу низку небажаних побічних ефектів: виражена седативна дія, кардіотоксичність, сухість слизових оболонок, тахікардія, підвищення апетиту, затримка сечі, тахіфілаксія. Усе вищезазначене обмежує широке застосування АГП 1-го покоління в реальній клінічній практиці.

АГП 2-го покоління представляють собою високоселективні блокатори H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів. Вони не проникають крізь [гематоенцефалічний бар'єр] ГЕБ, тому не спричиняють седативної дії та інших побічних явищ. Антигістамінний ефект є дозозалежним, наступає швидко (протягом 1-2 год) і триває до 12-24 год, що дає можливість застосовувати препарати 1 раз на добу. Разом із тим спектр фармакологічної активності сучасних АГП 2-го покоління не обмежується зв'язуванням з H<sub>1</sub>-гістаміновими рецепторами. Препарати цієї групи здатні гальмувати розвиток хронічного АЗ шляхом зменшення проникності судинної стінки і зниження концентрації біологічно активних речовин у вогнищі алергічного запалення.

Серед АГП 2-го покоління виділяють підгрупу активних метаболітів, які не залежать від активності ферментів системи цитохрому P450 і мають більш сприятливий профіль безпеки. Сучасним представником цієї підгрупи є дезлоратадин; перевага до його застосування пояснюється фармакологічними особливостями молекули препарату. Дезлоратадин має найбільшу спорідненість до H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів і, унаслідок цього, повільну дисоціацію, що забезпечує високу активність та тривалість антигістамінного ефекту (Ring J., 2001). Препарат характеризується швидким досягненням максимальної плазмової концентрації і початком дії, лінійною дозозалежною фармакокінетикою. Прийом їжі на швидкість та ступінь всмоктування дезлоратадину не впливає. Період напіввиведення препарату становить приблизно 27 год, застосовувати його можна 1 раз на добу; метаболізм дезлоратадину не залежить від віку й статі пацієнта (Limon L., Kockler D.R., 2003).

Дезлоратадин має додаткові анти-алергічні й протизапальні властивості, які здійснюються шляхом пригнічення ключових механізмів розвитку ранньої та пізньої фаз алергічної реакції

Таблиця. H<sub>1</sub>-гістамінові рецептори

Локалізація	Ефект стимуляції гістаміном
Ендотеліоцити	Підвищення проникності судин, вазодилатація, гіпотензія, рефлекторна тахікардія, набряк
Епітеліоцити, хондроцити, гепатоцити	Підвищення синтезу цитокінів
Лейкоцити, мастоцити, нейтрофіли	Підвищення синтезу цитокінів, лімфокінів, стимуляція реакцій запалення
Гладенькі м'язи бронхів, ШКТ	Бронхоспазм, стимуляція моторики
Нейрони ЦНС	Головний біль, зуд, стимуляція кашльових рецепторів
Шкіра	Еритема, пухирі
Екзокринні залози	Гіперсекреція слизу бронхіальними та назальними залозами (респіраторні симптоми)

(Wu R.L. et al. 2004; Canonica G.W. et al., 2011):

- сильніше за інші АГП блокує  $H_1$ -рецепторнозалежну активність фактора транскрипції NF- $\kappa$ B, який стимулює вивільнення медіаторів запалення з мастоцитів і базофілів;
- знижує мастоцитами, базофілами, епітеліо- та ендотеліоцитами інтенсивність вивільнення (або експресії) цитокінів, хемокінів, дериватів арахідонової кислоти, триптази;
- пригнічує хемотаксис і адгезію еозинофілів, а також продукцію супероксиду.

**Дезлоратадин відзначається високим рівнем безпеки застосування. Препарат не викликає негативних змін у роботі серцево-судинної системи та інших органів; не має седативних властивостей, не впливає на когнітивні функції; може застосовуватися в пацієнтів із гепатобілярною патологією та хворобами нирок (Kazmi F. et al., 2015).**

Дезлоратадин повністю відповідає вимогам до сучасних АГП, сформульованим експертами Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Initiative (ARIA) та Європейською академією алергології й клінічної імунології (EAACI/ARIA). Препарат є безпечним для дітей з 6 міс та літніх пацієнтів.

Висока клінічна ефективність та безпека тривалого застосування дезлоратадину при АЗ доведені в цілій низці досліджень. Мультицентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження J. Ring та співавт. (2001) показало позитивний вплив дезлоратадину на зуд і вираженість висипань при хронічній ідіопатичній кропив'янці. Пізніше Ortonne J.P. і співавт. (2007) підтвердили цей результат, додатково зазначивши швидкість настання ефекту вже в перший день прийому препарату. Ефективність і безпека тривалого застосування дезлоратадину в пацієнтів із алергічним ринітом (АР) були продемонстровані в дослідженні С. Bachert і співавт. (2010). Учені виявили, що застосування дезлоратадину дає можливість зменшити кількість доз інгаляційного сальбутамолу в пацієнтів із сезонним АР (САР) у поєднанні з бронхіальною астмою (БА) і значуще підвищити якість їхнього життя.

Треба окремо зазначити, що оригінальні препарати мають безумовні переваги перед генериками. Великі фармацевтичні компанії – виробники оригінальних молекул здійснюють багаторічні масштабні дослідження ефективності та безпеки препаратів на доклінічному та клінічному етапах. У свою чергу, компанія – розробник генерика при його реєстрації вказує тільки на біоеквівалентність того чи іншого препарату оригінальному лікарському засобу. У той час як переваги оригінальних молекул базуються на якості та безпеці діючої речовини та допоміжних компонентів, ретельному виробничому контролю, результатах лабораторно-клінічних досліджень.

Оригінальний дезлоратадин Еріус® (компанія Bayer AG, Німеччина) демонструє всі властивості, притаманні ідеальному АГП 2-го покоління: антигістамінна активність, широкий

спектр протиалергічної та наявність протизапальної дії, високий профіль безпеки. Еріус® (оригінальний дезлоратадин) добре переноситься пацієнтами різного віку та статі, а тривале застосування препарату не веде до розвитку тахіфілаксії. На сьогодні препарат має вражаючу доказову базу.

При АР високу клінічну ефективність препарату Еріус® додатково зумовлює протинабрякова дія на слизову оболонку носа (Tayak A.S., Schenkel E., 2001; Bachert C., 2001).

Ефективність і безпеку застосування препарату було продемонстровано в клінічних дослідженнях, проведених в Німеччині за участю 50 тис пацієнтів

із САР у поєднанні з БА та шкірними проявами алергії (Bachert C. et al., 2002).

Дослідження В. Prenner (2006) виявило кардіобезпеку препарату Еріус® у дітей віком від 6 міс до 12 років.

Масштабні подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження підтвердили високий профіль безпеки та добре сприйняття препарату Еріус® (оригінальний дезлоратадин) у дітей віком від 6 міс (Gupta S., 2007).

Препарат успішно застосовується у випадках алергічних захворювань шкіри (гостра і хронічна кропив'янка, інші дерматози, що супроводжуються зудом), АР, БА.

У реальній клінічній практиці (особливо в педіатрії) неабияке значення має також форма випуску лікарського препарату. Еріус® (оригінальний дезлоратадин) представлений у двох лікарських формах: таблетки (5 мг), вкриті плівковою оболонкою, – для дорослих та дітей >12 років; сироп (0,5 мг/мл) – для дітей віком від 6 місяців. Препарат застосовують 1 раз на добу, що додатково підвищує комплаєнс пацієнтів, особливо у випадках довготривалої терапії хронічного АЗ.

Підготувала **Наталія Позднякова**

37

Оригінальний дезлоратадин

# ЕРІУС®

НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



**НОВА  
УПАКОВКА**



- 

**ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА<sup>1,2</sup>**  
усуває різні симптоми алергії
- 

**ПОТРІЙНА ДІЯ**  
протиалергічна, протизапальна, антигістамінна
- 

**ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ**  
ефективно контролює симптоми алергії упродовж 24 годин

1. Innovative drugs will bypass NICE approval process to build cost effective data BMJ 2009; 339 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2887> (Published 15 July 2009)

2. Devendra K Agrawal Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and antiinflammatory drug. - Exp. Opin. Invest. Drugs (2001) 10(3):547-560

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я.  
Еріус® Р.П.: таблетки наказ МОЗ України від 15.02.2017 №UA/5827/01/01, сироп – наказ МОЗ України від 29.11.2017 №UA/5827/02/01.  
[www.aerius.com.ua](http://www.aerius.com.ua)  
L.UA.MKT.CH.10.2018.0362



ПРЕПАРАТ РОКУ 2017    ПРЕПАРАТ РОКУ 2018

# застуда без привидів ускладнень<sup>3</sup>

**М** Бронхо-  
**Мунал**<sup>®</sup>  
активує **2** види  
**імунітету**\*\*  
для боротьби  
**з вірусами**  
**та бактеріями**<sup>1</sup>

для дорослих  
та дітей старше  
12 років

для дітей  
від 6 місяців до  
12 років



Лише **1 капсула на день**  
**зранку натщесерце**<sup>1</sup>

Бронхо-мунал<sup>®</sup> (ОМ-85\*):

- ✓ допомагає прискорити одужання при ГРЗ<sup>1</sup>
- ✓ зменшує ризик ускладнень<sup>2</sup>
- ✓ знижує потребу в призначенні антибіотиків<sup>1</sup>

\* ОМ-85 - запатентована назва орального бактеріального лізату восьми найбільш поширених збудників бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. \*\* Два види імунітету: специфічний та неспецифічний. Статус переможця сумарно отримали обидві товарні позиції Бронхо-мунал<sup>®</sup> капсули тверді у номінації «Препарат року» Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2017» та «Панацея 2018» у групі R07AX. 1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарських засобів Бронхо-Мунал<sup>®</sup> капсули тверді №10 та №30, Р.П. UA/14314/01/01 та Бронхо-Мунал<sup>®</sup> П капсули тверді №10 та №30, Р.П. UA/14268/01/01 за посиланням <http://www.drlez.com.ua/>, серпень 2018 р. 2. Jara-Perez J.V. et al. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial // *Clinical Therapeutics*, 2000. Vol. 22. P. 748-759. 3. Мається на увазі, що Бронхо-Мунал<sup>®</sup> стимулює природні захисні властивості організму проти інфекцій дихальних шляхів, зменшуючи частоту, тривалість та важкість перебігу інфекційних захворювань дихальних шляхів, а також знижує потребу в призначенні антибіотиків. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, [drugs\\_safety.ukraine@novartis.com](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-26-БPM-OTC-1018

**И.П. Кайдашев, д. мед. н., профессор, президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, проректор по научной работе ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава**

# Современные аспекты применения ОМ-85\* для лечения и профилактики респираторных инфекций



И.П. Кайдашев

**Слизистые оболочки организма, в частности дыхательных путей (ДП) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), служат основными входными воротами для множества вирусных и бактериальных патогенов. Именно для защиты слизистых вследствие эволюции развились многочисленные физические, биохимические и иммунологические барьеры. Наиболее важное значение для рассмотрения в контексте данной работы имеет иммунологический барьер, сформированный врожденным и приобретенным иммунитетом, который характеризуется как антиген-специфический иммунный ответ в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (САЛТ). При этом в САЛТ выделяют лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой ЖКТ (ГАЛТ), слизистой носоглотки (НАЛТ), слизистой бронхов (БАЛТ) [1]. Все эти отделы САЛТ, имеющие как сходства, так и различия в строении и функционировании, выполняют единые функции, что позволяет применить термин «аэропищеварительный тракт» [2].**

## Общие вопросы функционирования иммунных тканей, ассоциированных со слизистой оболочкой

Легкие, имеющие большую поверхность, обеспечивающую газообмен, постоянно контактируют с внешней средой. Они то и дело подвергаются воздействию микроорганизмов извне и локального микробиома, что требует высокоэффективной местной иммунологической защиты, обеспечивающей как очищение от микробов, так и минимальное повреждение тканей собственной иммунной системы.

Особую важность имеет лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами (БАЛТ), по сути это вторичная лимфоидная ткань, погруженная в стенки крупных ДП [3].

БАЛТ представляет собой островки с фолликулярной структурой, образованные сетью стромальных клеток и лимфоцитов, расположенных под специализированным нерасщепленным эпителием ДП [4]. Часто такие структуры расположены в участках разветвления ДП, формируя своеобразные барьеры.

БАЛТ способна активно реагировать на микробное воздействие или воспаление, преимущественно локализуясь вблизи артерий небольшого калибра, в периваскулярных пространствах, заполненных периваскулярными капиллярами [5]. Формирование БАЛТ нуждается в создании тканевой структуры с особой архитектурой – сеть стромальных клеток, выделение Т- и В-клеточных зон, образование фолликулярных дендритных клеток в В-клеточных фолликулах, высокого эндотелия венул и лимфатических капилляров, обеспечивающих движение лейкоцитов в БАЛТ. Таким образом, структура БАЛТ не является абсолютным аналогом классической лимфоидной ткани слизистых, как Пейерова бляшка или лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой носа [6].

Наиболее характерным признаком БАЛТ является В-клеточный фолликул, в ряде случаев БАЛТ может состоять только из В-клеточных фолликулов без прилегающих Т-клеточных зон [7]. Большинство клеток представлено зрелыми покоящимися  $IgD^{hi}$ ,  $IgM^{low}$  В-клетками.

В-клеточные зоны БАЛТ, отвечающие на инфекционные или другие антигены, часто содержат герминативные активно пролиферирующие клетки. В-клетки герминативных центров могут

переключаться на альтернативные изоотопы  $IgG$ ,  $IgA$  и  $IgE$  [8]. В-клеточные фолликулы также содержат  $CD4^+$   $CD8^+$  Т-клетки, дендритные клетки (ДК) и макрофаги, которые могут либо представлять антигены либо элиминировать апоптотические клетки герминативных центров. Плазматические клетки располагаются вне центров фолликулов или в Т-клеточных зонах [9].

Типичным признаком БАЛТ является образование венул с высоким эндотелием (ВЭВ), через которые осуществляется вход и выход лейкоцитов из кровотока [10]. При этом ВЭВ экспрессирует высокие уровни адгезионных молекул, что при легочном воспалении или иммунизации обеспечивает вход лимфоцитов в БАЛТ, в том числе Т-клеток. Таким образом, для привлечения наивных Т-клеток должна быть сформирована БАЛТ [11].

Необходимость воспаления для хоминга наивных Т-клеток в БАЛТ показана и для аллергической патологии [12].

Важным и сложным является процесс захвата антигена специализированными М-клетками (microfold cells), не имеющими ресничек и не экспрессирующими иммуноглобулиновый рецептор [13]. М-клетки транспортируют антиген из слизистого слоя ДК, которые тесно контактируют с эпителием. Показано присутствие М-клеток, транспортирующих антиген, в эпителиальных слоях вблизи БАЛТ [14, 15]. Однако не все очаги БАЛТ имеют контакт с М-клетками, что свидетельствует о существовании других механизмов захвата антигенов – локальный либо через афферентную лимфу.

БАЛТ – важная функциональная структура, обеспечивающая элиминацию вирусов, иницируя иммунный и ограничивая воспалительный ответ. Вследствие различных вирусных инфекций в легких развиваются нарушения, которые ведут к образованию БАЛТ [16]. Например, вирус гриппа провоцирует привлечение ДК в легкие, из-за чего начинается формирование БАЛТ [9]. При этом БАЛТ участвует в развитии местного иммунного ответа, в ней же образуются нуклеопротеин-специфические плазматические клетки.

Хроническая бактериальная стимуляция также приводит к развитию БАЛТ и последующей гипертрофии по мере развития. Например, БАЛТ присутствовала в легких плодов

с хориоамнионитом (31%) или хориоамнионитом с внутриутробной пневмонией (69%) в сравнении с 3% у плодов без признаков инфекции [17].

БАЛТ играет значимую роль в развитии ответа на эндотоксин (компонент грамотрицательных бактерий) [18], при аллергии и астме (реактивность БАЛТ у таких пациентов повышена) [19].

ГАЛТ имеет схожие с БАЛТ молекулярные и клеточные механизмы органогенеза. Генез Пейеровых бляшек характеризуется хорошо отлаженным изменением экспрессии [интерлейкин] ИЛ-7R, [рецептор лимфотоксина- $\beta$ ] LTBR и комплекса хемокинов [20] и достаточно полно описан в литературе.

Наиболее важным является вопрос инициации антиген-специфического иммунного ответа в САЛТ для системного иммунного ответа организма.

Все участники САЛТ действуют как индуктивные ткани антиген-специфического иммунного ответа через общий путь иммунной системы слизистых оболочек (ОПСИС).

На первом этапе профессиональные антиген-захватывающие М-клетки осуществляют селективный транспорт антигенов из эпителия в индуктивные ткани [21]. М-клетки характеризуются низкой деградирующей активностью и высоким трансцитозом, несут на своей поверхности рецепторы для многих микроорганизмов (бактерий, вирусов). Благодаря этому М-клетка селективно транспортирует антигены из эпителия антиген-представляющим клеткам (АПК ДК, макрофаги) в М-клеточный карман (уникальные базо-латеральное вдавление/инвагинация).

Последний этап ОПСИС связан с получением антигена АПК от М-клетки и дальнейшей миграцией АПК в интерфолликулярные зоны или БАЛТ. Во время миграции АПК перерабатывает антиген, выделяя эпитоп, который может быть представлен молекулам главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) [22].

Под действием АПК наивные Т-клетки в индуктивных тканях дифференцируются в  $Tx1$ ,  $Tx2$  или цитотоксические Т-клетки [23].

Взаимодействие между ДК, Т- и В-клетками в индуктивных тканях обеспечивает коммитирование В-клеток в сторону продукции  $IgA$  [24].

После взаимодействия  $IgA$ -коммитированные В-клетки мигрируют

в регионарные лимфоузлы, преимущественно в эффекторные слизистые (например, lamina propria эпителия ЖКТ, назофарингеальной слизистой и т.д.) через внутригрудной лимфатический проток или систему кровообращения. Такое движение клеток осуществляется благодаря изменению экспрессии адгезионных молекул и хемокиновых рецепторов. Эти комбинации хоминг-рецепторов и хемокиновых рецепторов определяют селективный хоминг  $IgA^+$  В-клеток из индуктивного сайта в собственную пластинку слизистой.

В эффекторных сайтах  $IgA$ -коммитированные В-клетки подвергаются действию ИЛ-5 и ИЛ-6 и дифференцируются в  $IgA$ -продуцирующие плазматические клетки. Транспорт  $IgA$  через эпителиальные барьеры достигается тем, что иммунная система образует секреторный  $IgA$  (с $IgA$ ), для чего требуется наличие J-цепи и поли- $Ig$ -рецепторы (p $IgR$ ).

J-цепь представляет собой небольшой полипептид, регулирующий образование димеров или полимеров  $IgA$  и  $IM$  с p $IgR$  энтероцитов. Димерный или полимерный s $IgA$ , содержащий J-цепь, имеет высокую аффинность к p $IgR$ , экспрессированному на базолатеральной части мембраны эпителиоцита, усиливая интернализацию и транспорт комплекса на апикальную часть путем трансцитоза [25].

Для того чтобы индуцировать с $IgA$ , в эффективном участке должна быть создана своеобразная сеть, состоящая из кооперирующих между собой компонентов: димерные/полимерные  $IgA$ -коммитированные В-клетки, происходящие из индуктивных тканей;  $Tx2$  клетки, продуцирующие  $IgA$ -усиливающие цитокины ИЛ-5 и ИЛ-6; эпителиальные клетки, экспрессирующие p $IgR$ .

