

# Пульмонологія

# Алергологія

# Риноларингологія



№ 4 (49)  
2019 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37631



Академік НАМН України,  
доктор медичних наук  
**Ю.І. Фещенко**

**Нові підходи до покращення лікування бронхіальної астми у світовій практиці**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,  
професор  
**М.М. Островський**

**Особливості використання пролонгованих бронхолітиків у терапії ХОЗЛ**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медицини  
**Петр Борос**

**Гострі моменти застосування кортикостероїдів при ХОЗЛ**

Читайте на сторінці **11**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Ю.М. Мостовой**

**Бронхіальна астма: реальна клінічна практика та сучасні підходи до лікування**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,  
професор  
**С. В. Зайков**

**Гіперчутливість до антибіотиків: труднощі діагностики**

Читайте на сторінці **43**

## 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.

\*Дія 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://AVERA.ORG.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 «ГласкоСмітКлайн 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 більшості 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 короткодіючих 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 дослідження GOAL увійшов 3421 пацієнт.

### Серетид Дискус і Серетид Евохалер

#### Скорочена інструкція для медичного застосування\*\*

**Діючі речовини:** сальметеролу ксинафат, 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 β<sub>2</sub>-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 надниркових 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 флютиказону може спричинити до тимчасової супресії функції надниркових 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 β<sub>2</sub>-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 кетоназолом 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 піддавалась 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





# АУГМЕНТИН

Оригінальний амоксицилін/клавуланат



## Призначений для лікування\*:

Негоспітальної пневмонії

Гострого середнього отиту

Інфекційного загострення хронічного бронхіту

Гострого бактеріального синуситу

Інфекцій шкіри та м'яких тканин

Одонтогенних абсцесів

\* Інструкції для медичного застосування препарату Аугментин.

Реєстраційні посвідчення препарату Аугментин: №UA/0987/02/01; №UA/0987/02/02 №UA/0987/05/02 №UA/0987/05/01 №UA/0987/04/01.

**Інформація про профіль переносимості:** протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до бета-лактамних антибіотиків. Може викликати шлунково-кишкові розлади, тривале використання може призвести до надмірного росту резистентних мікроорганізмів.

**Форми випуску:** таблетки 875/125мг, таблетки 500/125мг; порошок для приготування суспензії 200/28,5мг/5мл, 400/57мг/5мл, 600/42,9мг/5мл.

**Активні речовини:** амоксицилін та клавуланова кислота. **Показання:** лікування бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, спричинених чутливими до Аугментину мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтвержене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія та ін. **Спосіб застосування та дози:** таблетки 875/125мг - дорослі і діти з масою тіла  $\geq 40$  кг - 1 таблетка 2 рази на добу; таблетки 500/125мг - дорослі та діти з масою тіла  $\geq 40$  кг - 1 таблетка 3 рази на добу, діти віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг - доза від 20 мг/5 мг/кг маси тіла/добу до 60 мг/15 мг/кг маси тіла/добу, розділена на 3 прийоми; суспензія 200/28,5мг - діти від 2 місяців з масою тіла  $< 40$  кг - 25/3,6мг/кг/добу - 45мг/кг/добу, розділені на 2 прийоми, суспензія 400/57мг - діти від 2 місяців з масою тіла  $< 40$  кг - 25/3,6мг/кг/добу - 45мг/кг/добу, розділені на 2 прийоми, для лікування деяких інфекцій (таких як середній отит, синусит та інфекції нижніх дихальних шляхів) дітям з 2 років можна застосовувати дозу до 70 мг/10 мг/кг/добу, розділені на 2 прийоми, курс лікування - не більше 14 днів; суспензія Аугментин ES (600/42,9мг/5мл) - 90/6,4мг/кг/добу дітям з 3 місяців з масою тіла  $< 40$  кг, розділені на 2 прийоми, 10 днів. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших  $\beta$ -лактамних агентів, жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Можливі побічні реакції:** діарея, нудота, блювання, кандидоз шкіри і слизових оболонок, шкірний висип, свербіж, збільшення часу кровотечі і протромбінового індексу, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироватковий синдром, алергічний васкуліт, запаморочення, головний біль, оборотні гіперактивність, антибіотик-асоційований коліт, помірне підвищення рівня АСТ і/або АЛТ, гепатит і холестатична жовтуха, синдром Стивена-Джонсона та інше. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** можлива взаємодія з пробенецидом, антикоагулянтами, метотрексатом, алопуринолом.