Помимо основной роли с $IgA$  в защите «аэропищеварительного тракта» система иммунитета слизистых обеспечивается и другими компонентами. Особое место среди них занимают Т-клетки слизистых, которые являются производными ОПСИС-зависимого индукционного пути. Периферические цитотоксические Т-лимфоциты в основном распознают цитоплазматические антигены, представляемые молекулами ГКГС I класса. Взаимодействие с мукозальными ДК в индуктивных тканях (НАЛТ, Пейеровы бляшки и т.п.) индуцирует клональную экспансию антиген-специфических Т-лимфоцитов. После распознавания специфического антигена мукозальные  $CD8^+$  Т-клетки начинают экспрессировать порообразующие и цитолитические гранулы,

\*ОМ-85 – запатентованное название орального бактериального лизата восьми наиболее распространенных возбудителей бактериальных ИДП.

И.П. Кайдашев, д. мед. н., профессор, президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, проректор по научной работе ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

## Современные аспекты применения ОМ-85\* для лечения и профилактики респираторных инфекций

Продолжение. Начало на стр. 31.

содержащие цитолитические гранзимы, и обеспечивают цитотоксическую активность по отношению к патологическим клеткам [26].

Существует также уникальная субпопуляция интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ), которые являются ОПСИС-независимыми. ИЭЛ среди эпителиальных клеток присутствуют в соотношении 1:4-1:8, несут Т-клеточный рецептор (ТКР), CD4 и CD8 рецепторы. Большинство CD8<sup>+</sup> ИЭЛ несут ТКР-γδ или -γβ. ТКР-γδ предположительно являются тимус-независимыми и развиваются в ГАЛТ [27].

### Современные сведения о механизмах действия пероральной бактериальной вакцины ОМ-85

Все приведенные выше сведения обосновывают необходимость разработки препаратов для иммунизации через слизистые оболочки. В последние годы ведутся активные работы по созданию мукозальных вакцин, которые сталкиваются с трудностями достижения адекватного антиген-специфического иммунного ответа вследствие ограниченной адсорбционной способности слизистых и секреции жидкости. Одним из решений этой проблемы может быть создание эффективной системы доставки антигена в САЛТ, в частности в М-клетки.

Наиболее перспективными сегодня являются:

- генетически модифицированные живые микроорганизмы – включают в себя не патогенные *Lactobacilli*, аттенуированные штаммы *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolica*, *Listeria monocytogenes*, в которые введены гены, кодирующие гетерологичные антигены [28];
- инертные синтетические и гибридные системы доставки для мукозальных вакцин с применением инертных мукозальных антигенов, в т.ч. липидных частиц (липосомы), и биodeградируемые полимерные частицы; химические мукоадгезивные молекулы (карбоксивинил полимер), удлиняющие контакт антигена со слизистой [29].

И если перечисленные выше подходы находятся на разных стадиях разработки и внедрения, то клинический арсенал препаратов включает несколько хорошо изученных иммуномодуляторов, среди которых один из наиболее изученных – ОМ-85, представленный в Украине препаратом Бронхо-мунал® (ООО «Сандоз Украина»).

ОМ-85 представляет собой продукт щелочного лизиса 21 штамма восьми патогенных бактерий ДП: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*.

Активные ингредиенты ОМ-85 резистентны к прохождению через желудок и вызывают созревание ДК в Пейеровых бляшках, что является ключевым событием в индукции иммунитета ДП [30, 31].

Принципиально важным является вопрос о том, через какие паттерн-распознающие рецепторы ДК взаимодействуют с компонентами ОМ-85. Наиболее вероятным является взаимодействие ОМ-85 с TLR4 и TLR2 на поверхности эпителиальных клеток и клеток иммунной системы [32, 33].

По аналогии с другими пероральными вакцинами можно предположить, что ОМ-85 может проходить немодифицированным через М-клетки и Пейеровы бляшки, попадая в лимфатическую систему и активировать иммунокомпетентные клетки [34, 35].

Тем не менее прямых указаний на способность ОМ-85 взаимодействовать с М-клетками в доступных литературных источниках не было обнаружено.

ДК, активированные ОМ-85, продуцируют хемокины, действующие на моноциты и натуральные киллерные (НК) клетки, и фагоцитарные хемокины, индуцирующие миграцию полиморфноядерных нейтрофилов [30].

Действие ОМ-85 на компоненты врожденного иммунитета проявляется в высвобождении антимикробных пептидов (бета-дефензин-1, С1g-R) и активации макрофагов с экспрессией провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, [фактор некроза опухоли-α] TNF-α) и противовирусных (INF-β) цитокинов [36].

ОМ-85 снижает инфицирование риновирусом легочных эпителиальных клеток и их гибель *in vitro*, уменьшает репликацию и увеличивает экспрессию вирус-взаимодействующего белка С1g-R [31, 35].

Было показано, что ОМ-85-индуцированные ДК активируют Т-клетки *in vitro* и после перорального приема ОМ-85 увеличивается противовирусный ответ CD8<sup>+</sup> Т-клеток в ДП мышей после гриппозной инфекции [31]. В эксперименте пероральное применение ОМ-85 вызвало изменение соотношения Тх1/Тх2 и высвобождение противовирусных Тх1 цитокинов [37, 38]. ОМ-85 также усилил созревание В-клеток *in vitro* и *in vivo* [39], увеличивая содержание иммуноглобулинов как в сыворотке, так и в ДП.

При наличии в ДП бактериальной и вирусной инфекции ОМ-85 уменьшал выраженность клинических симптомов и улучшал выживаемость [40]. В одном из исследований было выявлено, что в случае инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, высокая вирулентность возбудителя может маскировать эффект ОМ-85 [41].

Показано, что ОМ-85 прямо взаимодействует с иммунными и эпителиальными клетками легких. Препарат улучшает выживаемость бронхоэпителиальных клеток, инфицированных риновирусом. Это действие реализуется через повышение продукции β-дефензина и С1g-R, двух поверхностных белков, связывающих риновирус и облегчающих внутриклеточное разрушение вируса. ОМ-85 снижает экспрессию ICAM-1, облегчающей проникновение вируса внутрь эпителиальной клетки. Регуляторное действие ОМ-85 на поверхностные белки клеток реализуется двумя сигнальными путями – Erk 1/2 MARK и сАМФ [35].

Протекторный эффект препарата на фоне инфекций ДП был показан у 104 пациентов с ВИЧ, получавших дополнительную терапию [42], что говорит о влиянии препарата на различные звенья иммунологической защиты.

В эксперименте получено достаточно данных относительно того, что ОМ-85 усиливает распознавание, представление антигенов и внутриклеточный киллинг вирусов [43, 37, 44, 30].

ОМ-85 увеличивал экспрессию ГКГС II класса, CD86 и CD40 с уменьшением экспрессии ICOSL, что может способствовать повышению продукции противовирусных антител В-клетками [31].

ОМ-85 снижал интенсивность инфекционного процесса, вызванного риновирусом и вирусом гриппа, через TLR и адапторные белки Trif и MyD88 [33, 4], наиболее вероятно – через TLR4 и TLR2 [32, 33].

ОМ-85 посредством активации Erk 1/2 MARK стимулирует транскрипционный фактор NFκB, который увеличивает секрецию различных цитокинов макрофагами. В ДК пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) увеличивается секреция ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и TNF-α [30].

Примечательно, что в бронхоэпителиальных клетках ОМ-85 повышает экспрессию С1gR (кальретикулин, белковый рецептор сурфактанта, маннансвязывающий лигандный рецептор, CD93, Аа4). Интересно, что С1gR преимущественно экспрессируется внутриклеточно, но является сигналом апоптоза при экспрессии на поверхности клеток [46], где связывает белки теплового шока, интегрины, вирусные и бактериальные белки [47]. Активация С1gR повышает число β-клеток и продукцию ИЛ-10 [48], что может иметь место в реализации противовоспалительного эффекта ОМ-85.

ОМ-85 способен усиливать продукцию ИФН типа I, в том числе вирусиндуцированную продукцию ИФН-γ и ИНФ-β [45].

Во время обострения бронхиальной астмы (БА) и развития гиперреактивности бронхов преобладает Тх2 иммунный ответ. В многочисленных клинических исследованиях показано, что пероральный прием ОМ-85 активирует ДК слизистой ЖКТ,

что индуцирует перемещение про-Тх1 / анти-Тх2 Т-регуляторных клеток в легкие [49-52]. ОМ-85 также уменьшает экспрессию Тх2-ассоциированных маркеров на ДК в слизистой ЖКТ [45]. В легких Treg, индуцированные под действием ОМ-85, ингибируют Тх2-ассоциированный иммунный ответ, влияя на состояние ДК легких [43]. Такая активность снижает уровень аллерген-специфического воспаления и гиперчувствительность бронхов [53]. ОМ-85 снижал инфильтрацию слизистой воспалительными клетками при БА и аллергическом рините (АР), уменьшал метаплазию и секрецию, ослаблял ремоделирование ДП в эксперименте [49-52]. Учеными во время исследований было установлено, что ОМ-85 снижал повышенные уровни сывороточных иммуноглобулинов G1 и E при АР и БА [54, 53]. При использовании малых доз ОМ-85 получены противоречивые данные касательно воспалительной инфильтрации, сывороточного ИгЕ и т.д. [55]. Эти противоречия частично объяснялись тем обстоятельством, что ОМ-85 может снижать уровень ключевого активатора эозинофилов ИЛ-5 и уменьшать гиперреактивность бронхов [56].

Основные механизмы иммуноотропного действия ОМ-85 представлены на рисунке 1.

### Эффективность ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей

Пероральный прием ОМ-85 снижал число случаев, распространенность и длительность эпизодов инфекций у детей с частыми респираторными инфекциями в анамнезе в плацебо-контролируемых исследованиях [57-60] и в исследованиях с активными comparatorами-пробиотиками [61].

У большинства детей с хроническим тонзиллитом профилактический прием препарата улучшал течение заболевания и у части из них предупреждал необходимость хирургического лечения [59].

При хроническом синусите профилактический прием ОМ-85 ускорял выздоровление и уменьшал проявления инфекций [62], а при подостром синусите уменьшал воспалительные явления и число обострений [63].

У детей, проживающих в регионах с неблагоприятными погодными условиями и плохой экологией, ОМ-85 уменьшал число случаев и распространенность инфекций ДП (ИДП) [64].

При этих же заболеваниях ОМ-85 снижал объем медикаментозного лечения (в т.ч. антибиотикотерапии), число

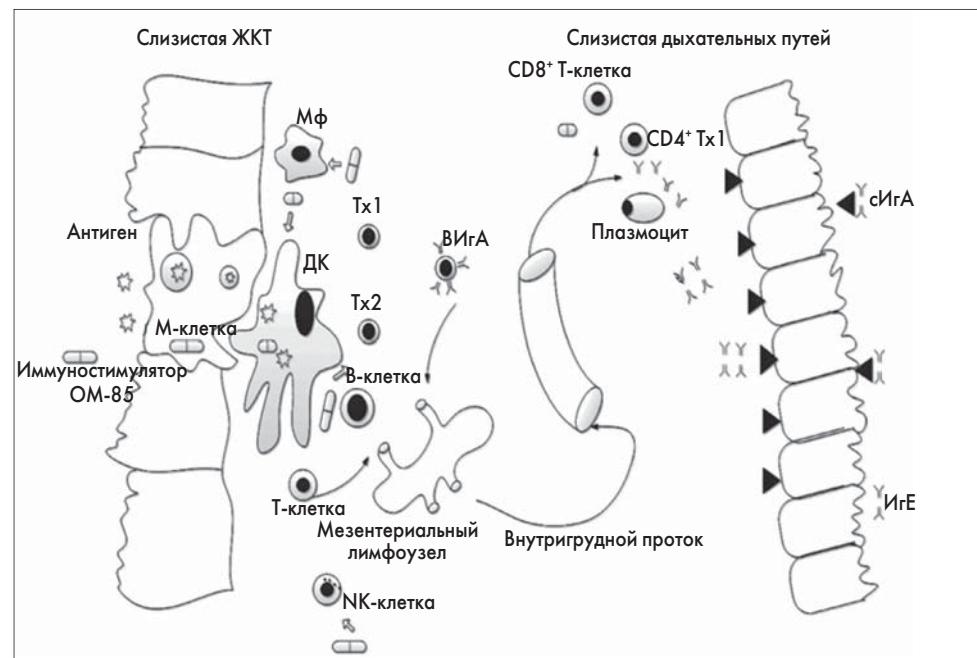


Рис. 1. Иммунный ответ слизистой оболочки ЖКТ и ДП под действием перорального иммуностимулятора ОМ-85



пропусков занятий в школе. Препарат хорошо переносился (на уровне плацебо), побочные явления были незначительными и быстро проходили.

Профилактическая терапия с помощью ОМ-85 снижала длительность и число случаев обострений астмы/визинга (свистящего дыхания) у детей [65, 49, 66, 67] и госпитализаций вследствие ухудшения течения астмы [68].

Снижение числа обострений объясняется меньшей частотой респираторных инфекций [66]. ОМ-85 снижал также необходимость в применении антибиотиков [65]. Препарат хорошо переносился пациентами, его добавление к кортикостероидной терапии не вызывало повышения частоты побочных эффектов [66].

Были изучены результаты 7 клинических исследований с участием детей, страдающих частыми респираторными инфекциями (1993–2011) [69]. Установлено, что применение ОМ-85 достоверно снижало число пропущенных школьных занятий, длительность эпизодов заболеваний и количество курсов антибиотикотерапии. Оценочный анализ продемонстрировал, что ОМ-85 наиболее эффективен у пациентов, страдающих частыми респираторными инфекциями.

Также авторы обратили внимание на то, что респираторные инфекции часто

обостряют у детей сопутствующую астму и визинг, которые часто служат критериями исключения в клинических исследованиях. Однако в своей реальной практике врачи сталкиваются именно с такими состояниями. С. Razi и соавт. (2010) показали способность ОМ-85 предотвращать развитие визинга, вызываемого респираторными инфекциями. Вторичная профилактика визинга у таких детей достигла эффективности 37,9% ( $p < 0,01$ ) [66].

Способность предупреждать развитие острых респираторных инфекций у детей была проанализирована в нескольких систематических обзорах. Steurer-Stey и соавт. (2004); оценив 13 клинических исследований ( $n=2721$ ), достаточных доказательств этой способности не обнаружили [70].

Позднее U. Schaad (2010) провел систематическую оценку эффективности ОМ-85 в предупреждении эпизодов респираторных инфекций у детей. В 8 клинических исследованиях было показано снижение частоты повторных респираторных инфекций на 26,6%. Вместе с тем ученый отметил большую гетерогенность полученных результатов вследствие различий дизайнов клинических исследований [71].

В систематическом обзоре [72], включавшем 35 исследований (4060 детей моложе 18 лет), было показано снижение частоты повторных респираторных

инфекций на 40% при применении иммуномодулятора. Одним из важных выводов этой работы стало то, что иммуномодулирующие препараты должны применяться у детей с доказанной высокой чувствительностью к повторным острым респираторным инфекциям. ОМ-85 применялся в 9 исследованиях ( $n=852$ ) и характеризовался достоверным эффектом ( $Z=5,19$ ;  $p < 0,001$ ) [73–75].

В 2018 г. были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа применения ОМ-85 при хронических ИДП [76]. В обзор было включено 53 рандомизированных клинических исследования (РКИ) с участием 4851 ребенка. Выбор исследований основывался на следующих критериях:

- дизайн – РКИ;
- участники – дети с частыми ИДП (ЧИДП);
- воздействия и сравнения: эффективность и безопасность рутинной терапии ЧИДП (противоинфекционная и противовирусная терапия) с/без плацебо против рутинной терапии, дополненной ОМ-85;
- пациенты получили как минимум один курс ОМ-85 (3 мес);
- конечные точки: первичной конечной точкой было число пациентов с ИДП; вторичные – длительность

курса антибиотиков, заболеваний, лихорадки, кашля и хрипов, уровень сывороточных IgG, IgA, IgM и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+). Из анализа исключались исследования, повторявшие уже существующие; ОМ-85 применялся вместе с другими препаратами (интерфероны и т.д.), если ОМ-85 сравнивался с группами контроля, в которых применялось не общепринятое лечение (трансфер фактор или другие иммуномодуляторы), а также если в исследовании не проводились первичные результаты.

Прием ОМ-85 положительно коррелировал со снижением частоты ИДП ([разность средних] РС=2,33; 95% ДИ от -2,75 до -1,90;  $p < 0,00001$ ) в сравнении с контрольной группой (рис. 2).

Лечение, дополненное приемом ОМ-85, оказалось более эффективным, чем в контрольных группах, относительно длительности курсов антибиотикотерапии, инфекций (рис. 3), лихорадки, кашля и хрипов (рис. 4). Кроме того, на фоне приема ОМ-85 повышался уровень IgA, IgG, IgM и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+). Но наряду с положительным терапевтическим эффектом ОМ-85 повышал частоту побочных явлений ([относительный риск] ОР=1,39; 95% ДИ 1,02–1,88;  $p=0,04$ ), не оказавших, впрочем, существенного влияния на курс лечения. Большинство нежелательных явлений представляли собой кожные высыпания и легкие желудочно-кишечные реакции. Уровень доказательности в отношении побочных реакций очень низкий вследствие малочисленности оригинальных исследований. Поэтому необходимо дальнейшее проведение хорошо продуманных и организованных клинических исследований с привлечением большого числа пациентов.

### Эффективность ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций у взрослых

Возможность применения иммуномодуляторов в комплексной терапии ХОЗЛ показана в таких авторитетных документах, как Швейцарское руководство по ХОЗЛ [77] и GOLD-2011.

F. De Benedetto и соавт. (2013) проанализировали результаты 7 клинических исследований эффективности ОМ-85 в предупреждении респираторных инфекций у пожилых пациентов.

В РКИ с включением 290 пожилых пациентов, проживающих в интернатах для престарелых, назначение ОМ-85 ассоциировалось с уменьшением числа больных ИДП на 28% вследствие снижения случаев острого бронхита на 40% ( $p < 0,01$ ) [78]. Это исследование подтверждает ранее полученные результаты [79].

Профилактическая роль ОМ-85 в снижении числа обострений у пожилых пациентов с хроническим бронхитом и ХОЗЛ была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях. Применение препарата на 55% снижало число дней госпитализации и длительность активного обострения ( $p=0,037$ ) [80]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании [81].

Есть исследования и с участием более молодой группы пациентов с ХОЗЛ средней степени тяжести и хроническим бронхитом [82]. У таких больных ОМ-85 достоверно уменьшал число обострений ( $p=0,014$ ). Эффект был более выраженным у пациентов с  $\geq 2$  обострениями и курьщиками ( $p=0,001$ ).

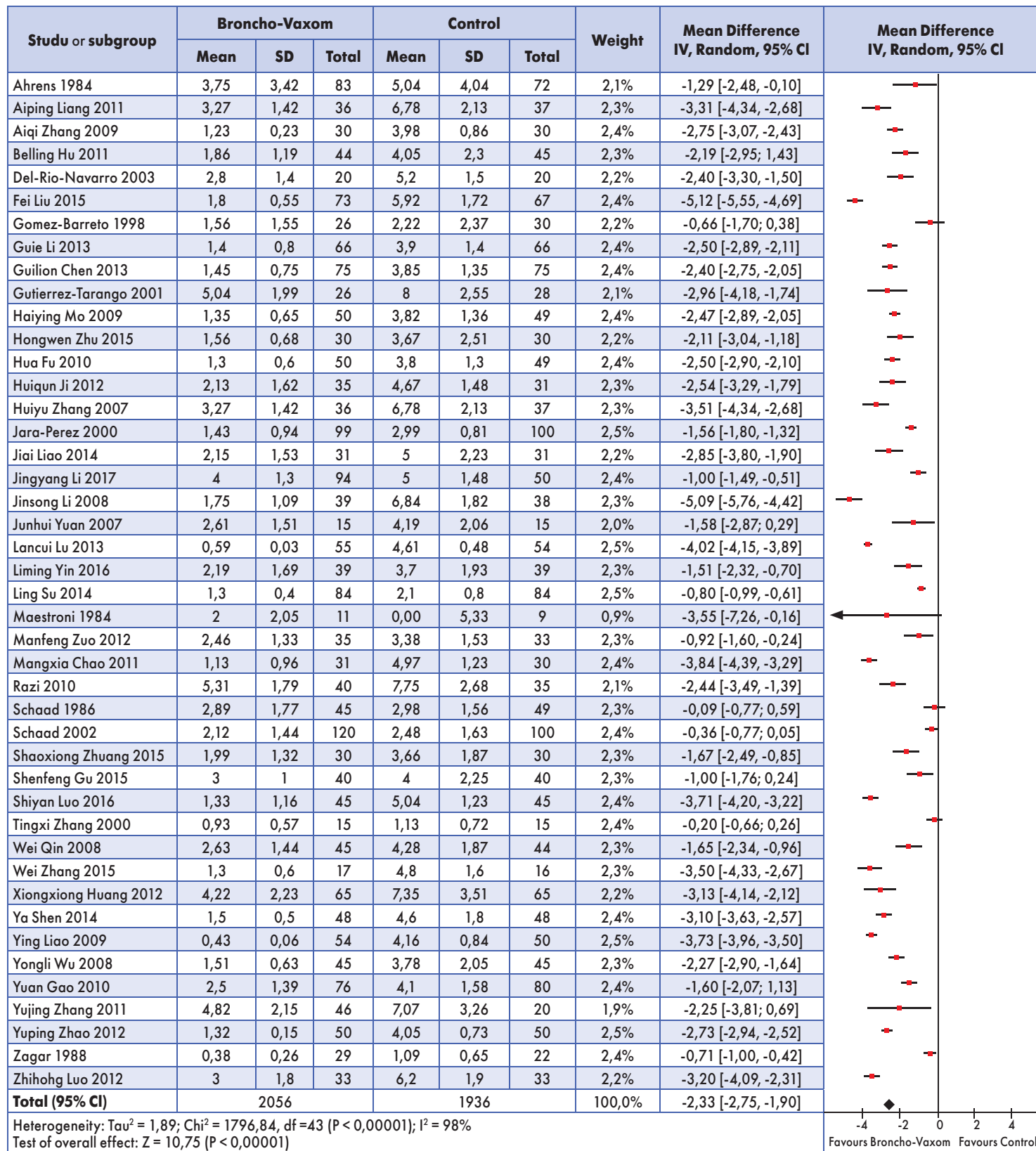


Рис. 2. Частота респираторных инфекций в основной и контрольной группах

Продолжение на стр. 34.

И.П. Кайдашев, д. мед. н., профессор, президент Украинского общества специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации, проректор по научной работе ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

## Современные аспекты применения ОМ-85\* для лечения и профилактики респираторных инфекций

Продолжение. Начало на стр. 31.

Более позднее обширное клиническое исследование также показало снижение частоты повторных обострений (23 против 33% в группе плацебо;  $p < 0,05$ ) и уменьшение частоты назначения антибиотиков (37 против 63%;  $p < 0,05$ ) [83].

Большое значение имели результаты, полученные относительно терапии пациентов с ХОЗЛ и респираторными инфекциями на фоне ВИЧ-инфекции [84]. У 65 пациентов было зафиксировано снижение числа циклов приема антибиотиков и госпитализации после приема ОМ-85. Данное исследование было продолжено до 4 лет с включением 104 пациентов с ВИЧ-инфекцией и повторяющимися сезонными респираторными бактериальными инфекциями, получавшими ОМ-85. Выявлено уменьшение приема антибиотиков и образования потенциально устойчивых линий микроорганизмов. Экономическая эффективность за период наблюдения составила 91 евро на 1 пациента. Особую результативность продемонстрировал прием ОМ-85 у курильщиков и пациентов с ХОЗЛ [42].

Врачам-клиницистам достаточно часто приходится сталкиваться с пациентами, страдающими такими хроническими заболеваниями ДП, как АР, БА и ХОЗЛ. Эти больные очень чувствительны к респираторным инфекциям, обостряющим основное заболевание. Было проведено открытое проспективное последовательное исследование 84 пациентов (16-65 лет), имевших >3 эпизодов респираторных инфекций за год до включения в исследование. Пациентам проводилось стандартное лечение по основному заболеванию (АР,

БА, ХОЗЛ) с включением ОМ-85 в течение 3 мес с последующим 6-месячным наблюдением. Прием препарата способствовал уменьшению числа повторных инфекций на 45% ( $p < 0,05$ ) и обострений основных заболеваний на 36% [85].

### Фармакоэкономические аспекты применения ОМ-85

Немаловажным вопросом является экономическая составляющая эффективности ОМ-85 в профилактике повторных респираторных инфекций и обострениях хронических заболеваний дыхательной системы.

Параллельно с клиническими исследованиями было проведено несколько фармакоэкономических. J.P. Collet и соавт. (2001) осуществили плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором эффективность определялась разницей между числом тяжелых обострений и числом госпитализаций у пациентов с ХОЗЛ, поделенных на 2 группы: группу плацебо и группу ОМ-85. Медиана затрат на профилактику госпитализации составила 45 канадских долларов (CDN) (95% DU; 210 CDN). Однако затраты на госпитализацию при применении ОМ-85 были достоверно ниже ( $p = 0,02$ ). Кроме того, уменьшились непрямые затраты (рассчитывались только для обострений у больных, лечившихся дома) – на 36%, но эти изменения не были достоверными. Полученные результаты показали, что ОМ-85 может стать ключевым элементом в улучшении контроля ХОЗЛ и, что не менее важно, обладает положительным фармакоэкономическим профилем [86].

По заказу Французской системы социального страхования было проведено

исследование макроэкономической эффективности профилактики повторяющихся ринофарингитов у детей с помощью ОМ-85. Среднее значение прямых затрат на лечение острого ринофарингита составило 49,39 евро. Профилактическое применение ОМ-85 предотвращало 1,2 повторных заболевания в течение 6 мес, экономя при этом 67,83 евро. Анализ чувствительности подтвердил объективность разработанной модели и показал сохранение от 6,28 до 303,64 евро прямых затрат для каждого отдельного индивидуума, проходившего профилактическое лечение. Анализ показал также, что профилактический прием ОМ-85 экономически выгоден, если предотвращается 0,15 случая инфекций и если прямые затраты на помощь при остром ринофарингите превышают 4,78 евро. Таким образом, есть основания считать применение ОМ-85 экономически обоснованным у детей с риском повторных острых ринофарингитов и назначать дополнительно к рекомендованным средствам [87].

Подобные исследования проводились и в других странах с разным уровнем экономического развития.

В Китае для оценки фармакоэкономических показателей при лечении хронического бронхита и риносинусита была разработана модель решения по эффективности затрат, с помощью которой ОМ-85 сравнивали с наиболее хорошо зарекомендовавшей себя традиционной терапией. Учитывались как клиническая эффективность, так и побочные явления. Показано, что ОМ-85 в сравнении с только стандартной терапией обеспечивает лучшую клиническую эффективность и меньшие общие затраты [88].

Подобные результаты были получены в Аргентине в ходе многоцентрового клинического исследования экономической эффективности профилактической терапии с включением ОМ-85 у больных АР, БА и ХОЗЛ. Отмечено уменьшение числа случаев повторных инфекций и обострений с 85 до 45,5% ( $p < 0,05$ ), госпитализаций – с 10 до 2%. За месяц общие затраты на пациента с АР, вызванным реинфекциями или обострением, составили 448,40 и 269,9 аргентинского песо в группе ОМ-85 против 660,40 и 574,40 песо (без препарата). Эти данные красноречиво свидетельствуют об экономической обоснованности профилактического применения ОМ-85 [89].

Таким образом, бактериальный лизат ОМ-85 имеет достаточно изученное иммуномодулирующее действие, направленное на различные звенья врожденного и приобретенного иммунитета, мишенью которого являются процессы презентации антигенов в иммунной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (желудочно-кишечного и респираторного тракта), активирует защиту как против бактериальных, так и вирусных агентов. Дальнейшие эффекты препарата реализуются на системном уровне и в слизистых оболочках различных дыхательных путей.

Можно сделать вывод, что применение ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций реализуется путем иммунологических механизмов. В основе этих механизмов лежит способность препарата влиять на продукцию цитокинов, усиливать продукцию интерферона (в том числе вирус-индуцированную продукцию ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\beta$ ), а также различных Иг, среди которых обращает на себя внимание повышение уровня секреторного ИгА.

ОМ-85 позволяет модулировать иммунный ответ. Так, раскрыт механизм действия ОМ-85 как модулятора мукосального иммунного ответа за счет ограничения избыточной воспалительной реакции с одновременным потенцированием врожденного иммунитета [90], что позволяет обеспечивать контроль над начальной фазой развития инфекции.

Терапевтические эффекты ОМ-85 доказаны как при острых респираторных заболеваниях, так и при обострении хронических заболеваний дыхательной системы (АР, БА, ХОЗЛ и т.д.) на разных стадиях инфекционного процесса.

Клинически и фармакоэкономически обоснованным является использование ОМ-85 (препарат Бронхо-мунал®) в профилактике повторных острых респираторных инфекций и предотвращении инфекционных обострений хронических заболеваний дыхательной системы.

### Литература

1. Kiyono H., Fukuyama S. NALT – versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol. 2004 Sep;4(9):699-710.
2. Kunisawa J., Fukuyama S., Kiyono H. Mucosa-associated lymphoid tissues in the aerodigestive tract: their shared and divergent traits and their importance to the orchestration of the mucosal immune system. Curr Mol Med. 2005 Sep;5(6):557-572.
3. Randall T.D. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) structure and function. 2010;107:187-241.
4. Sminia T., van der Brugge-Gamelkoorn G.J., Jeurissen S.H. Structure and function of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). Crit Rev Immunol. 1989;9(2):119-50.
5. Pabst R., Tschernig T. Perivascular capillaries in the lung: an important but neglected vascular bed in immune reactions? J Allergy Clin Immunol. 2002 Aug;110(2):209-14.
- ... 90. Dang A.T. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- $\beta$  production and inflammasome activity // Scientific reports. – 2017. – Т. 7. – P. 438-444.

Полный список литературы находится в редакции. 4-62-БРМ-ОТС-0919. Информация для специалистов сферы охраны здоровья.

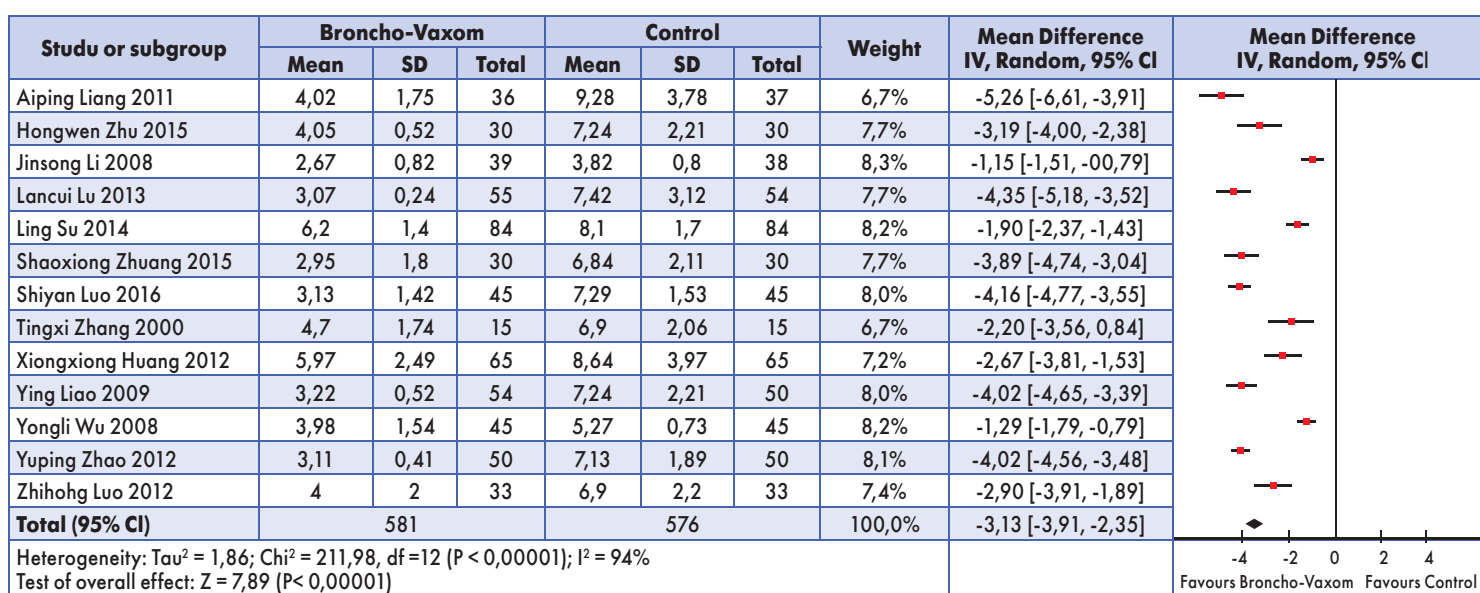


Рис. 3. Длительность течения инфекций в основной и контрольной группах

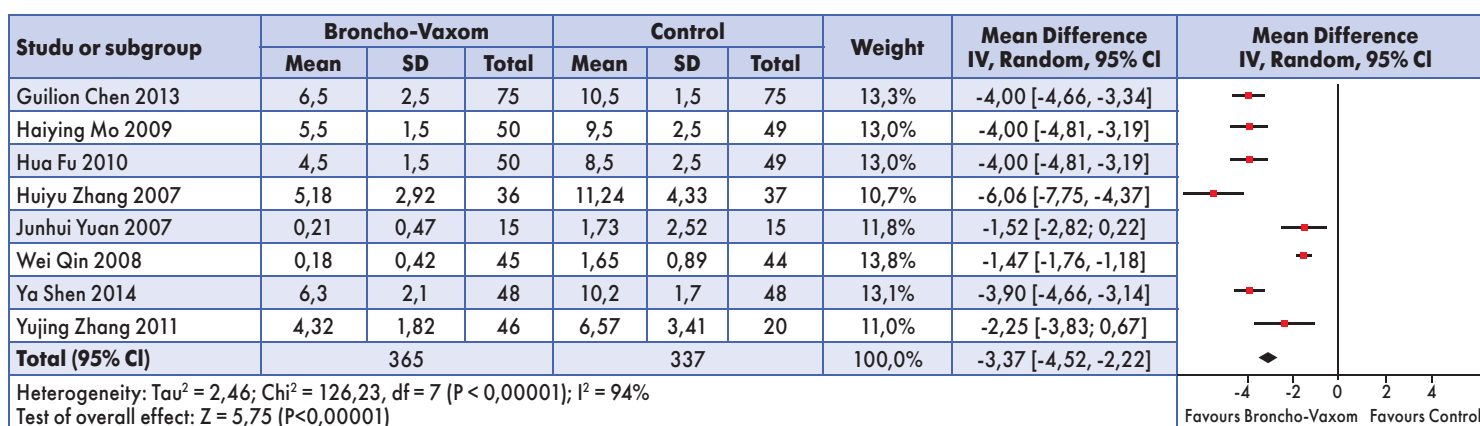


Рис. 4. Длительность визита в основной и контрольной группах

## Системне лікування антибіотиками дітей із риносинуситом

Продовження. Початок на стор. 27.

Ретроспективний аналіз клінічних результатів у дітей із внутрішньочерепними ускладненнями РС, проведений групою Schupper і співавт., показав рецидиви абсцесів приблизно у 37% хворих, які отримували ванкоміцин, меропенем або цефтриаксон у поєднанні з хірургічним втручанням.

### Обговорення

Сьогодні системна АБТ при дитячому ГРС здійснюється згідно з рекомендаціями Американського товариства з інфекційних захворювань (2012) і Американської академії педіатрії (2013). У першому випадку амоксицилін-клавуланат (а не тільки амоксицилін) запропонований в якості емпіричної АБТ (у дозі 90 мг/кг/добу в 2 прийоми в дітей із тяжким захворюванням або ризиком персистенції пеніцилін резистентного *S. pneumoniae*) протягом 10–14 днів. Академія педіатрії, у свою чергу, також рекомендує амоксицилін в якості першої лінії терапії, але протягом 10–28 днів.

Однак зовсім недавно група Wald і співавт. запропонувала альтернативну схему лікування. Амоксицилін-клавуланат рекомендується в якості першої лінії терапії в дітей із ГРС у дозі 45 мг/кг/добу в 2 прийоми. Такий підхід став наслідком багаторічного спостереження. Як виявилось, поява пневмококової вакцини знизила швидкість колонізації носоглотки вакцинними штамми *Streptococcus pneumoniae*. Попри появу нових серотипів, поширеність резистентного до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* низька, тому використання високих доз амоксициліну не є обов'язковим. З іншого боку, збільшення частки *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis* (здатних продукувати бета-лактамазу) серед збудників РС потребує комбінації амоксициліну з клавулановою кислотою.

У 2014 р. робоча група оториноларингологів склала консенсус із діагностичного й терапевтичного лікування ХРС. Учені дійшли висновку, що 20-денний курс АБТ має переваги перед 10-денним, а вибір препарату відповідно до результатів культурального дослідження може поліпшити клінічні показники в пацієнтів, які не відповідають на емпіричне лікування.

В огляді 2017 р. щодо ролі АБТ у лікуванні ХРС у дітей були виділені три альтернативних пероральних режими прийому препаратів, ефективних проти полімікробних інфекцій, можливо, пов'язаних із бета-лактамаз-продукованими аеробними і анаеробними патогенами.

1. Перша лінія терапії – амоксицилін-клавуланат у дозі 45 мг/кг/добу, розподілений на 2 прийоми. Дозування 90 мг/кг/добу може бути використано в дітей:

- із регіонів із високим ендемічним рівнем поширення *Streptococcus pneumoniae*, не чутливого до пеніциліну;
- із тяжкою інфекцією;
- у віці до 2 років із порушеннями імунної відповіді, які відвідують дитячий садок;
- які були госпіталізовані або отримували АБ останні кілька місяців.

2. Кліндаміцин у дозі 20–40 мг/кг/добу, розподілений на кілька прийомів кожні 6–8 год, у дітей із алергією на пеніцилін.

3. Метронідазол у дозі 30–50 мг/кг/добу, розподілений на 3 прийоми при рефрактерних випадках у поєднанні з додатковим препаратом, активним проти аеробних і факультативних бактерій (цефуросиму аксетил, цефдінір, цефподоксиму проксетил, азитроміцин, кларитроміцин, триметоприм-сульфаметоксазол).

Наш огляд демонструє відсутність об'єктивних даних щодо ефективної АБТ риносинуситу в дітей за останні 10 років. За цей період не було проведено РКД хорошої якості для оцінки ефективності антимікробної терапії

в дітей із ХРС і уГРС. Було опубліковано всього 2 РКД щодо ГРС, в яких оцінювали ефективність комбінації амоксициліну з клавулановою кислотою або без неї з отриманням суперечливих результатів – від високої ефективності до відсутності достовірної різниці між основною та контрольною групами.

Крім цього, незважаючи на знання про участь бактеріальних плівок у патогенезі РС і їх можливий вплив на ефективність традиційних схем АБТ, жодне з розглянутих досліджень не включило в діагностичний алгоритм виявлення біоплівки. Відповідно, рекомендується їх діагностика в пацієнтів із ХРС і РРС за допомогою електронної мікроскопії. Матеріал для дослідження – біопатат слизових оболонок, отриманий у пацієнтів – кандидатів на аденектомію або під час ендоскопічної операції. До того ж необхідно проведення клінічних досліджень оцінки ефективності різних протоколів лікування в пацієнтів із ХРС або РРС, асоційованих із бактеріальними плівками.