**Передозування:** лікування симптоматичне. **Особливості застосування:** не слід призначати при підозрі на мононуклеоз. При одночасному застосуванні антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. З обережністю призначати пацієнтам з дисфункцією печінки. Слід уникати застосування препарату у період вагітності та при годуванні груддю, крім випадків, коли користь від застосування переважає потенційні ризики.

**Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**

Повну інформацію про лікарський засіб Ви можете отримати, звернувшись в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В, тел. (044) 585-51-85, [www.ua.gsk.com](http://www.ua.gsk.com)

З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції для медичного застосування за посиланням <https://gskpro.com/en-ua/>

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

Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (50) 381-43-49 або на e-mail [ua.complaints@gsk.com](mailto:ua.complaints@gsk.com)

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

PM-UA-ACA-JRNA-190001-2019.12.06.



# Новинка від алергії

# Аллегра®

оригінальний фексофенадин,  
антигістамінний препарат  
останнього покоління<sup>3</sup>



починає діяти протягом  
**години**<sup>1,2</sup>



не виявлено впливу  
на концентрацію уваги<sup>1,2</sup>



рекомендоване дозування\* –  
**1 таблетка на добу**<sup>1,2</sup>

\* Препарат Аллегра® не призначений для застосування дітям до 12 років. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Аллегра®, таблетки вкриті оболонкою, 120 мг. РП №UA/8500/01/01. Наказ МОЗ України №297 від 05.02.2019. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Аллегра®, таблетки вкриті оболонкою, 180 мг. РП UA/8500/01/02. Наказ МОЗ України №297 від 05.02.2019. 3. Potter PC, et al. Brief Communication: Rapid Onset of Action of fexofenadine (Allegra®). Curr Allergy Clin Immunol 2001;14(2):14-17.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua.

SAUA.FEX.19.11.0786



# Бронхообструктивні захворювання: питання персоналізованого підходу до хворих на бронхіальну астму

За матеріалами XII Національного астма-конгресу

**Черговий Астма-конгрес – подія, на яку традиційно з нетерпінням чекають сотні лікарів різних спеціальностей зі всіх куточків України. Цього року конференцію, яка відбулася в жовтні 2019 року в Києві, відвідали пульмонологи, алергологи, терапевти й лікарі загальної практики. Лейтмотивом майже всіх доповідей стало висвітлення актуальних питань пульмонології та алергології, а також сучасних методів їх вирішення. Важливо зазначити, що у фокусі інтересів учасників конференції опинилися не лише стандартизовані підходи до терапії пацієнтів із бронхіальною астмою (БА) та іншими патологічними станами. Були також порушені питання персоналізованого підходу до хворих на БА, адже саме в лікуванні цього захворювання типові методи менеджменту пацієнтів не завжди працюють.**



У численних доповідях прозвучало безліч важливих тем: від питання ведення хворих на БА до вірусних захворювань та алергічного риніту (АР). Зокрема, академік НАМН України, директор Національного інституту фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ю.І. Фещенко розповів про нові

підходи, які сприяють покращенню лікування БА, у світовій практиці.