### Висновки

На сьогодні рекомендації з антибактеріальної терапії РС у дітей базуються на результатах досліджень, опублікованих до 2013 року, які втрачають свою актуальність через намічені зміни бактеріальної етіології після впровадження вакцинації проти пневмококової інфекції, а також відсутність спеціалізованих мікробіологічних наукових робіт, де б оцінювалася роль нових патогенів та їхньої резистентності.

За останні роки здійснено дуже мало досліджень ефективності АБТ у дітей із ГРС, ХРС і уГРС. За попередні 10 років опубліковано всього 3 РКД із суперечливими результатами.

Отже, наявна гостра необхідність у проведенні контрольованих досліджень з оцінки клінічної переваги рутинної системної АБТ у різних категорій пацієнтів, а також для порівняння ефективності окремих груп АБ і тривалості терапевтичних схем.

S. Torretta et al. Review of Systemic Antibiotic Treatments in Children with Rhinosinusitis // J Clin Med. 2019 Aug; 8(8): 1162.

Реферативний переклад з англ. Ірини Чумак



# Здоров'я України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

повна версія всіх номерів медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

# Левофлоксацин у терапії загострення хронічного обструктивного захворювання легень

**Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – дуже поширена хвороба, яка характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням прохідності дихальних шляхів (ДШ) через патологічні зміни в них та/або альвеолах, спричинені впливом шкідливих часток і газів (Глобальна стратегія з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ, GOLD). В Україні й світі ХОЗЛ є однією з основних причин смертності. Часті загострення ХОЗЛ призводять до більш швидкого прогресування хвороби, зниження якості життя хворих. Серед осіб у віці старше 40 років на цю патологію страждає понад 20%.**

Передусім діагноз ХОЗЛ необхідно підтвердити за допомогою спірометрії. Якщо після застосування бронходилататора відношення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) становить <0,70 – наявне постійне обмеження повітряного потоку.

**Фактори ризику розвитку ХОЗЛ (GOLD):**

- куріння – сигарет, трубок, сигар, кальяну, інші види куріння тютюну, поширені в багатьох країнах, а також пасивне куріння;
- забруднене повітря приміщень – фактор ризику, який в основному впливає на жінок, переважно в країнах із невисоким рівнем соціально-економічного розвитку, унаслідок спалювання біопалива, що використовується для приготування їжі та опалювання житла;
- органічний і неорганічний промисловий пил, хімічні речовини та пари – недооцінені фактори ризику розвитку захворювання;
- забруднене атмосферне повітря – збільшує загальне навантаження на легені через інгаляційні частинки, хоча, вочевидь, чинить порівняно невеликий вплив на розвиток захворювання;
- генетичні чинники, наприклад тяжкий спадковий дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину;
- вік і стать пацієнта – старіння та жіноча стать збільшують ризик виникнення хвороби;
- ріст і розвиток легень – будь-який фактор, який впливає на формування легень під час вагітності та в дитинстві (мала маса тіла при народженні, респіраторні інфекції тощо), здатні збільшити ризик розвитку захворювання;
- низький соціально-економічний статус;
- бронхіальна астма (БА) та гіперреактивність ДШ (БА може бути фактором ризику формування обмеження повітряного потоку та ХОЗЛ);
- хронічний бронхіт (може збільшувати частоту загострень та їхню тяжкість);
- інфекції (їх наявність в анамнезі тяжких інфекцій ДШ у дитинстві асоціюється зі зниженням функції легень і посиленням респіраторних симптомів у дорослому віці).

Перебіг ХОЗЛ характеризується загостреннями, які ведуть до погіршення показників функції дихання, газообміну, прискорення перебігу патології, зниження якості життя, збільшення економічних витрат. Тяжке загострення ХОЗЛ може призвести до летального вислід.

Ризик його виникнення корелює з кількістю перенесених загострень.

Загострення ХОЗЛ – гостра подія, що характеризується погіршенням респіраторних симптомів, які виходять за межі їхніх звичайних коливань (GOLD).

Причинами загострення патології є бактеріальні та вірусні інфекції, атмосферні полутанти. Інфекційні чинники зумовлюють до 80% усіх випадків загострення ХОЗЛ. Серед бактеріальних чинників, які є провідними, треба зазначити *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Загострення ХОЗЛ вірусного походження найчастіше спричинені риновірусами, вірусами грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом. Загостренням патології притаманна осінньо-зимова сезонність.

## Класифікація ступеня тяжкості загострення ХОЗЛ

*Легкий:*

- відсутня дихальна недостатність;
- частота дихальних рухів – 20-30 за хвилину;
- гіпоксемія коригується киснем через маску (FiO<sub>2</sub> 28-35%);
- лікування – бронходилататори короткотривалої дії.

*Середньої тяжкості:*

- гостра дихальна недостатність;
- частота дихальних рухів – понад 30 за хвилину;
- участь в акті дихання допоміжної дихальної мускулатури внаслідок недостатності функції основної мускулатури;
- гіпоксемія коригується киснем через маску (FiO<sub>2</sub> 25-30%);
- підвищення PaCO<sub>2</sub>, 50-60 мм рт. ст.;
- лікування – бронходилататори короткотривалої дії, антибактеріальні засоби та/або глюкокортикостероїди.

*Тяжкий:*

- дихальна недостатність, що загрожує життю;
- частота дихальних рухів – понад 30 за хвилину;
- участь в акті дихання допоміжної дихальної мускулатури;
- зміни в психіці;
- гіпоксемія, що не коригується киснем через маску (або необхідне досягнення FiO<sub>2</sub> >40%);
- підвищення PaCO<sub>2</sub> >60 мм рт. ст.;
- ацидоз (pH ≤7,25);
- лікування виключно в умовах стаціонару.

*Провідні ознаки клінічної картини загострення хвороби (Antonisen):*

- посилення задишки;
- наявність гнійного харкотиння;

- збільшення об'єму харкотиння.

У разі загострення хвороби режим терапії змінюється. Так, загострення легкого ступеня потребує збільшення терапії короткодійними бронходилататорами. Якщо загострення середньої тяжкості, окрім збільшення терапії короткодійними препаратами розглядають доцільність призначення антибіотикотерапії (АБТ) та/або глюкокортикостероїдів.

Тяжке загострення потребує надання невідкладної допомоги та ушпиталення хворого до стаціонарного відділення.

**Прийняття рішення про необхідність госпіталізації базується на таких факторах:**

- наявність тяжких симптомів, таких як раптове посилення задишки в спокої, висока частота дихальних рухів, зниження сатурації, сонливість, сплутаність свідомості;
- гостра дихальна недостатність;
- поява нових клінічних ознак (ціаноз, периферійні набряки);
- відсутність відповіді на початкову терапію загострення;
- наявність тяжкої супутньої патології (серцева недостатність, порушення ритму серця тощо);
- неможливість надання адекватної допомоги в домашніх умовах.

Основою лікування тяжких і середнього ступеня тяжкості загострень ХОЗЛ є антибактеріальні препарати. **Застосування АБТ рекомендовано в таких випадках:**

- наявність трьох кардинальних ознак: посилення задишки, збільшення об'єму харкотиння, гнійне харкотиння;
- наявність двох кардинальних ознак, одна з яких – посилення гнійного характеру харкотиння;
- за потреби інвазивної або неінвазивної вентиляції легень у разі тяжкого загострення;
- при підвищенні С-реактивного протеїну до 10-15 мг/л.

Доведено, що застосування АБТ при загостренні ХОЗЛ ефективно й залежить від тяжкості захворювання (Antonisen N.R. et al.). У дослідженні було включено пацієнтів із характерними ознаками: посилення задишки та гнійного харкотиння, збільшення її об'єму. Ефект від лікування спостерігався у 63% хворих, що отримували антибактеріальний засіб, та в 43% учасників, які приймали плацебо (p<0,05).

В іншій роботі (Roede et al.) було продемонстровано, що застосування АБТ сприяє достовірному збільшенню інтервалу між загостреннями цієї патології (189 проти 258 днів; p<0,01).

Початкова АБТ загострення ХОЗЛ призначається емпірично і за дотримання



С.В. Зайков

таких умов: лікарський засіб має проявляти активність щодо основних збудників; легко проникати в тканини бронхів; мати добру переносимість, а також вигідне співвідношення ціни й ефективності.

Одним із таких антибактеріальних препаратів, рекомендованих для застосування при загостренні ХОЗЛ, є левофлоксацин – представник групи фторхінолонів. Респіраторним фторхінолонам властиві здатність накопичуватися у великій концентрації в слизовій оболонці бронхів і харкотинні та висока біодоступність. Тривалий період напіввиведення препаратів робить можливим їх прийом 1 раз на добу, що підвищує прихильність хворого до лікування.

Дія левофлоксацину зумовлена пригніченням бактеріального ферменту ДНК-гірази, що призводить до блокування поділу бактерій. До спектру антибактеріальної активності препарату входять грамположитивні та грамнегативні бактерії: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma spp.*, *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci* (групи C і G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Peptostreptococcus*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Ефективність лікування левофлоксацином загострень ХОЗЛ підтверджується результатами клінічних досліджень. Так, за даними А.В. Астафьева та співавт. (2013), у разі призначення левофлоксацину в дозі 750 мг 1 раз на добу впродовж лише 5 днів спостерігалось значуще зменшення вираженості клінічних проявів захворювання та періоду тимчасової непрацездатності пацієнтів проти тих учасників, яким призначалася комбінація амоксициліну/клавуланату в дозі 875/125 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів. І.І. Siempos та співавт. (2007) довели, що, як порівняти з фторхінолонами, при застосуванні амоксициліну/клавуланату зазначається достовірно більша кількість побічних ефектів (ВШ 1,36; 95% ДІ 1,01-1,85).

Іще в одному рандомізованому багаточисельному дослідженні (Yoon H.I. et al., 2013) порівнювалась ефективність застосування левофлоксацину з цефуроксиму аксетилом. Залежно від ступеня тяжкості загострення левофлоксацин призначався по 500 мг 1 або 2 рази на добу, а цефуроксиму аксетил – по 250 або 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. Автори дійшли висновку, що обидва препарати зіставні за профілем безпеки та клінічною ефективністю в лікуванні пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ.

За даними метааналізу I.I. Siemros та співавт., застосування фторхінолонів у разі загострення ХОЗЛ виявилось достовірно ефективнішим проти макролідів (ВШ 0,47; 95% ДІ 0,31-0,69).

У дослідженні A. Ruiz-Gonzalez та співавт. у 116 хворих, госпіталізованих із загостренням ХОЗЛ, порівнювали довготривалі ефекти терапії левофлоксацином у дозі 500 мг на добу впродовж 10 діб та терапії іншими антибактеріальними засобами (амоксцилін/клавуланат, цефуроксим, кларитроміцин). Групи не відрізнялися за частотою летальних вислідів, кількістю повторних загострень, функціональними показниками, якістю життя та тривалістю періоду без загострень, однак було доведено, що потреба в стаціонарному лікуванні в групі терапії левофлоксацином була достовірно меншою (33,6 проти 65,8% відповідно;  $p=0,02$ ) і сприяла зменшенню кількості госпіталізацій.

За даними А.Г. Чучаліна та співавт. (2008), на тлі лікування левофлоксацином у пацієнтів, госпіталізованих у пульмонологічне відділення з приводу загострення ХОЗЛ, спостерігалася позитивна динаміка з боку клінічних проявів хвороби (зменшення кашлю, продукції харкотиння, задишки) та функціональних показників (підвищення ОФВ<sub>1</sub>, життєвої ємності легень та ФЖЕЛ).

Цікавим є механізм протизапальної та імуномодуючої дії левофлоксацину, спрямованої на знищення збудників із мінімальним вивільненням різних компонентів бактеріальних клітин.

Так, містке вивільнення ліпополісахариду – ендотоксину зі здатністю стимулювати утворення прозапальних цитокінів із загинлих бактерій – може призвести до розвитку серйозних ускладнень, аж до септичного шоку. Крім того, деякі компоненти клітинної стінки грампозитивних бактерій, наприклад тейхоева та ліпотейхоева кислоти, також індукують утворення прозапальних цитокінів. При цьому застосування антибіотиків пеніцилінового ряду та цефалоспоринових веде до великої дезінтеграції та розриву клітинної стінки бактерій, призводячи

до вивільнення зазначених кислот або ліпополісахариду.

Унікальний механізм дії левофлоксацину, пов'язаний із порушенням синтезу ДНК у мікробній клітині, сприяє значно меншому вивільненню ендотоксинів, ніж після застосування інших антибіотиків. У свою чергу, виражене інгібування утворення прозапальних цитокінів внаслідок порушення вивільнення тейхоевої та ліпотейхоевої кислот або ліпополісахариду позначається на тривалості збереження симптомів захворювання та прогнозі (Мамчур В.І., 2017).

Крім лікування ХОЗЛ левофлоксацин успішно застосовується в терапії нозокоміальної та негоспітальної пневмонії, гострого бактеріального синуситу, інфекцій шкіри і м'яких тканин, запалення передміхурової залози, інфекцій сечовидного тракту. Схеми призначення препарату наведені в таблиці.

На вітчизняному фармацевтичному ринку одним із доступних препаратів левофлоксацину є Тайгерон, який випускається у формі таблеток по 500 та 750 мг. Залежно від тяжкості загострення левофлоксацин застосовується в дозі 500-750 мг 1 раз на добу впродовж 7-10 днів.

**Отже, левофлоксацин може бути рекомендований як ефективний антибактеріальний засіб у лікуванні загострень ХОЗЛ в амбулаторних та стаціонарних умовах.**

Список літератури знаходиться в редакції.



Таблиця. Дозування левофлоксацину в пацієнтів із нормальною функцією нирок

Показання	Добова доза, мг	Тривалість лікування, дні
Нозокоміальна пневмонія	750	7-14
Негоспітальна пневмонія	500	7-14
	750	5
Гострий бактеріальний синусит	750	5
	500	10-14
Загострення хронічного бронхіту	500	7
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	750	7-14
Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	500	7-10
Хронічний бактеріальний простатит	500	28
Ускладнені інфекції сечовидного тракту, у тому числі гострий пієлонефрит	750	5
	250	10
Неускладнені інфекції сечовидного тракту, у тому числі гострий пієлонефрит	250	3



# ТАЙГЕРОН®

(левофлоксацин)

таблетки 500 мг, 750 мг

## Тайгерон – сильний як тигр!



Виробник:  
«Кусум Хелтхкер Пвт Лтд»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:  
ТОВ «Гледфарм ЛТД»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ТАЙГЕРОН® Р.П. МОЗ України № UA/9539/02/01, № UA/9539/02/02. Склад. 1 таблетка містить левофлоксацину гемігідрат у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг або 750 мг. Допоміжні речовини: повідон К29/32, целюлоза мікрокристалічна, крошпівдон, магнію стеарат, кренино діоксид колоїдний безводний, покриття Opadry 03B84681 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколі, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172). Лікарська форма. Таблетки. Назва і місцезнаходження виробника. КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП-289 (А), РІКО Індустріал ареа, Чопанкі, Бхівалді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТС J01M A12. Показання для застосування. Гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовидного тракту (у тому числі пієлонефрити), хронічний бактеріальний простатит, інфекції шкіри і м'яких тканин. Протипоказання. Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів. Епілепсія, побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. Побічні ефекти. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, тремор. З боку органів слуху та рівноваги: вертиго, шум у вухах. З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: задишка (диспное), бронхоспазм. З боку травного тракту: відсутність апетиту, діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсія, розлади травлення, здуття живота, запор. Генотоксичні розлади: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП), підвищення білірубину. З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, кропив'янка. З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, м'язи. З боку нирок та сечовидної системи: підвищені показники креатиніну в сироватці крові. Фармакологічні властивості. Левофлоксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів. При пероральному прийомі швидко та майже цілком всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100%. Після перорального введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 години). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85% введеної дози). Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

**Потужний та швидкий антибактеріальний ефект**

Javed Sheikh, Tiffany Jean, США

# Алергічний риніт: ефективне лікування відповідно до сучасних рекомендацій

**Алергічний риніт (АР) – це IgE-опосередковане запалення слизової оболонки носа у відповідь на вплив різних, найчастіше респіраторних, алергенів. Основні характерні симптоми: закладеність носа та утруднення носового дихання, свербіж і печіння, чхання, ринорея. Усі ці симптоми носять оборотний характер і повністю зникають після усунення провокуючого фактора або застосування ефективної фармакотерапії. АР не вважається захворюванням, що загрожує життю (якщо не супроводжується бронхіальною астмою (БА), анафілаксією або тяжкими ускладненнями), але для суспільства він є неабияким соціально-економічним тягарем, якщо зважити зниження якості життя і працездатності пацієнтів, а також високу вартість лікування.**

Крім основних класичних симптомів хворі можуть скаржитися на широкий спектр інших проявів АР, як-от: загальне нездужання, сонливість, головний біль, слезотеча, вушні болі, зниження працездатності, запаморочення та ін. Усе перераховане може бути як проявом основного захворювання, так і його ускладнень (гострий і хронічний синусити, отит, обструктивне апное сну, поліпи порожнини носа). Навпаки, частина пацієнтів зазначає тільки 1-2 прояви риніту при його легкому перебігу, наприклад закладеність носа. При односторонньому скруті дихання можна підозрювати наявність поліпів або інших анатомічних змін, що виникли на тлі АР або самостійно.

## Епідеміологія

У світі поширеність алергічних патологій продовжує неухильно зростати. Сьогодні на АР страждають від 10 до 30% дорослої і приблизно 40% дитячої популяції. Захворювання вражає представників усіх рас, але поширеність може варіювати серед різних популяцій і культур, що, швидше за все, асоційоване з генетичними, а також географічними та екологічними факторами (велика залученість населення теплих кліматичних зон). Найчастіше АР дебютує в дитячому або юнацькому віці (80% випадків – до 20 років), хлопчики хворіють частіше, але до 30-40 років різниця в частоті між чоловіками і жінками нівелюється. Найнижча частота АР із найменш вираженою симптоматикою спостерігається у літніх пацієнтів.

## Класифікація

Згідно з програмою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) АР за своїм перебігом класифікується як:

- інтермітуючий – <4 днів на тиждень або <4 тиж на рік;
  - персистуючий – >4 днів на тиждень і >4 тиж на рік.
- За тяжкістю симптомів АР буває:
- легкий – коли якість життя не змінюється;

- помірний або тяжкий – за наявності хоча б одного з таких ознак: порушення сну; труднощі в повсякденній діяльності або спортивній активності; зниження когнітивних здібностей або працездатності; тяжкі симптоми.

## Етіологія

Причини розвитку АР численні, а етіологія захворювання може бути різною залежно від варіанту перебігу захворювання (багаторічний, спорадичний, епізодичний). Хворі, чутливі до множинних алергенів, можуть страждати від багаторічного персистуючого риніту із сезонними загостреннями. У більшості випадків захворювання розвивається на тлі впливу респіраторних алергенів, проте в деяких ситуаціях АР може бути проявом харчової алергії в дітей. Але ізольовано назальні симптоми за відсутності шлунково-кишкових або шкірних проявів спостерігаються вкрай рідко. Ринорея у відповідь на прийом їжі найчастіше має вазомоторний, а не алергічний характер. Сезонний АР зазвичай розвивається внаслідок впливу пилку рослин і цвілі.

## Етіологічні чинники

- Пилок рослин. Сезонність залежить від географічного положення та клімату. Найбільш висока активність – навесні, у період цвітіння і запилення більшості рослин (береза, дуб, клен, кедр, плодові дерева тощо). У деяких трав і бур'янів (амброзія, будяк, шавлія та інші) характерний період кінець літа – початок осені. У регіонах із теплим кліматом можливе цілорічне цвітіння, що супроводжується стійким перебігом АР.
- Пліснява. Наприклад, гриби *Alternaria* і *Cladosporium*, які поширені в сухих і вітряних регіонах, у зимовий період (коли лежить сніг) спостерігаються вкрай рідко. Їх розсіювання досягає максимуму в сухі сонячні дні. Інші представники цвілевих грибів (*Aspergillus* і *Penicillium*) не мають чіткої сезонності, і їх можна виявити як на відкритому повітрі, так і в приміщенні, особливо при високій вологості.
- Кліщі домашнього пилу.