Астма продовжує залишатися однією з ключових проблем національних систем охорони здоров'я. За даними офіційної статистики, поширеність астми у світовій популяції складає від 1 до 16%. Масштабне епідеміологічне дослідження – Світове опитування відносно здоров'я, яке проводилося за дорученням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 70 (з 192) країнах світу, показало: поширеність діагностованої астми в дорослих становить 4,3% (з коливанням від 0,2% в Китаї до 21% в Австралії), а астми, діагностованої за наявності свистячого дихання (маркеру астми), була майже вдвічі вищою. Статистичні дані щодо України, які є в нашому розпорядженні, – 0,5%, але, як можна пересвідчитися, вони не узгоджуються зі світовими показниками і явно дуже занижені. За результатами міжнародного епідеміологічного дослідження CORE, поширеність «діагностованої лікарем астми» (зі слів респондентів) у нашій країні була майже в 6 разів менша (1,25%), ніж було виявлено в ході скринінгового опитування щодо симптомів цього захворювання, зокрема свистячого дихання (7,4%). З іншого боку, визначення астми лише за наявності респіраторних симптомів може завищувати глобальну поширеність астми, це передусім стосується країн із невисоким і низьким доходом і, відповідно, з обмеженим доступом до медичних закладів, можливостей функціональної діагностики та лікування.

Попри неабиякі зусилля медичної спільноти з впровадження положень національних та міжнародних керівництв щодо ведення хворих на БА, залишаються типові, загальні для всіх країн, недоліки та помилки з боку як лікарів, так і пацієнтів. На жаль, і сьогодні оцінка контролю астми із застосуванням спеціального тесту не стала рутинною практикою. Чи питаємо ми наших пацієнтів щодо частоти застосування бронхолітиків короткої дії за добу, чи контролюємо правильність використання пацієнтом інгаляторів, чи перевіряємо прихильність хворих до лікування? Хто з нас надає пацієнтам письмовий індивідуальний план для керованого лікарем самоведення астми, де були б детально прописані рекомендації, указані критерії загострення та порядок дій хворого в разі перших ознак погіршення? Чи всі вітчизняні лікарі повністю згодні із сучасними стандартами діагностики й лікування астми? Чи всі ми реально оцінюємо можливість сучасної терапії? Багато хто з лікарів доволі консервативні, коли йдеться про нововведення, зокрема про нові препарати (наприклад, біологічні).

Упродовж багатьох років у терапії тяжкої [імуноглобулін Е] IgE-залежної астми успішно застосовується препарат омалізумаб. Він давно зареєстрований в Україні,



але українські лікарі його майже не призначають. Звичайно, на це є вагомі причини, і перша з них – омалізумаб дуже дорогий. Відсутність широкодоступної страхової медицини унеможливує застосування таких препаратів. В умовах обмежених ресурсів годі чекати стрімких результатів, але багато чого ми можемо вже сьогодні. У всьому світі просвітницька робота з хворими, інформування пацієнтів щодо захворювання, можливостей його лікування, розвіювання страхів, хибних уявлень, раннє призначення інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), надання письмових індивідуальних планів самопостереження хворих дають реальні результати: на 50% зменшилися кількість звернень за невідкладною допомогою, на 80% – смертність від астми протягом 5 років, на 50% – збитки внаслідок загострень захворювання.



«Бронхіальна астма: реальна клінічна практика та сучасні підходи до лікування. Час для змін?» – такою була назва доповіді **завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктора медичних наук, професора Ю.М. Мостового.**

Незважаючи на те що процес перебудови вітчизняної системи охорони здоров'я триває вже приблизно 8 років, ми не знайшли жодних матеріалів про те, як саме сімейні лікарі опікуються хворими на БА, тому вирішили з'ясувати низку питань, відповіді на які певною мірою висвітлили б згадану проблему. На підставі чинних настанов, зокрема наказу МОЗ України № 868 (2013) та GINA (2018), було розроблено спеціальну анкету. Вона містила 20 питань щодо первинної діагностики та курації пацієнтів із БА на амбулаторному етапі, застосування препаратів базисної терапії, лікування загострень, питання контролю перебігу захворювання. В анонімному опитуванні взяли участь 175 сімейних лікарів, які спостерігали 1090 хворих на БА. Аналіз відповідей показав, що до сьогодні вперше діагноз БА в основному продовжують встановлювати пульмонологи та алергологи – 132 (75,4%) відповіді. Лише 5 (2,9%) сімейних лікарів наважилися самостійно поставити діагноз БА. Під час обстеження