- Шерсть та екскременти домашніх тварин. Найчастіше – кішок і собак, але також поширені алергічні реакції й на інших представників фауни, якщо вони знаходяться поряд із людиною в одному приміщенні.
- Гризуни.
- Таргани. Найчастіше стають причиною розвитку БА, але також призводять до багаторічного персистуючого АР у заражених оселях.
- Професійні алергени: деревний пил, латекс, ангідриди, шерсть тварин, лікарські препарати тощо.

## Діагностика

**Ретельний збір алергологічного анамнезу** може допомогти у виявленні тригера АР. Необхідно уточнити вираженість симптомів, їх тривалість і сезонність. Можливо, пацієнт сам зможе позначити потенційні алергени. Дуже важливо виділити й диференціювати дратівливі чинники. Вони є основою розвитку вазомоторного, а не алергічного риніту. Тактика ведення таких пацієнтів буде різнитися. Сімейний і лікарський анамнез також можуть допомогти у встановленні діагнозу, оскільки АР багато в чому генетично детермінований, а позитивна відповідь на антигістамінні препарати (АГП) дає підстави підозрювати наявність АР.

**Коморбідні захворювання** потребують більш пильної уваги, оскільки в пацієнтів з АР нерідко спостерігаються супутня БА та/або атопічний дерматит. Найбільш поширені ускладнення цього захворювання: синусити, отит, порушення сну й обструктивного апное сну, піднебінні анормалії, поліпи в порожнині носа. Крім цього, виявлена кореляція АР із синдромом дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ). За результатами популяційного дослідження «випадок-контроль», в якому взяли участь більш як 23 тис дітей, було показано, що СДУГ достовірно частіше розвивається в пацієнтів з АР і алергічним кон'юнктивітом (Tsai J.D. et al., 2013).

**Фізикальне обстеження.** Звертає на себе увагу «алергічне сьайво» (темні кола навколо очей, пов'язані з вазодилатацією або закладеністю носа), горизонтальна носова складка на переніссі (через постійне тертя кінчика носа долонею вгору, так званий алергічний салют).

## Диференціальна діагностика

Проводиться з такими варіантами ринітів: вазомоторний або неалергічний, смаковий, медикаментозний (протипротозойні, антигіпертензивні препарати), гормональний, анатомічний (дефекти перегородки, поліпи, пухлини), гранульоматозний. А також із циліарною дискінезією та синуситами.



**Супрастин®**  
хлоропірамін

**ПОЛЕГШУЄ СИМПТОМИ АЛЕРГІЇ**

максимум терапевтичного ефекту  
в межах першої години після прийому  
виражена протисвербіжна дія

**Дітям від 1 місяця\***

\*Розчин для ін'єкцій. Діюча речовина — хлоропірамін. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A C03. Супрастин таблетки Р.П. № UA/9251/01/01, Супрастин ампули Р.П. № UA/0322/01/01. Умови відпуску: ампули — за рецептом, таблетки — без рецепта. Показання: алергічні захворювання (алергічний риніт, кропив'янка, дерматит, харчова, інсектна алергія, алергія на ліки); у складі комплексної терапії системних анафілактичних реакцій та ангіоневротичного набряку. Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, біль та дискомфорт в епігастральній ділянці, сухість у роті, фоточутливість та ін. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Виробник. Фармацевтичний завод Егіс. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

**EGIS**

Збір анамнезу та об'єктивне фізикальне обстеження здебільшого є достатніми для встановлення діагнозу й вибору раціональної терапії, але в деяких ситуаціях можуть знадобитися додаткові дослідження.

#### Лабораторні та інструментальні дослідження

• Кожне алергічне тестування: апікаційні і прикести. Внутрішньошкірне тестування приблизно в тисячу разів є більш інформативним проти апікаційних, але його мають виконувати тільки дуже кваліфіковані фахівці. Обмеженням дослідження є можливість вибору лише невеликої кількості найбільш ймовірних алергенів. Рівень хибно-позитивних результатів при шкірному тестуванні часто виявляється високим.

• Визначення рівня загального сироваткового імуноглобуліну E (IgE). Має вкрай низьку чутливість і специфічність, оскільки високий рівень IgE не виявляється у 50% пацієнтів з АР і, навпаки, визначається у 20% людей в загальній популяції без ознак алергії.

• Передня риноскопія та ендоскопія носа дають можливість оцінити стан слизової, характер виділень, наявність поліпів. Для АР характерна набрякла й синюшна слизова (іноді гіпермована) з рідкими водянистими виділеннями. При розвитку синуситу на тлі АР носові виділення набувають більш густої в'язкої консистенції, втрачаючи прозорість.

• Рентгенологічне дослідження проводиться для оцінки можливих структурних змін або виявлення ускладнень (синусит, гіпертрофія аденоїдів).

• Комп'ютерна томографія (КТ) носа і придаткових пазух. Є більш точним дослідженням при хронічному синуситі в порівнянні зі звичайною рентгенографією. Дає можливість виявити поліпи, набряк, аномалії перегородки або кісткові аномалії.

• Магнітно-резонансна томографія. Менш інформативна в діагностиці синуситу в порівнянні з КТ, але більш надійна для виявлення злоякісних новоутворень верхніх дихальних шляхів.

• Цитологічне дослідження мазка з порожнини носа. Підвищений рівень еозинофілів може свідчити на користь АР, але цей показник виявляють і при вазомоторному риніті, тому з огляду на низьку чутливість та специфічність метод не може бути використаний як самостійний.

• Назальна провокація алергенами (інокуляція алергену в слизову оболонку носа з подальшою оцінкою симптомів) виконується тільки в рамках наукових досліджень. Дехто з авторів вважає цей метод стандартом діагностики АР, проте він не застосовується в рутинній практиці.

#### Лікування

Основні напрями лікування – це запобігання контакту з алергеном, фармакотерапія та імунотерапія.

Заходи з контролю довкілля можуть бути ефективними, коли відомий конкретний тригер. В інших випадках уникнути контакту дуже складно, особливо за умови сезонного АР на пилок рослин. Але рекомендується дотримуватися певних правил, які можуть знизити вираженість симптомів АР. А саме:

• Обмежити час перебування на вулиці в період цвітіння, особливо в сухі сонячні та вітряні дні.

• Щільно закривати вікна й двері будинку, в автомобілі їздити із закритими вікнами (за необхідності – з кондиціонером у режимі рециркуляції).

• Приймати душ після перебування на вулиці для ретельного видалення пилку зі шкіри й волос.

• При алергії на пилових кліщів треба надягати на матраци та подушки щільні чохла, прати постільну білизну при високих температурах, використовувати вакуумну чистку килимів або, краще за все, видалити килимове покриття.

• Для обмеження впливу професійних алергенів рекомендується застосування масок або респіраторів.

• Необхідно також уникати впливу неспецифічних тригерів (гострі запахи, дим, різкі перепади температури тощо), які здатні посилити симптоматику АР.

#### Алерген-специфічна імунотерапія

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) покликана знизити чутливість організму до конкретних алергенів шляхом їх багаторазового введення, починаючи з малих доз. Результати численних клінічних досліджень показали високу ефективність зазначеного методу, що досягає 80-90%. Проте АСІТ має цілу низку обмежень з широкого використання. Зокрема, тривалість терапії – це місяці і навіть роки, що, безумовно, негативно впливає на комплаєнс пацієнтів. Доступність методу також не є широкою, натомість собівартість – доволі висока. АСІТ зазвичай поєднується з фармакотерапією та заходами з контролю довкілля. Імунотерапію проводять тільки особам, які пройшли відповідну підготовку, та за умови можливості надання екстреної медичної допомоги в разі розвитку побічних ефектів.

Сьогодні все частіше застосовується не ін'єкційна, а сублінгвальна АСІТ. Відмінності щодо ефективності та безпеки цих двох методів терапії вимагають подальшого вивчення, але комплаєнс сублінгвальної АСІТ вище завдяки відсутності необхідності щотижневого відвідування клініки для введення ін'єкції. Першу дозу препарату хворий має прийняти під контролем лікаря в медичній установі з можливістю надання невідкладної допомоги в разі розвитку небезпечних для життя алергічних реакцій. Надалі пацієнт самостійно приймає лікарський засіб після інформування про можливий розвиток алергічної реакції і необхідності аутоін'єкції адреналіну в цьому випадку.

#### Хірургічне лікування

Показано за умови наявності супутніх захворювань або ускладнень АР: хронічний синусит, викривлення носової перегородки, поліпи, анатомічні аномалії.

Підслизова вазотомія гіпертрофованих нижніх носових раковин добре себе зарекомендувала при постійному АР, резистентному до інтраназальних стероїдів та АГП. Ця методика набагато ефективніше усуває закладеність носа порівняно з інтраназальними стероїдами навіть через 12 міс після операції, проте вона забезпечує лише тимчасовий ефект (у типових випадках – до 5 років).

#### Фармакотерапія

Згідно з рекомендаціями професійних медичних співтовариств JTFPP (Joint Task Force on Practice Parameters) і AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation) першою лінією терапії АР є пероральні АГП та інтраназальні кортикостероїди. У більшості випадків пацієнти з АР добре чи задовільно відповідають на стандартну фармакотерапію. У разі інтермітуючого АР більш виправданим є застосування пероральних АГП, а для пацієнтів із персистуючим перебігом захворювання в якості базисного лікування може бути рекомендований інтраназальний кортикостероїд у комбінації з АГП або АГП як монотерапія тривалими курсами. Кращим є застосування високоселективних АГП 2-го покоління (наприклад, левоцетиризину) для уникнення розвитку клінічно значущого седативного ефекту.

#### АГП

Препарати цієї групи конкурентно зв'язують гістамінові рецептори 1 типу ( $H_1$ ) у кровоносних судинах, шлунково-кишковому тракті та дихальних шляхах, пригнічуючи фізіологічні ефекти гістаміну, який є головним медіатором алергічного запалення і продукується у великій кількості опасистими клітинами під впливом алергену.

АГП 2-го покоління (АГП-2) характеризуються високою спорідненістю до  $H_1$ -рецепторів, швидким початком дії, високою ефективністю і сприятливим профілем безпеки. Ця група препаратів не блокує інші типи гістамінових рецепторів, що пояснює відсутність у них седативного ефекту та тахіфілаксії при тривалому застосуванні. Крім цього, АГП-2 пригнічують й інші прозапальні цитокіни, тому ефективні як у ранній, так і в пізній фазі алергії, що значно розширює сферу їх застосування і виправдовує їх призначення для тривалої терапії.

Найбільш популярний і вивчений препарат з групи АГП-2 є левоцетиризин – L-енантіомер цетиризину, значно активніший і більш селективний в порівнянні зі своїм попередником. На відміну від інших молекул метаболіти левоцетиризину не проникають всередину клітини, а залишаються на її мембрані, зв'язуючись із гістаміновими рецепторами. Завдяки низькому розподілу забезпечуються висока ефективність препарату, низька токсичність і терапевтична варіабельність, що дає можливість легко прогнозувати його ефекти. Проти інших АГП-2 левоцетиризин має найбільшу афінність і селективність до  $H_1$ -рецепторів. Показаний при сезонному і багаторічному АР.

Чинні рекомендації надають вичерпні відповіді щодо менеджменту АР. Наразі не йдеться про повну виліковність алергічних захворювань, проте управління симптомами завдяки використанню сучасних методів і медикаментів є абсолютною реальністю для абсолютної більшості хворих на АР.

Javed Sheikh, Tiffany Jean. Allergic Rhinitis. Medscape. Dec 26, 2018

Переклад з англ. Ірини Чумак



# Алерзин

левоцетиризин



**Алерзин**  
Alerzin®  
Левोцетиризин  
(Levocetirizine)  
5 мг/мл  
Краплі оральні, розчин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ\*



**Алерзин**  
Alerzin®  
Левоцетиризин (Levocetirizine)  
5 мг  
7 таблеток, вкриті  
14 таблеток, вкриті оболонкою

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

<b>Діти 2–6 років:</b>	1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу
<b>Дорослі та діти старші 6 років:</b>	5 мг або 20 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу

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



## Рекомендації

# Європейського респіраторного товариства (ERS) з ведення затяжного бактеріального бронхіту в дітей



**Висновок ERS із проблеми затяжного бактеріального бронхіту (ЗББ) у дітей був сформульований цільовою групою експертів-клініцистів з Європи і Австралії. Результати систематичних оглядів, метааналізів та узагальнених даних окремих клінічних досліджень стали підґрунтям для прийняття відповідного консенсусу. У висновку представлені сучасні положення з менеджменту ЗББ, включаючи діагностичні критерії, мікробіологічні дані та патобіологію, результати бронхоальвеолярного лаважу й тактики лікування. Крім цього, були визначені напрями, які потребують подальшого вивчення для кращого розуміння механізмів розвитку захворювання й оптимізації лікування.**

### Вступ

Кашель – це найчастіша скарга в пацієнтів, які звертаються за первинною медичною допомогою. У цій великій когорті окрему групу представляють діти з хронічним (>4 тиж) кашлем. За різними даними, з них приблизно 80% зверталися за медичною допомогою  $\geq 5$  разів протягом останніх 12 міс, а 53% – не менше 10 разів за цей же період. Ймовірний діагноз у таких дітей – ЗББ.

ЗББ характеризується ізольованим вологим або продуктивним кашлем без явних причин і добре реагує на 2-тижневу пероральну антибіотикотерапію (АБТ). Хоча точна поширеність цього захворювання невідома, імовірно ЗББ діагностується в 11-41% дітей і є найбільш поширеною причиною хронічного кашлю.

Кілька десятиліть тому ЗББ пов'язували з бронхоектатичною хворобою. Але трохи пізніше за даними бронхоскопії була визначена запальна складова цього захворювання з виділенням гемофільної палички, яка добре реагувала на пероральну АБТ. Тому дехто з авторів запропонував гіпотезу «порочного кола» хронічного запалення і бронхоектазів, що потенційно могло стати пребронхоектатичним станом у деяких дітей.

ЗББ часто помилково діагностується як астма, що призводить до необґрунтованого призначення високих доз інгаляційних кортикостероїдів. Зазначено, що загальні показники здоров'я в дітей із ЗББ схожі з такими при захворюваннях, асоційованих із хронічним кашлем (астма, бронхоектази), але нормалізуються після успішного лікування.

Таким чином, незважаючи на те що клінічні ознаки ЗББ доволі точно описані в літературі, а патофізіологічні особливості вивчені, відсутнє розуміння істинної епідеміології та його соціально-економічного значення через недостатність даних. Саме це й лягло в основу укладення ERS, де були представлені не лише сучасні уявлення клінічного профілю, діагностичні критерії та основи менеджменту таких дітей, а й питання, які потребують подальшого вивчення.

### Ключові питання (включені діти <18 років)

1. Діти з хронічним вологим продуктивним кашлем (>4 тиж), не пов'язаним з основним захворюванням або без жодних явних причин кашлю.

а) Докази наявності ЗББ за даними клінічних досліджень і посібників?

б) Симптоми (включаючи тривалість кашлю) і ознаки, які використовуються для діагностики ЗББ?

2. Діти з хронічним продуктивним кашлем (>4 тиж) без жодних явних причин.

а) Можливі причини?

б) Які діагностичні тести мають бути проведені та коли?

в) Ризик розвитку ускладнень у разі відстроченої діагностики та лікуванні?

3. Які бактерії культивуються з нижніх дихальних шляхів у дітей із хронічним вологим і продуктивним кашлем (>4 тиж), не пов'язаним з основним захворюванням або без будь-яких явних причин?

4. Що іще відомо про мікробіологію дихальних шляхів, крім класичної бактеріології (залученість вірусів, бактеріальні взаємодії)?

5. Що відомо про патобіологію ЗББ у дітей (фактори ризику, механізми розвитку, імунітет, порушення функції дихальних шляхів)?

6. У дітей із хронічним вологим продуктивним кашлем (>4 тиж), не пов'язаним з основним захворюванням або без жодних явних причин.

а) Наскільки ефективні антибіотики (АБ)?

б) Який антибіотик найкращий?

в) Як довго продовжувати АБТ?

г) Вплив дози й тривалості терапії на ризик рецидиву в найближчі 12 міс?

7. У дітей із хронічним вологим продуктивним кашлем (>4 тиж), не пов'язаним з основним захворюванням або без будь-яких явних причин.

а) Роль профілактичного прийому АБ?

б) Ризик розвитку антибіотикорезистентності?

в) Тактика ведення при рецидивах?

Для відповіді на ці питання й формулювання висновку використовувалися гайдлайни [American College of Chest Physicians – ACCP] ACCP's CHEST, окремі публікації, рандомізовані й когортні дослідження. На підставі аналізу представлених даних та після обговорення був прийнятий консенсус.

### Визначення ЗББ

Виділено три діагностичні критерії, обов'язкові для встановлення діагнозу.

1. Наявність хронічного вологого або продуктивного кашлю (>4 тиж).

2. Відсутність симптомів або ознак, що вказують на інші причини подібного кашлю.

3. Купірування кашлю на тлі 2-4-тижневого курсу АБТ.

Чотириохтижневий діагностичний поріг для кашлю вказується практично в усіх національних посібниках за рідкісним винятком. Проте цей критерій може бути змінений, якщо з'являться нові дані проспективних спостережних досліджень, що також зазначено в рекомендаціях ACCP. Пов'язано це з тим, що, за результатами доступних сьогодні проспективних досліджень, тривалість кашлю варіює від 3 тиж до 6 міс, а за даними ретроспективних досліджень – від 10 тиж до 11 місяців.

Відповідь на АБТ у дітей із хронічним кашлем в якості діагностичного критерію ЗББ вказана у всіх національних посібниках і різних дослідженнях. Проте тривалість курсу значно варіює

між дослідженнями: у проспективних – від 10 днів до 2 тиж, у ретроспективних – від 17 днів до 6-8 тижнів. Позитивна відповідь на АБТ при ЗББ підтверджується низкою інших описових досліджень, які, крім цього, вивчали мікробний склад, запальний профіль та імунні реакції при даному захворюванні.

Незважаючи на те що більшість гайдлайнів указує на ЗББ як на основну причину хронічного кашлю, є відмінності у визначеннях щодо клінічних і мікробіологічних даних або відповіді на АБТ, проте характеристика кашлю у всіх довідниках майже не відрізняється.

### Профіль пацієнта

За даними проспективних досліджень, крім кашлю, не виявлялися інші симптоми й ознаки. Лише в окремих випадках батьки повідомляли про наявність хрипів, що не підтверджувалися аускультативно. Ретроспективні дослідження описують наявність хрипів і галасливого дихання. Середній вік пацієнтів із ЗББ становив від 10 міс до 4,8 року, хоча описані випадки і в дітей старше 12 років. У більшості з них були відсутні ознаки системних порушень, риніту або отиту. Велика частка дітей піддавалася дії тютюнового диму (пасивне куріння). Загальне самопочуття, зростання й розвиток відповідали віковій нормі, були відсутні ознаки, що вказують на гнійне запалення дихальних шляхів.

Поширеність ознак атипії при ЗББ не відрізнялася від такої у здорових дітей.

Рентгенологічні та спірометричні дані – у межах норми, лише в деяких випадках зазначалися перибронхіальні зміни. При виявленні в дітей значущих відхилень рекомендується більш розширене обстеження для діагностики інших захворювань дихальної системи.

### Можливі додаткові причини хронічного вологого кашлю в дітей

Іншими причинами хронічного продуктивного кашлю можуть бути: коклюш, туберкульоз, аспіроване чужорідне тіло, бронхоектазія, муковісцидоз, уроджене ураження легень. Однак діагностичний пошук не має обмежуватися цими станами.

За результатами низки досліджень, дітей із хронічним кашлем необхідно додатково обстежити, якщо присутні явні ознаки іншої причини кашлю або відсутня позитивна відповідь на 4-тижневу АБТ. Неefективність АБ при хронічному кашлі з великою часткою ймовірності вказує на наявність бронхоектазів.

### Мікробіологія

За даними мікробіологічного дослідження у дітей із ЗББ найчастіше виявлялися такі мікроорганізми: *Haemophilus influenzae* (28-58% дітей), *Streptococcus*



*pneumoniae* (13–58%) і *Moraxella catarrhalis* (17–59%). Проте повідомляється й про полімікробні асоціації. Частка різних бактерій та їхніх штамів відрізнялися в різних країнах, що пов'язано з наявністю або відсутністю вакцинації від пневмококової інфекції.

Дані вірусологічного дослідження в дітей із хронічним кашлем наведені всього в одному дослідженні, яке вказує на наявність вірусної інфекції у 38% пацієнтів із ЗББ. Найбільш поширена з них – аденовірусна, і найчастіше вона поєднується з *Haemophilus influenzae*.

## Патобіологія

### Фактори ризику

Серед факторів ризику ЗББ слід виділити структурні порушення дихальних шляхів, що тягнуть за собою каскад запальних та імунних реакцій. У деяких роботах зазначається, що ЗББ частіше діагностується в хлопчиків у віці від 10 до 4,8 року, а в одному з проспективних досліджень було показано, що неналежний догляд за дитиною був єдиним позитивним фактором ризику в 91% випадків серед дітей із ЗББ.

### Запалення дихальних шляхів

Результати досліджень, включених у систематичний огляд, були подібними і вказували на інтенсивну нейтрофілію в дихальних шляхах, яка корелювала з вираженою продукцією медіаторів запалення. Підвищення рівня еозинофілів не виявлено, в одному з досліджень було описано підвищення кількості лімфоцитів.

### Імунітет

У дітей із ЗББ збережений системний адаптивний імунітет із нормальними рівнями сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG і IgE). Рівні субпопуляцій лімфоцитів знаходяться в межах норми, за винятком підвищеної кількості природних кілерів CD56 і CD16 вище вікової норми.

У кількох дослідженнях було виявлено підвищення кількості Toll-подібних рецепторів (асоційованих із бактеріальною інфекцією) і низки інших маркерів запалення, що вказує на збереження механізмів розпізнавання та елімінації патогенів.

Крім цього, одне з досліджень зразків бронхолегеневого секрету в дітей із ЗББ виявило знижений сфероцитоз (поглинання макрофагами загнаних нейтрофілів), що в поєднанні зі збільшеною продукцією прозапальних цитокінів може стати причиною хронічного нейтрофільного запалення дихальних шляхів.

### Бронхоскопічні дані

Гнійні виділення та виражені структурні зміни дихальних шляхів є частими бронхоскопічними знахідками в дітей із ЗББ. Так, трахеобронхомаляція була виявлена у 74% дітей із ЗББ, за даними ретроспективного, і у 68% – за даними проспективного досліджень. Однак залишається відкритим питання, який із цих станів є первинним.

## Терапія

У систематичний огляд було включено 13 досліджень: 1 Кокранівський огляд, 3 плацебо-контрольовані дослідження (ПКД) і 9 описових досліджень, з яких 4 проспективні та 5 ретроспективних.

Якість і дизайн цих досліджень низькі, оскільки для оцінки етіологічного фактора використовувалися змиви з носоглотки, АБ призначалися в меншій дозі або коротким курсом, у дослідженні брали участь також діти зі свідомо більш тяжкою патологією дихальної системи.

Жодне з досліджень не проводило довгострокових спостережень для оцінки ймовірності рецидивів, були відсутні порівняльні групи, що вказує на недостатність знань і даних у виборі антибіотика і тривалості лікування.

Достатня ефективність, але висока частка рецидивів на тлі прийому АБ, активних щодо найпоширеніших респіраторних інфекцій, була продемонстрована в цілій низці наглядових досліджень.

А відсутність відповіді на 4-тижневу АБТ збільшувало ймовірність виявлення бронхоектазів.

До отримання нових даних автори останніх оглядів рекомендують призначати дітям із хронічним кашлем пероральну АБТ (протягом 2–4 тиж), спрямовану на найбільш поширені респіраторні патогени, асоційовані із ЗББ. Оскільки більшість дітей занадто малі і ще не вміють відкашлювати, щоби надати зразок мокротиння для дослідження, лікування призначається емпірично. Найбільш широко використовується антибіотик – це амоксицилін-клавуланат. Як альтернатива можуть бути застосовані пероральні цефалоспорины 2-го або 3-го покоління, триметоприм-сульфаметоксазол або макроліди в дітей з алергією на пеніциліни.

## Невдачі лікування

Причин хронічного кашлю в дітей безліч, і ЗББ лише одна з них, тому в разі неефективності пероральної АБТ важливо продовжити діагностичний пошук і в першу чергу підозрювати бронхоектазію або хронічне гнійне захворювання легень. Внутрішньовенна АБТ буде корисною в пацієнтів з ендобронхіальною інфекцією навіть за відсутності КТ-ознак бронхоектазів, оскільки раннє лікування з метою розриву порочного кола інфекції, запалення і порушення мукоциліарного кліренсу може запобігти розвитку бронхоектазів у майбутньому.

## Рецидивуючий хронічний вологий кашель після успішного лікування АБ

Для того щоби виявити ризик рецидивів і їх частоту, необхідний тривалий період спостереження. Сучасні дані обмежені трьома ретроспективними дослідженнями, результати яких представили недостатньо доказів про роль профілактичного призначення АБ, ризику антибіотикорезистентності після лікування й питання тактики ведення рецидивів.

У першому дослідженні повідомлялося, що 13% дітей із ЗББ потребували  $\geq 6$  курсів АБ або постійний їх профілактичний прийом щонайменше одну зиму для контролю захворювання, а ще 5% вимагали періодичних курсів АБ і перебували під активним наглядом. Але варто зазначити, що в цьому дослідженні використовувалися інші критерії ЗББ, а участь у ньому брали також діти з бронхоектазами. У другому дослідженні, яке також використовувало інші критерії діагностики ЗББ, тільки 25% пацієнтів залишалися здоровими протягом 2-річного періоду після успішного 6–8-тижневого курсу АБТ (повне зникнення симптомів до 14-го дня терапії). У третьому дослідженні частота рецидивів ЗББ склала 70%, хоча всі учасники (61 особа), крім одного, мали позитивну відповідь на АБТ.

Необхідно зазначити, що були відсутні систематичний підхід до призначення профілактичного прийому АБ при рецидивах, дані про вибір препаратів, кількість повторних курсів і результати лікування. Мікробіологічні звіти неповні, дані щодо антибіотикорезистентності не представлені. Отже, наявні серйозні прогалини в тактиці ведення таких пацієнтів.

Лише в одному опублікованому довгостроковому проспективному дослідженні було виявлено кореляцію між частими рецидивами ЗББ (понад 3 на рік) та інфекцією нижніх дихальних шляхів (*Haemophilus influenzae*) і виявленням бронхоектазів протягом 2-річного періоду спостережень. Тому часті рецидиви ЗББ потребують розширення діагностичного пошуку.

Залишається незрозумілим, як впливає тривалість симптомів до лікування на його ефективність, оскільки визначення ЗББ включає наявність хронічного кашлю понад 4 тиж на момент звернення по медичну допомогу, не конкретизуючи, наскільки більше, а це можуть бути місяці або роки. Ймовірно, ризик рецидиву буде залежати від факторів, які важко оцінити (склад мікробіоти, стан дихального тракту і/або легкий імунodefіцит). Крім цього, невідомо, чи є ефективною 2–4-тижнева пероральна АБТ і як вона впливає на ризик розвитку рецидивів, оскільки ця тактика була розроблена

як частина діагностичного, а не лікувального процесу. Немає чітких вказівок щодо тривалості такої терапії, тому частина лікарів скасує її при досягненні ремісії, а інші продовжать лікування ще протягом тривалого часу. Підставою до такої тривалої терапії є гіпотеза про захист дихальних шляхів від основних респіраторних патогенів, який дає час на відновлення цілісності і власних захисних механізмів. Однак така тактика поки не знайшла наукових і клінічних обґрунтувань. Крім цього, тривала АБТ руйнує власну мікробіоту, сприяючи адаптації патогенів у нижніх дихальних шляхах. І незважаючи на те що одноразовий щотижневий прийом азитроміцину вдвічі знижує частоту загострень у дітей із хронічними гнійними захворюваннями легень і бронхоектазів, роль азитроміцину в терапії ЗББ залишається невизначеною, що дуже важливо в умовах проблеми глобальної антибіотикорезистентності.

Таким чином, багато питань залишається без відповіді і потребує подальшого вивчення.



## Пріоритети досліджень

- ✓ Багатоцентрові міжнародні популяційні епідеміологічні дослідження для отримання даних про поточну захворюваність та поширеність хронічного кашлю в педіатричній практиці.
- ✓ Проспективні довгострокові когортні дослідження в дітей із діагностованим ЗББ для вивчення анамнезу і виявлення дітей із наявністю бронхоектазів або ризиком їх розвитку.
- ✓ Розуміння механізмів порушення сано-генезу, які лежать в основі ЗББ, у тому числі факторів сприйнятливості організму господаря і того, чи впливають рецидиви на прогресування захворювання і склад мікробіоти дихальних шляхів. Це буде мати вирішальне значення для виявлення сприйнятливих дітей і немовлят, а також розробки нових методів лікування й профілактики.
- ✓ Розширення діагностичного алгоритму для хворих з ізолюваним хронічним вологим кашлем, щоб розділити дітей із наявністю основного захворювання і тих, у кого АБТ виявилася ефективною.
- ✓ Проведення багатоцентрового ПКД у дітей із хронічним вологим кашлем для визначення класу АБ, дози й тривалості курсу з метою оптимізації лікування й зниження ймовірності рецидивів, зводячи до мінімуму антибіотикорезистентність.
- ✓ Проведення багатоцентрового ПКД у дітей із рецидивуючим ЗББ (>3 епізодів) з метою визначення ефективності пролонгованого прийому антибіотику в цих пацієнтів і його впливу на віддалені результати. У разі позитивної відповіді слід визначити оптимальну тривалість АБТ та її вплив на мікробіоту, а також виявити пацієнтів, які отримають максимальну користь від такої тактики.

У висновку зазначимо, що сьогодні поки невідомо, чому в одних дітей ЗББ розвивається, а в інших – ні. Хоча деякі фактори ризику виявлено, досі не встановлена причина рецидивів і те, чи знижується їх ризик на тлі пролонгованої АБТ.

Ahmad Kantar, Anne B. Chang, Mike D. Shields, Julie M. Marchant, Keith Grimwood, Jonathan Grigg, Kostas N. Priftis, Renato Cutrera, Fabio Midulla, Paul L.P. Brand, Mark L. Everard.  
ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children // European Respiratory Journal 2017 50: 1602139.

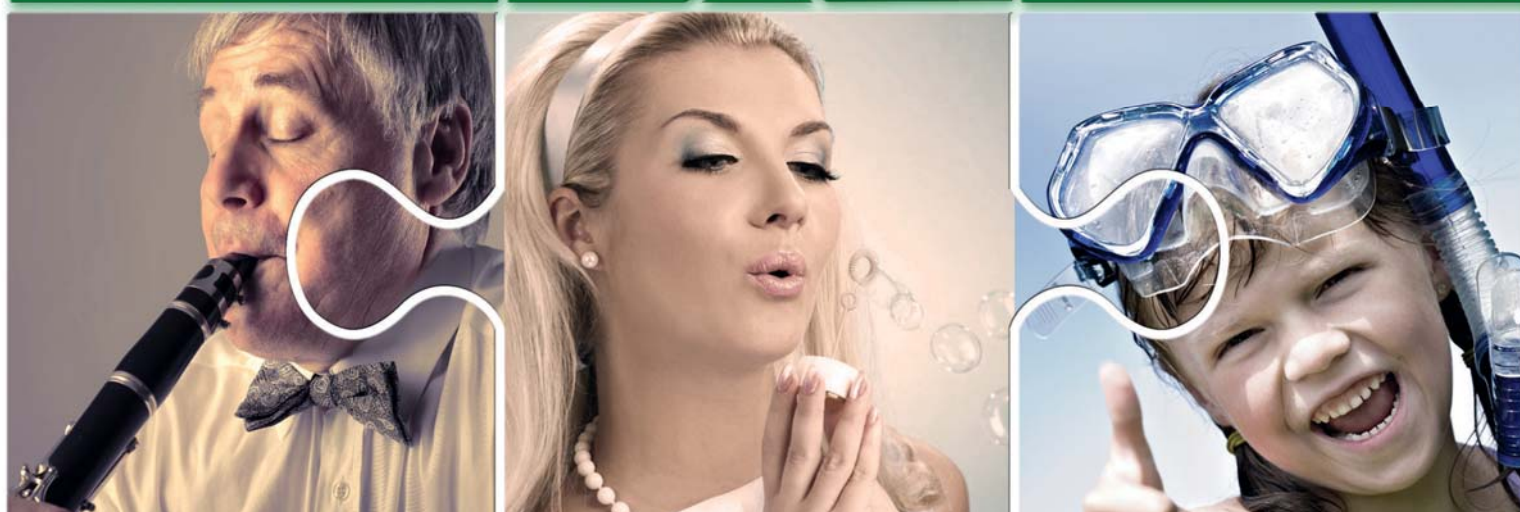
Адаптований переклад з англ. Ірини Чумак

# АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ  
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



# МОНТЕЛ



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

**БХФЗ**  **bcpp**  
[www.bcpp.com.ua](http://www.bcpp.com.ua)

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

#### Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

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

**Склад:** 1 таблетка містить монтелукасту 4 мг, 5 мг або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотриєнових рецепторів. Код АТХ R03DC03. **Показання.** Додаткове лікування персистоючої бронхіальної астми (БА) легкого та середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів БА за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу. Додатково для Монтел, табл. жувальні, 5 мг: як альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами, що застосовуються у низьких дозах у пацієнтів з персистоючою БА легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів астми, що потребували перорального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів. Додатково для Монтел, табл. 10 мг: симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на БА. Монтел, табл. 10 мг – у дорослих та дітей з 15 років. Монтел, табл. жувальні, 5 мг застосовується у дітей віком від 6 до 14 років. Монтел 4 мг – у дітей віком від 2 до 5 років.

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

# Роль монтелукасту в покращанні якості життя пацієнтів із персистуючою астмою

**Бронхіальна астма (БА) визначається як хронічна непрохідність дихальних шляхів (ДШ) та їхня гіперреактивність, зумовлена імунологічно опосередкованим ремоделюванням. Етіологія БА є мультифакторною, включає складні генетичні механізми та зовнішні чинники, які грають взаємозамінні ролі (Maslan J., Mims J.W., 2014). Сьогодні астма – одне з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань. БА посідає 16-те місце серед провідних причин інвалідності та 28-ме – серед основних причин тягаря хвороб, що вимірюються за скорегованими на інвалідність роками життя (disability-adjusted life years, DALYs). У Глобальному звіті щодо астми (The Global Asthma Report, 2019) наголошується, що у 2018 році на неї страждали 339 млн людей в усьому світі. Неконтрольована або неадекватно керована астма значуще знижує якість життя та підвищує ризик передчасної смерті.**

Основними респіраторними симптомами астми є кашель, хрипи й задишка; усі ці симптоми спричинені хронічним запаленням ДШ. У комплекс патологічних механізмів запального процесу при БА залучена ціла низка ефекторних клітин: еозинофіли, тучні клітини, нейтрофіли, макрофаги, Т-лімфоцити, дендритні та епітеліальні клітини ДШ. Усі вони генерують медіатори запалення – цитокіни та хемокіни, які відіграють ключову роль у розвитку патологічних процесів при БА, відповідають за характер перебігу запалення ДШ та його хронізацію. Так, активовані Т-лімфоцити-хелпери 1 та 2 типів синтезують інтерлейкіни (IL) IL-1, IL-5 та IL-13, які стимулюють продукцію імуноглобуліну Е (IgE) та еозинофілів, сприяючи розвитку гіперреактивності ДШ. Тучні клітини слизової оболонки виділяють медіатори бронхоспазму, які включають гістамін, простагландини, а також цистеніл-лейкотрієни (CysLTs) – потужні бронхоконстриктори (Hon K.L. et al., 2014). Активація CysLTs веде до скорочення гладкої мускулатури, підвищення проникності судин, зниження мукоциліарного кліренсу, збільшення продукції слизу і стимулює міграцію лейкоцитів у вогнище запалення. Ремоделювання ДШ також опосередковано дією CysLTs, оскільки вони стимулюють не тільки гладку мускулатуру бронхів, але й проліферацію епітелію та відкладення колагену (Liu M., Yokomizo T., 2015).

## Матеріали та методи дослідження

В 2019 році протягом 3 міс (із січня по березень) амбулаторно у відділенні пульмонології госпіталю м. Лахор проводилося відкрите проспективне інтервенційне дослідження. Проведення дослідження було схвалено інституціональним етичним комітетом, і всі пацієнти надали інформовану згоду. У дослідженні взяли участь 112 дорослих пацієнтів (середній вік становив 23,6±8,4 року), які хворіли на легку або помірної тяжкості астму не менше ніж 1 рік, лікувалися з цього приводу амбулаторно і раніше ніколи не приймали монтелукаст. Критеріями виключення стали пацієнти, які хворіли на астму менше 1 року, або нещодавно мали загострення, або раніше приймали монтелукаст для контролю симптомів. Учасники, які повідомили про будь-які несприятливі явища під час прийому монтелукасту, також були виключені з дослідження і припинили прийом препарату.

Усі учасники в ході дослідження приймали монтелукаст у дозі 10 мг 1 раз на добу впродовж 4 тижнів в якості монотерапії, без додавання ІКС або БАТД. Якість життя пацієнтів оцінювалася за стандартною анкетною-опитуванням (Asthma Quality of Life Questionnaire – Standard, AQLQ-S). Пацієнти заповнювали анкету двічі: у день початку дослідження (0 день) та в кінці періоду спостереження, через місяць (30-й день). Загалом AQLQ-S являє собою 32-елементний інструмент оцінки якості життя, який включає 4 блоки питань щодо симптомів, щоденної активності, емоцій і контролю факторів довкілля. Кожен блок окремо та за загальною оцінкою вимірювався за 7-бальною шкалою Лірта; більш високий бал вказував на вищу якість життя та ефективність амбулаторного спостереження.

Ефективність лікування монтелукастом та рівень контролю симптомів оцінювалися за допомогою астма-тестів (Asthma Control Test, АСТ). Ці тести пацієнти теж проходили двічі: у день початку дослідження та в кінці (через місяць). Середній показник АСТ <20 означав відсутність контролю астми, 20-24 свідчив про адекватний, а 25 – про відмінний контроль симптомів (табл.).

Кінцеві точки	День 0	День 30-й	P
AQLQ-S шкала			
Загальний бал	4,04±0,66	5,24±0,93	<0,0001
Симптоми	3,84±0,72	4,12±0,37	0,001
Обмеження активності	4,46±1,76	5,09±0,94	0,002
Емоційна функція	4,43±1,95	4,59±1,14	0,49
Загальний стан	4,67±1,08	5,33±1,48	0,0006
АСТ шкала			
Загальний бал	17,59±1,79	21,52±2,17	<0,0001

## Результати та їх обговорення

Насамперед слід зауважити, що практична цінність дослідження полягає в тому, що воно підкреслило значення монотерапії монтелукастом в ефективному досягненні контролю астми та підвищенні якості життя пацієнтів. Так, за даними AQLQ-S, протягом періоду спостереження в пацієнтів було досягнуто статистично значуще покращання самопочуття в цілому (p≤0,0001) та підвищення щоденної активності внаслідок досягнення контролю симптомів і нормалізації емоційного стану зокрема. Якщо середній показник АСТ на початку періоду спостереження становив 17,59±1,79, то наприкінці цього періоду – 21,52±2,17.