й лікування в умовах стаціонару встановлення діагнозу БА зазначив 21 (12,0%) сімейний лікар. У подальшому курацію хворих на амбулаторному етапі 92 (53,2%) сімейні лікарі здійснюють спільно з алергологом чи пульмологом. Це, безумовно, позитивне явище, яке свідчить про доволі високу кооперацію сімейного лікаря з представниками інших медичних спеціальностей. Самостійно курають БА 28 (16,2%) сімейних лікарів, а 51 (29,5%) лікар визнав, що їх пацієнти лікувалися тільки в пульмонологів та алергологів. Більшість сімейних лікарів, а саме 145 (82,9%), знають, що для лікування БА необхідно призначити ІКС. Найчастіше рекомендують будесонід (78 (44,6%) лікарів), а з комбінованих препаратів – сальметерол/флутиказон (86 (49,1%) лікарів). Лише 15 (8,9%) опитуваних не згадали про ІКС у лікуванні хворих на БА. Отримані дані свідчать про усвідомлення сімейними лікарями необхідності патогенетичного базисного лікування БА, що є запорукою ефективної, відповідної до сучасних рекомендацій, курації пацієнтів. Таким чином, рівень надання медичної допомоги хворим на БА на первинній ланці потребує подальшого вдосконалення і застосування активних освітніх програм для розуміння й засвоєння основних положень державних та міжнародних узгоджувальних документів. Слід також привернути особливу увагу лікарів загальної практики – сімейної медицини до застосування сальбутамолу, оскільки цей препарат часто стає причиною погіршення перебігу та загострення БА. Застосування фіксованої комбінації будесонід/формотерол в якості швидкодіючого протизапального бронхолітика та для основної (контролюючої) терапії хворих на БА є вкрай позитивним для пацієнтів, адже забезпечує надійний контроль та суттєво зменшує частоту загострень БА.



Сучасні стратегії діагностики та лікування АР стали темою виступу **професора кафедри фізичної та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук С.В. Зайкова.** На думку експертів ВООЗ, АР є глобальною проблемою охорони здоров'я, що зумовлено:

- високою поширеністю захворювання (20–40% світової популяції);
- суттєвим зниженням якості життя хворих, їх здатності повноцінно працювати й навчатися, відпочивати вночі без порушень сну;
- значущими економічними збитками;
- асоціацією із синуситами, кон'юнктивітом тощо;
- трансформацією АР у значної частини хворих в астму.

Продовження на стор. 6.



## Бронхообструктивні захворювання: питання персоніфікованого підходу до хворих на бронхіальну астму

### За матеріалами XII Національного астма-конгресу

Продовження. Початок на стор. 5.

Сьогодні основними методами діагностики АР є: збирання скарг, вивчення анамнезу, виявлення можливих спадкових факторів, оцінка умов довкілля, виявлення супутніх захворювань, фізикальне обстеження (пошук коморбідних станів – астма, дерматит, апное, отит, риносинусит), визначення рівня алергенспецифічних IgE (шкірні і/або лабораторні тести з алергенами для розмежування АР і неалергічного риніту), назальні провокаційні тести з алергенами, дослідження функції зовнішнього дихання для виключення або підтвердження супутньої БА. Алергологічна діагностика *in vivo* проводиться лікарем-алергологом методом шкірного тестування (прик-тест) з алергенами. Специфічна алергодіагностика *in vitro* включає метод імуноферментного аналізу, радіоалергосорбентний тест (РАСТ), реакцію специфічного вивільнення гістаміну з базофілів периферійної крові, хемілюмінесцентний аналіз, метод імунофлюоресценції, ImmunoCAP FADIA, ImmunoCAP ISAC.