Отримані під час наукової роботи результати корелюють з опублікованими раніше даними літератури, що також доводить роль монтелукасту в терапії персистуючої БА.

В якості ще одного прикладу можна навести дослідження MONICA (MONtelukast In Chronic Asthma); пацієнти з персистуючою астмою щоденно, протягом 6 міс, приймали монтелукаст у дозі 10 мг на тлі терапії ІКС та/або БАТД. Наприкінці періоду спостереження було зафіксовано статистично значуще покращання як за анкетами mini-AQLQ, так і за даними АСТ (Virchow J.C. et al., 2010).

Метааналіз 50 РКД, проведений М. Miligkos та співавт. (2015), продемонстрував зниження ризику загострень БА до 0,60 у 6 дослідженнях із використанням АЛТР в якості засобу монотерапії; у 4 дослідженнях коефіцієнт ризику загострення становив 0,80 за умови додавання АЛТР до ІКС.

У свою чергу, А. Vozek та співавт. (2012) виявили значуще зменшення середньої кількості випадків загострень астми (з 1,6 до 1,2 пацієнта щороку)

## Довідка ЗУ

Лейкотрієни (ЛТ) – найважливіші прозапальні медіатори, синтезовані *de novo* клітинами дихальних шляхів (альвеолярними макрофагами, опасистими клітинами) та запальним інфільтратом (еозинофілами й нейтрофілами) при їх активації. Ці медіатори запалення опосередковують бронхоконстрикцію, гіперсекрецію слизу, підвищення судинної проникності, погіршення мукоциліарного кліренсу, хемотаксис еозинофілів у дихальні шляхи, проліферацію м'язових клітин бронхів. Крім того, ЛТ стимулюють диференціювання міофібробластів, що сприяє розвитку субепітеліального фіброзу. Механізм дії антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) базується на протидії ефектам ЛТ на рівні їх рецепторів. Зокрема, монтелукаст – специфічний конкурентний антагоніст рецепторів типу 1 цистеїнілових ЛТ (cysLT1-рецепторів) у дихальних шляхах. Монтелукаст чинить протизапальну дію не тільки на дихальні шляхи, він характеризується доведеним системним протизапальним ефектом. Сучасні клінічні настанови рекомендують застосовувати АЛТР в якості монотерапії в пацієнтів із персистуючою БА як альтернативу або в поєднанні з топічними кортикостероїдами (ТКС), а також як альтернативу підвищенню дози ТКС або додаванню β<sub>2</sub>-агоніста тривалої дії (БАТД). У дослідженні Price і співавт. (2011), опублікованому в авторитетному виданні New England Journal of Medicine, в умовах реальної клінічної практики вивчали ефективність АЛТР у пацієнтів у віці від 12 до 80 років з погано контрольованою БА. Первинною кінцевою точкою була якість життя пацієнтів, оцінена за опитувальником MAQoLQ, після 2 міс лікування. У результаті було встановлено, що АЛТР еквівалентні ТКС на кроці 2 GINA (Глобальної ініціативи з менеджменту астми) і БАТД на кроці 3. У схожому дослідженні Chen і співавт. (2014) початок терапії з ТКС або АЛТР у дітей з астмою асоціювався з однаковою частотою загострень БА, що вимагають госпіталізації або призначення системних кортикостероїдів. Таким чином, в умовах реальної клінічної практики АЛТР демонструють дуже високу – порівнянну з ТКС – ефективність при БА, проте за певних фенотипах астми призначення АЛТР є безумовно виправданим (коморбідність БА та алергічного риніту, БА, індукована фізичним навантаженням, БА курців, літніх хворих тощо).

Наразі монтелукаст – найбільш широко використовуваний АЛТР, який ефективно впливає на численні біологічні та патологічні механізми БА. В якості монотерапії або в комбінації з ТКС монтелукаст може зменшувати потребу в препаратах швидкого реагування (системних кортикостероїдах тощо), покращувати легеневу функцію, зменшувати симптоми і знижувати ризик загострень у дорослих пацієнтів та в дітей з БА.

після додавання монтелукасту до терапії ІКС та БАТД протягом 2 років. Раніше W.A. Viegnacki та співавт. (2005) також повідомляли про достовірне покращання результатів опитування за допомогою AQL у пацієнтів, яким монтелукаст був доданий до терапії ІКС.

Продовження на стор. 44.

# Роль монтелукасту в покращанні якості життя пацієнтів із персистою астмою

Продовження. Початок на стор. 43.

У корейському дослідженні (Ye Y.M. et al., 2015) додавання монтелукасту до низькодозових ІКС при персистуючій астмі легкої та помірної тяжкості показало кращі результати в порівнянні зі збільшенням дози ІКС. При цьому було досягнуто підвищення показників об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду та зменшення частоти загострень симптомів, що визначилося відповідними змінами на шкалі АСТ.

У дослідженні S.A. Khan та співавт. (2019) порівнювалась ефективність монотерапії монтелукастом та ІКС у пацієнтів із персистою астмою. Було показано, що в 1-й і 3-й тижень монотерапії пікова швидкість видиху була достовірно вищою в групі монтелукасту ( $p < 0,05$ ) та зрівнювалася в обох групах із 4-го по 8-й тижень спостереження.

В іншому РКД вивчалася ефективність монотерапії монтелукастом у порівнянні з плацебо. Результати дослідження не виявили суттєвого впливу на АСТ, у той час як дані опитування його учасників за допомогою AQLQ-S продемонстрували значний прогрес (Baig S. et al., 2019).

У нещодавньому китайському дослідженні, проведеному X. Qi та співавт. (2018), було встановлено, що монтелукаст добре впливає на регуляцію клітинного балансу Т-хелперів 1 і 2 типів (співвідношення Th1/Th2), а також підсилює експресію CD4+CD25 і регуляторних Т-клітин. У пацієнтів з астмою це проявлялося зменшенням запалення ДШ та покращанням клінічних симптомів і легеневої функції.

M. Hoshino та співавт. (2018) довели, що, попри різні механізми дії, монтелукаст є еквівалентним тіотропію в якості додаткового засобу при терапії ІКС+БАДТ, який покращує легеневу функцію та знижує обструкцію бронхів.

Метааналіз 20 РКД, в яких вивчалася застосування монтелукасту як доповнення до терапії ІКС/БАДТ у дорослих із персистою астмою, показав значне зменшення кількості загострень ( $VШ=0,60$ ), підвищення пікової швидкості видиху та зниження потреби в системних кортикостероїдах (Zhang H.P. et al., 2014)

Загалом дані наукових публікацій свідчать про позитивну роль монтелукасту в терапії БА легкого та середнього ступеня тяжкості. Препарат допомагає полегшити симптоми, зумовлені хронічним запаленням ДШ, зменшити частоту загострень і підвищити якість життя пацієнтів. Монтелукаст застосовується переважно як додатковий препарат до ІКС/БАДТ у пацієнтів, в яких не вдається досягти контролю симптомів на тлі терапії тільки ІКС та/або БАДТ. Додаткова перевага монтелукасту також забезпечена можливістю його прийому 1 раз на добу та більш сприятливим фармакоекономічним аспектом проти ІКС або БАДТ. Обидва ці фактори значуще підвищують прихильність пацієнтів до терапії.

## Висновки

Монтелукаст є ефективним засобом контролю симптомів у пацієнтів із персистою астмою легкої та помірної тяжкості. Препарат можна застосовувати як доповнення до терапії ІКС та/або БАДТ у пацієнтів із неконтрольованою астмою, а також як альтернативний засіб лікування.

За матеріалами: Ayesha Ikram et al., Cureus. 2019 Jun; 11(6): e5046.

Підготувала **Наталія Позднякова**

## Довідка ЗУ

На вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровано препарат Монтел (виробництва ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ»), одна таблетка якого містить 4, 5 або 10 мг монтелукасту. Після перорального прийому натще препарат швидко адсорбується з досягненням середньої плазмової концентрації протягом 3 год; бронходилатація настає вже через 2 год після прийому. При цьому біодоступність препарату становить 64% і не залежить від прийомів їжі, препарат активно метаболізується в печінці й практично повністю виводиться з організму. Монтел застосовується в якості додаткового засобу терапії у дітей та дорослих із персистою БА легкого й помірного ступеня тяжкості на тлі недостатнього контролю за допомогою ІКС та/або  $\beta_2$ -агоністів короткої дії, які призначають на вимогу. Монтел також можна призначати разом з іншими препаратами, що застосовуються для запобігання загостренням або для тривалої терапії БА.

Важливими факторами, які забезпечують прихильність пацієнтів до лікування, є широкий профіль безпеки препарату, відсутність необхідності корекції дози у пацієнтів похилого віку з порушенням функції нирок або печінки, відсутність впливу на здатність керування транспортними засобами. Додатковими перевагами препарату Монтел є сприятливі фармакоекономічні характеристики, а також наявність трьох дозувань таблеток – для дітей різного віку та дорослих.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**  
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

**IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**  
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ  
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Організатори: LMT, ЕФ, Canon

Генеральний партнер: Canon

**19–21 травня 2020 року**

NOVE MISCHE PROVEDENNYA FORUMU

Виставковий центр ACCO International Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ  
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 @ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

PROIPRE BIOTIC

**PRO/PRE BIOTIC 2020 II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС ПРО КОРИСНІ МІКРООРГАНІЗМИ**  
21 ЛЮТОГО 2020 року, м. Київ

PRO/PRE BIOTIC 2020 – це:

- Єдиний конгрес в Україні з питань про- та пребіотичної терапії.
- Сертифікат - 50 БАЛІВ.
- Колаборація міжнародного та вітчизняного досвідів з питань використання про- та пребіотиків.
- 7 іноземних спікерів-експертів у сфері гастроентерології, педіатрії, нутриціології, гінекології.
- Доповіді від провідних українських експертів.
- Більше 25 наукових доповідей, БЕЗ РЕКЛАМИ.

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ ЛІКАРІ НАСТУПНИХ СПЕЦІАЛІЗАЦІЙ:

- Педіатрія та сімейна медицина
- Гінекологія, акушерство та неонатологія
- Гастроентерологія (доросла та дитяча)
- Дієтологія
- Алергологія та імунологія
- Дерматологія та косметологія

ЗАРЕЄСТРУВАТИСЯ НА ПОДІЮ ВЖЕ СЬОГОДНІ:  
WWW.PROPREBIOTIC.COM.UA  
+38 099 018 73 69, Сніжана

BRUNO POT (Brussel)  
ARTHUR OUWEHAND (Finland)  
MARIYA PETROVA (Belgium)  
ALOJZ BOMBA (Slovakia)  
MAGALI COTDAILLAT-SIMMONS (France)  
HANS VERSTRAELLEN (Belgium)  
GORAN HAUSER (Croatia)

Ви не можете собі уявити  
скільки пацієнтам  
з хронічним обструктивним  
захворюванням легень  
потрібна...

# інгалежність

ЗАВДЯКИ СПІОЛТО® РЕСПІМАТ® ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ  
ІЗ ХОЗЛ НЕ ЗНАДОБИТЬСЯ ПРИКЛАДАТИ  
ДОДАТКОВИХ ЗУСИЛЬ ПІД ЧАС ІНГАЛЯЦІЇ ЛІКІВ<sup>1</sup>

Виявляється, що деякі інгалятори, які використовуються  
для доставки ліків у легені при лікуванні ХОЗЛ потребують  
більшого зусилля від пацієнта під час вдиху, ніж інші.

**ОДНАК ІНГАЛЯТОР РЕСПІМАТ® ПЕРЕТВОРЮЄ СПІОЛТО®  
НА АЕРОЗОЛЬНУ ХМАРКУ, ЯКА АКТИВНО ВИВІЛЬНЯЄТЬСЯ  
ТРИВАЛИЙ ЧАС І ПОВІЛЬНО РУХАЄТЬСЯ, ЩО ПОЛЕГШУЄ  
ІНГАЛЯЦІЮ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ.<sup>2,3</sup>**

Це забезпечує потрапляння лікарського засобу глибоко  
в легені Вашого пацієнта.<sup>2-4</sup>



<sup>1</sup>) Ciciliani AM et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1565-1577. <sup>2</sup>) Anderson P et al. Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(3):251-259.  
<sup>3</sup>) Pitcairn G et al. J Aerosol Med. 2005;18(3):264-272. <sup>4</sup>) Newman SP et al. Chest. 1998;113(4):957-963.

#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Спіолто® РеспімаТ

Склад: діючі речовини: тіотропій, олодатерол; 1 інгаляція містить 2,5 мкг тіотропію (у вигляді броміду монодрату), 2,5 мкг олодатеролу (у вигляді гідрохлориду); допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат дигідрат, вода очищена, кислота хлористоводнева 1М. Лікарська форма: Розчин для інгаляції. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин для інгаляції. Фармакотерапевтична група: Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними. Код АТХ R03A L06. Показання: Підтримуюча бронхолітична терапія для полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Протипоказання: Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів препарату. Підвищена чутливість до атропіну або його похідних, наприклад до іпратропію або окситропію, в анамнезі. Спосіб застосування та дози.\* Лікарський засіб призначений тільки для інгаляційного застосування. Картридж можна використовувати тільки з інгаляційним пристроєм РЕСПІМАТ. Два вдихи за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ містять одну дозу. Рекомендована доза становить 5 мкг тіотропію та 5 мкг олодатеролу у вигляді двох вдихів за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ один раз на добу в один і той же час доби. Не слід перевищувати рекомендовану дозу. Побічні реакції.\* Багато із зазначених небажаних ефектів можна віднести до антихолінергічних властивостей тіотропію броміду або до β<sub>2</sub>-адренергічних властивостей олодатеролу. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ. Реєстраційне посвідчення: UA/15523/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 10.11.2016 по 10.11.2021. \*Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Спіолто® РеспімаТ.

Інформація призначена виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenlheim.com

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою: PV\_local\_Ukraine@boehringer-ingenlheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

**СПІОЛТО®**  
**РЕСПІМАТ®**  
ТІОТРОПІЙ / ОЛОДАТЕРОЛ

PC-UA-100226 Respiratory Spiolto-09-2019

**В.С. Копча, д. мед. н., професор, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського**

# Дифілоботріоз людини — різкісне, але небезпечне захворювання

**Дифілоботріоз — хронічний гельмінтоз, зумовлений паразитуванням у тонкій кишці людини і тварин лентеця широкого в статевозрілій стадії. Супроводжується розладами травної системи, хронічною інтоксикацією та, іноді, перніціозною  $V_{12}$ -фолієводефіцитною анемією.**

Встановлено, що статевозріла форма збудника — лентеця широкого (*Diphyllobothrium latum*) — є типовим стрічковим гельмінтом, який має головку (сколекс), стробілу, у члениках якої містяться яйця. Тривалість паразитування *D. latum* в організмі людини може перевищувати 30 років. Довжина стробіли *D. latum*, що складається зі значної кількості члеників (до 4000), зазвичай сягає від 2 до 9 м (описані форми до 25 м).

Матка відкривається на поверхні проглотики, з якої в кишечник постійно екскретуються яйця у величезній кількості — до 1 млн на добу. При дуже великій стробілі задні членики *D. latum*, переобтяжені яйцями, можуть відриватися, й тоді у фекаліях можлива поява проглотид широкого лентеця. Для дозрівання яєць *D. latum*, як і належить для біогельмінтів, потрібна абіотична фаза, у даному разі — прісноводні водойми. Потрапивши в сприятливе місце існування, личинка (корацидій) виходить з яйця у воду на 6-16-ту добу. При температурі води нижче 15 °C розвиток зародка не відбувається, але він зберігає життєздатність упродовж 6 місяців. Після заковтування першим проміжним хазяїном — веслоногими рачками (циклопами), що живуть у прісних водоймах, корацидій через 2-3 тиж перетворюється на процеркоїд. В організмі риб (другий проміжний хазяїн), що живляться рачками, процеркоїди проникають у внутрішні органи й м'язи і через 3-4 тиж трансформуються в плероцеркоїдів, що досягають довжини 4 см і мають сформований сколекс, який можна виявити під час обробки риби. При поїданні дрібних риб більшими за розміром хижими рибами плероцеркоїди здатні проникати крізь стінку їхнього кишечника в м'язи та внутрішні органи і продовжувати власний розвиток. На статевозрілого черва плероцеркоїд перетворюється вже в організмі кінцевого хазяїна — людини або рибоїдних ссавців.

Дифілоботріоз — природно-ендемичний пероральний біогельмінтоз, який реєструється всюди. На Європейському континенті *D. latum* найбільш поширений передусім у басейнах великих північних річок: у Скандинавії, країнах Балтії і Східної Європи, у тому числі, хоча й спорадично, в Україні. У природі остаточними (дефінітивними) хазяями *D. latum* зазвичай є рибоїдні ссавці (собаки, коти, свині, ведмеді, лисиці, песці, моржі, тюлені), в окремих випадках птахи (чайки, баклани, ворони), тоді як людина заражається випадково. Проміжними хазяями *D. latum* є веслоногі рачки (циклопи) й певні види прісноводних риб: щука, минь, окунь, йорж, лосось, форель тощо. В органах і м'язах прісноводних риб, інвазованих личинками *D. latum*, іноді можна виявити декілька сотень плероцеркоїдів [1, 2].

Зараження *D. latum* кінцевих хазяїв відбувається при вживанні непросоленої прісноводної риби та ікри або недостатньо термічно оброблених рибних продуктів, що містять живі личинки (плероцеркоїди) широкого лентеця. Незважаючи на дію соляної кислоти й інших протеолітичних ферментів, личинка *D. latum* не руйнується, проникає в тонку кишку і за допомогою ботрій прикріплюється до слизової оболонки. Тут плероцеркоїди впродовж 2 міс перетворюються на статевозрілого гельмінта *D. latum*, здатного виділяти яйця.

Патогенез дії *D. latum* на організм людини в цілому відповідає інфекційному процесу гельмінтних інвазій родини *Taeniidae* і характеризується декількома ланками, а саме: безпосередніми механічними й токсикоалергічними ефектами, а також конкуренцією за нутрієнти з організмом хазяїна. Механічна дія *D. latum* проявляється порушенням нормального пасажу перетравленої їжі по кишечнику й защемленням слизової оболонки тонкої кишки присосками лентеця — ботріями.

Пригнічення перистальтики в поєднанні з накопиченням в кишечнику кінцевих продуктів метаболізму широкого лентеця зумовлює токсикоалергічну дію на організм людини. Ефект конкуренції за нутрієнти в патогенезі інфекції *D. latum* передусім проявляється дефіцитом вітаміну  $V_{12}$ , що веде до макроцитарної (мегалобластної) анемії.

Причинами виникнення макроцитарної анемії у хворих на дифілоботріоз є:

- здатність розщеплювати гельмінтом внутрішній фактор Кастла, що пригнічує зв'язування вітаміну  $V_{12}$  з гастромукопротеїном у кишечнику;
- поглинання самим паразитом вітаміну  $V_{12}$ ;
- тривалість паразитування лентеця в організмі;
- наявність у людини генетичного дефекту синтезу внутрішнього фактора Кастла;
- неповноцінна дієта (вегетаріанство).

Дефіциту вітаміну  $V_{12}$  сприяє порушення біоценозу кишечника внаслідок пригнічення кишкової палички, що виробляє вітаміни групи В. За таких обставин у людини можуть розвинути невротичні або психічні розлади через психологічну травму при виявленні у фекаліях проглотид широкого лентеця [1, 3, 4].

Зазвичай дифілоботріоз тривалий час перебігає безсимптомно. Слід зазначити, що семіотика дифілоботріозу не має специфічних симптомів і ознак. Найпоширенішим синдромом у клініці дифілоботріозу є астеновегетативний, який проявляється скаргами на слабкість, сонливість, дратливість, підвищений апетит, зниження когнітивних функцій тощо. Крім того, для маніфестної форми дифілоботріозу властиві абдомінальні розлади у вигляді розлитих болів у животі, нудоти, блювання, рідких випорожнень або, навпаки, закрепи.

Недостатність вітаміну  $V_{12}$ , що зумовлює виникнення макроцитарної (мегалобластної) анемії, розвивається у 2% пацієнтів, заражених широким лентецем. Наявність у хворого мегалобластної анемії вказує на те, що *D. latum* локалізований у тонкій кишці, тобто проксимальніше всмокування вітаміну  $V_{12}$ . Разом із тим у частини таких хворих мегалобластна анемія не розвивається, що, найвірогідніше, зумовлено локалізацією *D. latum* у клубовій кишці, до якої вітамін  $V_{12}$  встигає адсорбуватися.

Для зазначеного виду анемії характерний дисонанс між задовільною трофікою пацієнта й значною слабкістю, зниженою працездатністю, запамороченням, а також наявністю глоситу — так званого полірованого язика, відчуття печіння. Унаслідок підвищеного гемолізу у хворих на дифілоботріоз можлива поява гепатоспленомегалії. У разі тяжкої форми макроцитарної (мегалобластної) анемії розвивається демієлінізація й безповоротна загибель нервових клітин (фунікулярний мієлоз). Першими ознаками фунікулярного мієлозу є оніміння або поколювання кінцівок й атаксія. При паразитуванні великого числа паразитів описані випадки динамічної та обтураційної кишкової непрохідності. Крім того, у пацієнта можливий розвиток тяжких невротичних розладів і панічних страхів після виявлення в калових масах фрагментів стробіли гельмінта [1-4].

Прогноз захворювання при дифілоботріозі зазвичай сприятливий, особливо за умови своєчасної діагностики й раціонального лікування. Та навіть за відсутності протипаразитарної терапії, попри тривалий період життя, *D. latum* відмирає та відходить із кишечника. І тільки в одиничних випадках, передусім при формуванні тяжкої макроцитарної анемії з демієлінізацією, прогноз залишається сумнівним. Ми стали свідками саме такого випадку.

Наводимо витяг із медичної карти стаціонарної хворої № 05448.



В.С. Копча

## Клінічний випадок

Пацієнтка Р.О., 35 років, мешканка м. Бучач Тернопільської обл., непрацююча. З червня 2019 р. у супроводі чоловіка на інвалідному візку звернулася до Тернопільської обласної психоневрологічної лікарні зі скаргами на слабкість у кінцівках, затерпання в кистях рук і ногах до рівня колін, неможливість самостійно себе обслужити. Жінку було госпіталізовано в неврологічне відділення.

Вважає себе хворою з грудня 2018 р., коли вперше зазначила сльозотечу та печію в очах. Після консультації офтальмолога та призначеного ним амбулаторного лікування невдовзі симптоми регресували. Від січня 2019 р. відчувала постійну нудоту, що іноді переростала в блювання, розвинувся пронос, хвора втрачала вагу. Попри це, за медичною допомогою не зверталася, лікувалася самостійно, але без ефекту. На початку лютого 2019 р. уперше зазначила незначне затерпання пальців ніг, що поступово посилювалось і піднялося до рівня колінних суглобів, з'явилася слабкість у ногах, а згодом приєдналися затерпання та слабкість у руках. За даними [комп'ютерної томографії] КТ органів черевної порожнини та малого тазу від 19.02 виявлено набрякові зміни S1, S2, S3, S4a, S4b, S8 печінки, ймовірно зумовлені запаленням або токсичним ураженням; фокальний стеатоз S5, S6, S7 печінки, гепатоспленомегалію. За даними [магнітно-резонансної томографії] МРТ шийного, грудного та попереково-крижового відділу хребта від 26.02.2019 р. діагностовано поширений остеохондроз; протрузії С3-С6, L4-S1 дисків. За даними FibroMax встановлено F2, A2 за шкалою METAVIR, S3, N1. За даними електронейроміографії від 27.02 виявлено ознаки мотосенсорної полінейропатії нижніх кінцівок, з'явилася підозра на синдром Гійєна-Барре. МРТ головного мозку з контрастом від 27.02.2019 р. засвідчила картину одиничного вогнищцевого периваскулярного гліозу в білій речовині лобних і скроневих часток лівої гемісфери головного мозку. Порівняно з попереднім МРТ від 05.07.2017 змін не виявлено. Це дало можливість діагностувати мікроаденому гіпофіза.

З анамнезу життя відомо, що через рік після першої вагітності у пацієнтки розвинулася «післяпологова депресія». Місцеві лікарі призначали різні психотропні препарати: амітриптилін, гідазепам, сібазон. Протягом 8 років хвора приймала різні антидепресанти, а також велику кількість знеболювальних препаратів. Крім того, упродовж 10 років утримується тахікардія на рівні 100-110 уд./хв.

Додатково до анамнезу було з'ясовано, що протягом останніх 2 років у хворої фіксується підвищення рівня [аспартатамінотрансферази] АСТ до 450, [аланінамінотрансферази] АЛТ — до 70 ммоль/л, наростання активності [γ-глутамілтрансферази] ГГТ понад 1200 та [лужної фосфатази] ЛФ до 400 ммоль/л. Маркери вірусних гепатитів багаторазово негативні. 1 березня пацієнтка звернулася у відділення трансплантації та хірургії печінки Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ), звідки її, для подальшого обстеження та лікування, було направлено в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». Після ретельного обстеження хворої діагностовано: енцефаломієлополірадикулонеуропатію ендогенно-токсичного генезу з вираженими сенсорними, моторними порушеннями та больовим синдромом; глибокий тетрапарез, переважно нижній парапарез із порушенням ходи; бульбарний синдром; стеатогепатоз; хронічний гепатит нез'ясованої етіології (з помірною активністю) з формуванням цирозу печінки; хронічний

Продовження на стор. 52.

**В.С. Копча**, д. мед. н., професор, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

## Дифілоботріоз людини – рідкісне, але небезпечне захворювання

Продовження. Початок на стор. 51.

гастрит із наявністю ерозій у препілоричному відділі шлунка; внутрішній геморої;  $V_{12}$ - та фолієводефіцитну анемію. У зазначеній установі жінка лікувалася з 1.03 по 13.04.2019 р., а з 13.04 по 26.04.19 р. проходила курс реабілітації в оздоровчо-реабілітаційному центрі «Сосни». Надалі, з 02.05 по 17.05.2019 р., лікувалась у Військово-медичному клінічному центрі західного регіону (м. Львів) з діагнозом «Стан після перенесеної енцефаломієлополірадикулопатії ендогенно-токсичного генезу з млявим тетрапарезом до глибокого в ногах, помірного в руках, з порушенням функції тазових органів». На тлі терапії стан хворої покращався – регресував бульбарний синдром, зменшився парез і чутливі розлади в кінцівках.

Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжені. Загальний стан хворої тяжкий. Ступінь тяжкості зумовлений прогресуванням висхідного парезу. Психоемоційний фон знижений, жінка плаксива. Доступна продуктивному контакту. Мова правильна. Язик чистий, однак без видимих сосочків – «полірований». Шкіра суха, землистого кольору, руки та ноги синюшні. Склери іктеричні. Слизова оболонка блідо-рожевого кольору, без висипу. М'язи на руках розвинені, на ногах початкові прояви гіпотрофії, переважно м'язів задньої групи. Пульсація на магистральних судинах збережена. Аускультативно дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Частота дихання 17 за хв,  $SpO_2$  94-95%. Серцеві тони приглушені, ритмічні, [артеріальний тиск] АТ 130/80 мм рт. ст., [частота серцевих скорочень] ЧСС 120 за хвилину. Живіт м'який, доступний пальпації, безболісний. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 4 см, селезінка – на 1 см. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

Нюх збережений, запахи розпізнає. Бульбарний синдром проявляється дисфонією, поперхуванням рідиною, різко знижений глотковий та піднебінний рефлекс. Рух очних яблук у повному обсязі. Очні щілини  $D>S$ , зіниці  $D=S$ . Диплопії, ністагму немає. Конвергенція ослаблена справа, фотореакція збережена. Горизонтальний ністагм при відведенні в крайніх токах очних яблук. Точки виходу черепних нервів безболісні. Язик по центру, обличчя симетричне. Різко знижений глотковий та піднебінний рефлекс. Чутлива сфера порушена за поліневротичним типом: виражена гіперестезія в нижніх кінцівках, парестезії в пальцях рук, гіпостезія на передній частині тулуба з рівня  $Th7$ . Зниження м'язової сили в проксимальних і дистальних відділах ніг до 2-2,5 бала, у проксимальних відділах рук – до 4 балів, у дистальних – до 3 балів. Глибокі рефлексивні з нів та карпорадіальні й підошовні не викликаються, згинально-ліктвові – середньої жвавості  $D=S$ . Грубі порушення м'язово-суглобового відчуття в ногах, менше – у пальцях рук. Симптом Ласега з двох сторін. Черевні рефлексивні не викликаються. Координаторні проби виконати неможливо через виражений парез. Менінгеальні знаки негативні. Функція тазових органів порушена за типом затримки.

Обстеження в динаміці (4.03-17.06): гемоглобін – 105-121 г/л, тромбоцити – 296-368 Г/л, лейкоцити – 5,1-7,9 Г/л, нейтрофіли – 61,5-73,8%, лімфоцити – 18,7-31,4%, моноцити – 4,8-7,1%, [швидкість осідання еритроцитів] ШОЕ знизилася від 90 до 40 мм/год. Біохімічний аналіз крові засвідчив зниження рівнів білірубину від 27,9 (первинне підвищення передусім за рахунок його непрямой фракції) до 17,3 мкмоль/л, АЛТ – від 70,4 до 37,8 од./л, АСТ – від 256,3 до 45,9 од./л, [лактатдегідрогенази] ЛДГ – від 542,6 до 310,1 од./л, ГГТ – від 793 до 130,9 од./л, ЛФ – від 640,5 до 395 од./л. Показники сечовини, сечової кислоти, креатиніну, глюкози, загального білка, холестерину,  $\alpha$ -амілази, фібриногену, часу згортання крові, загальний аналіз сечі не змінені.

Ліквор: без кольору, прозорий, білок – 0,38 г/л, цитоз – 1 лімфоцит. Реакція Панді +, Нонне-Апельта +. Глюкоза – 3,5 ммоль/л.

Дослідження ліквору методом [полімеразної ланцюгової реакції] ПЛР (4.03.2019 р.): HSV-1/2, CMV, VZV, EBV, HHV-6 – не виявлено. Бактерійний посів – росту немає.

У крові антитіла до HCV, IgG до HbscAg, ANA, AMA не виявлено.

Інтрацельний синтез (04.03.2019 р.): порушення [гематоенцефалічного / гематолікворного бар'єрів]

ГЕБ/ГЛБ немає, вікова норма не перевищена; інтрацельний синтез антитіл відсутній.

Тропонін, креатиніназа, міоглобін, AMA-M2, IgG цитозольний антиген типу 1 не виявлено, анти LKM-1 негативний. IgM та IgG до *B. burgdorferi*, HAV, HDV не виявлено. Гангліозид, антитіла IgG/IgM (Блот-аналіз) не виявлено. Ревмопроби негативні.

Кров (28.03): фолієва кислота – 1,94 (норма – 3,89-26,8 нг/мл). Пряма проба Кумбса негативна.

Аналіз калу на приховану кров негативний.

Аутоімунні енцефаліти (1.04): антитіла проти MAG, мієліну, нейрональних антитіл (Hu, Ri, Yo), GAD (острівкові клітини підшлункової залози), нейрофіламентів, нейроендотелію, глутаматних рецепторів (тип NMDA), до GluRI/GluR2 глутаматних рецепторів (тип AMPA), до рецепторів GABA b (GABAR1/B2), VGKC (LGII, CASPR2), AT (DPPX) та інших антитіл не виявлено.

Токсичні метали в крові й сечі (вісмут, кадмій, хром, молібден, нікель, ртуть, срібло, магній, галій, цинк, алюміній, миш'як, сурма, бор, барій, берилій, свинець, цезій, гадоліній, золото, кобальт, мідь, марганець, паладій, платина, стронцій, титан, уран, ванадій, олово, цирконій) – у межах референтних значень.

Попри винятково прискіпливе (й украй дороге) обстеження, рутинного аналізу калу на яйця глистів зроблено не було.

Стандартний ІФА крові на антитіла до аскарид, токсокар, ехінококів також засвідчував незмінно негативний результат. Варто зазначити, що в Україні аналізу на антитіла до лентеця широкого в переліку комерційних лабораторій немає.

На підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних діагностовано «Енцефаломієлополірадикулонейропатію ендогенно-токсичного генезу, відновний період із млявим тетрапарезом: глибоким у ногах до плегії в стопах, помірним у руках до глибокого в кистях, поліневротичними розладами чутливості в ногах, порушенням функцій ходи та самообслуговування».

Курсами отримувала: внутрішньовенно магнію сульфат, аспаркам, Л-лізін-есцинат, реосорбілакт, пентоксифілін, тивортин, діаліпон, інфезол, натрію гідрокарбонат, реамбірін, рибоксин, вітаміни  $V_{12}$ ,  $V_1$ ,  $V_6$ , натрію тіосульфат, лорнамін, солу-медрол 1000 мг № 5, біовен 10% 300 мл № 5, цефотаксим 3 г/добу. Внутрішньом'язово: нейромідин 15 мг/мл, АТФ.

Per os: фолієва кислота 10 мг/добу, урсосфальк 1000 мг/добу, бетаргін, гепа-мерц, бісопролол 5 мг, атоксил.

На тлі проведеного лікування реєструвалася деяка позитивна динаміка у вигляді появи голосу, хвора стала менше поперхуватися, зменшився больовий синдром у нижніх кінцівках, покращалася їхня чутливість, відновилися чутливість на передній поверхні тулуба, збільшилася сила в руках: у правій руці – на рівні 4 балів, у лівій – на рівні 3 балів. Тонус у м'язах низький. Поліневротичні розлади чуття в ногах (гіперестезія дистально). Вібраційне чуття в ногах знижене до 5-6 с, у руках – до 4-5 секунд. Координаторні проби через парез виконує нечітко. Пацієнтка постійно потребувала сторонньої допомоги.

11.06.2019 р. була консультована інфекціоністом, який зосередив увагу передусім на наявності «незрозумілої» перніціозної  $V_{12}$ - та фолієводефіцитної анемії. Зазначені неврологічні прояви з ознаками хронічного гепатиту, очевидно, були зумовлені нею, оскільки дещо регресували після компенсаторної парентеральної терапії вітамінами групи В. Додатково до анамнезу було встановлено, що хвора вважалася поціновувачкою суші (східної страви з вареного рису та напівсирої риби) і неодноразово споживала в'ялену річкову рибу, придбану на стихійному ринку м. Летиців Хмельницької області, куди продукти доставляються з багатьох регіонів України. Зважаючи на ці обставини, з метою виключення дифілоботріозу був призначений аналіз калу на яйця глистів, який виконали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету 7.06.2019 р. У результаті виявлено велику кількість яєць лентеця широкого (рис. 1).

Таким чином, було діагностовано дифілоботріоз людини, ускладнений фунікулярним мієлозом. Для дегельмінтизації призначено празиквантел (більтрицид) у дозі 600 мг (з розрахунку 10 мг/кг) тричі через 4 год



Рис. 1. Яйця *D. latum* у випорожненнях хворої Р.О. 36. 90×10

протягом 1 доби. Невдовзі у випорожненнях виявили фрагменти черва, який морфологічно відповідав *Diphyllobothrium latum* (рис. 2).

Патогенетична терапія  $V_{12}$ -дефіцитної анемії зводилася до щоденного внутрішньом'язового введення



Рис. 2. Фрагмент *D. latum*, виділеного з випорожнень хворої Р.О.

ціанокобаламіну (вітаміну  $V_{12}$ ) по 500 мкг на ін'єкцію впродовж 10 днів. Далі кратність введення становила 1 раз на тиждень до усунення симптомів анемії.

Повна санація кишечника від *D. latum* була підтверджена відсутністю яєць гельмінта під час повторної прямої мікроскопії калу через 1 і 3 міс після лікування.

Як можна пересвідчитися з наведеного витягу, попри сприятливу епідемічну ситуацію стосовно дифілоботріозу на території Західної України, де мешкає пацієнтка, її смакові вподобання та доступність «екзотичних» рибних страв і продуктів уможливили інвазію жінки *D. latum*, яка, ймовірно, протягом багатьох років залишалася нерозпізнаною. Лише встановлена  $V_{12}$ -дефіцитна анемія спонукала до прищільного обстеження на дифілоботріоз. Важливим аспектом діагностики став епідеміологічний анамнез – часте вживання пацієнткою прісноводної риби. Необхідно зазначити, що для верифікації діагнозу достатньо виявлення у фекаліях методом світлової мікроскопії не стільки члеників, скільки яєць *D. latum*, оскільки вони мають дуже специфічну будову: розмір 70-83 × 50-54 мкм, форма овальна, гладка прозора оболонка жовтуватого кольору, на одному полюсі має кришечку, на другому – горбок.

Ситуція вкрай ускладнилася передусім маніфестацією тяжкої «енцефаломієлополірадикулонейропатії», а фактично – фунікулярного мієлозу, що став єдиним об'єктом дослідження й лікування. Велика частота подібних нейропатій (дослівно – якихось неврологічних хвороб) привчила багатьох фахівців не дуже перейматися пошуком можливих причинних факторів недуги, що й зумовило тривалий перебіг дифілоботріозу людини.

Після протигельмінтної хімотерапії рекомендується провести пряму мікроскопію калу для виявлення відходження стробіли й сколексу. Та нам не вдалося відшукати головки гельмінта у фекаліях. Це може пояснюватися порушенням кутикули паразита й перетравленням його в кишечнику хазяїна після прийому протигельмінтних препаратів.

Ефективне етіотропне лікування забезпечило цілковиту дегельмінтизацію, що призвело до практично повного зникнення симптоматики фунікулярного мієлозу, ліквідації перніціозної  $V_{12}$ - та фолієводефіцитної анемії, нормалізації розмірів печінки і печінкових проб. Разом із тим запуск тяжкого демієлінізуючого ускладнення навряд чи дає змогу гарантувати сприятливий віддалений прогноз щодо цілковитого одужання пацієнтки.

### Література

1. Інфекційні хвороби: підручник: у 2 т. / За ред. В.П. Малого, М.А. Андрейчина. – Львів: Магнолія, 2006, 2018. – Т. 2. – С. 664-669.
2. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – С. 401-404.
3. Cargnelutti D.E. Human diphyllbothriosis. A case in non-endemic area of Argentina / D.E. Cargnelutti, M.C. Salomon // Medicina (B Aires). – 2012. – Vol. 72(1). – P. 40-42.
4. Eggs as a Suitable Tool for Species Diagnosis of Causative Agents of Human Diphyllbothriosis (Cestoda) / K. Lestina, M. Soldanova, T. Scholz, R. Kuchta // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2016. – Vol. 10(5). – P. e0004721.

# Аерофілін

## Відкрий друге дихання



### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

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

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

Р.п.: №UA4391/01/01

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

 **МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю





# НИКСАР®

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



## Біластин покращує якість життя<sup>1-3</sup>

\* Інструкція для медичного застосування препарату НИКСАР® від 21.08.2019.

<sup>1</sup> Jáuregui I et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23.

<sup>2</sup> Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

<sup>3</sup> Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28

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. **Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. 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 Лі'Аквила (АК), Італія.

**Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НИКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01**

UA\_NIX-009-2019\_V1\_Press. Затверджено до друку 09.10.2019.

**Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ».**

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**