Лікування пацієнта з АР має бути комплексним і включати в себе:

- освіту пацієнтів;
- елімінацію алергенів;
- алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ);
- фармакотерапію.

Уникнення контакту з алергенами (рівень доказів – клас В) може бути ефективним у разі сезонного АР, за наявності алергії до кліщів, тарганів, свійських тварин, професійних алергенів. Але треба враховувати, що контакт із кліщовими алергенами вдома зменшити важко; систематичний огляд досліджень способів уникнення контакту з кліщами домашнього пилу при АР продемонстрував, що такі наукові експерименти зазвичай невеликі й методологічно недостатньо якісні. Масштабні дослідження поєднання різних методів

зменшення контакту з пиловими кліщами не проводилися, але, імовірно, вони мають охоплювати заходи щодо зменшення кількості кліщів у автомобілях, школі та на робочому місці. АСИТ при АР (підшкірна, сублінгвальна: рівень доказів – клас А) є перспективним методом лікування відповідних категорій пацієнтів. Численні клінічні дослідження довели ефективність і безпеку застосування АСИТ при АР як з боку поліпшення клінічної картини, зменшення обсягу терапії, так і з боку прогресування захворювання та покращання якості життя. Так, встановлено, що для деяких алергенів (кліщові, пилкові) ефективність АСИТ складає 80-90%. При цьому помітне покращання стану в пацієнтів настає не вмить, а лише протягом 6-12 міс після початку терапії, тому вона має тривати від 3 до 5 років.

Фармакотерапія на першому етапі лікування АР є ключовою для пацієнта, адже йому важливо якомога швидше досягти контролю над симптомами, що дасть змогу повернутися до нормального рівня дієздатності та активності. Фармакотерапію з успіхом поєднують з іншими методами лікування, зокрема з АСИТ, коли в цьому є потреба. Є високий рівень доказів для використання в лікуванні цього захворювання ІКС (клас доказів А), оральних антигістамінних препаратів (АГП – клас А), інтраназальних АГП (клас А), їх комбінації (клас А), назальних сольових розчинів (клас А), блокаторів лейкотрієнових рецепторів (клас А), омалізумабу (клас А), системних і топічних деконгестантів (клас В), системних кортикостероїдів (клас В). Отже, з АР, як з одним із найпоширеніших захворювань, часто доводиться стикатися лікарям різного фаху, а в його лікуванні головне місце належить елімінаційним заходам, ІКС, АГП та АСИТ.

Підготувала **Ірина Романова**



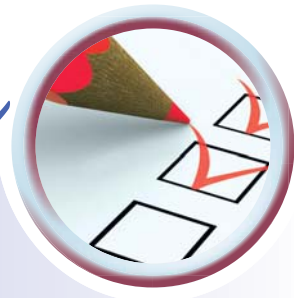
### РЕЗОЛЮЦІЯ

науково-практичної конференції  
«Бронхообструктивні захворювання:  
від загальних стандартних схем лікування –  
до персоніфікованої медицини»,  
XII Національний астма-конгрес  
(м. Київ, 17 жовтня 2019 р.)

Після закінчення робочої програми конференції і активних дискусій учасниками заходу було прийнято резолюцію щодо діагностики й лікування пацієнтів із бронхообструктивними захворюваннями (БОЗ). Документ налічував такі пункти:

1. Підвищити обізнаність лікарів первинної ланки, спеціалістів – пульмонологів, алергологів, терапевтів та педіатрів щодо сучасних можливостей діагностики та лікування хворих на БОЗ.
2. У лікуванні цієї групи пацієнтів керуватися персоніфікованим підходом (враховувати запальний фенотип захворювання, коморбідність).
3. Більш широко застосовувати діагностичні та консультативні можливості спеціалізованої, високоспеціалізованої та високотехнологічної медичної допомоги (вторинний, третинний рівень), залучати мультидисциплінарну команду для своєчасної діагностики та призначення лікування.
4. Активно впроваджувати сучасні стратегії ведення хворих на БОЗ у клінічну практику.

## Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Спеціальність, місце роботи .....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

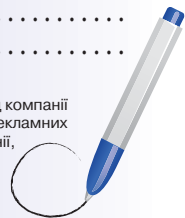
роб. ....

моб. ....

E-mail: .....

Підпис .....

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



## Здоров'я України

### Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

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

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

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

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

На яку тему? .....

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



З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

**Ефективність і безпека біластину в зменшенні свербіжів в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою та іншими захворюваннями шкіри: експериментальне дослідження**

Esther Serra, Cristina Campo, Zoltan Novak, Bernadetta Majorek-Olechowska та ін.

Свербіж є поширеним симптомом, який виникає за багатьох захворюваннях шкіри, зокрема при кропив'янці, атопічному дерматиті, екземі та пруритиго. Наявність свербіжів може негативно вплинути на якість життя пацієнтів та їхнє психосоціальне благополуччя. В основі розвитку кропив'янки лежать такі патофізіологічні механізми, як вивільнення гістаміну та інших медіаторів активованими тучними клітинами шкіри. Хронічну кропив'янку диференціюють на хронічну спонтанну та індуковану. Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) визначається як спонтанна поява пухирів та/або ангіоневротичного набряку протягом  $\geq 6$  тиж після дії відомого чи невідомого чинника. Чинні клінічні настанови рекомендують використовувати  $H_1$ -гістамінні препарати як засоби першої лінії в лікуванні кропив'янки. .... 12-15

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

**Бронхообструктивні захворювання: питання персоналізованого підходу до хворих на бронхіальну астму. За матеріалами XII Національного астма-конгресу**

Черговий Астма-конгрес – подія, на яку традиційно з нетерпінням чекають сотні лікарів різних спеціальностей зі всіх куточків України. Цього року конференцію, яка відбулася в жовтні 2019 року в Києві, відвідали пульмонологи, алергологи, терапевти й лікарі загальної практики. Лейтмотивом майже всіх доповідей стало висвітлення актуальних питань пульмонології та алергології, а також сучасних методів їх вирішення. .... 5-6

**Бронхообструктивні захворювання: від загальних стандартних схем лікування до персоналізованої медицини**

У жовтні 2019 року ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), у рамках робочої програми XII Національного астма-конгресу, провела науково-практичну конференцію «Бронхообструктивні захворювання: від загальних стандартних схем лікування до персоналізованої медицини». З-серед багатьох доповідей хотілося б, зокрема, виокремити ті, в яких розповідалося про використання сучасних комбінованих інгаляційних препаратів у лікуванні бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень відповідно до останнього перегляду Рекомендацій GINA 2019. .... 10-11

**Вибір оптимального антибактеріального препарату для лікування інфекцій дихальних шляхів: акцент на цефалоспорины 3-го покоління**

Інфекції дихальних шляхів (ДШ) – найпоширеніші й водночас потенційно найтяжчі захворювання, з якими стикаються лікарі на всіх ланках надання медичної допомоги. Збудниками переважної більшості інфекцій верхніх ДШ є віруси, однак завжди потрібно пам'ятати, що бактерії можуть не тільки спричинювати запалення ДШ, але й ускладнювати перебіг захворювань вірусної етіології. .... 17

**Оптимізація ведення пацієнтів із госпітальною пневмонією**

У вересні, у палаці мистецтв «Український дім», відбувся знаковий для вітчизняної медичної спільноти захід – Конгрес анестезіологів України. Робоча програма охопила широкий спектр питань щодо анестезіологічного забезпечення та ведення пацієнтів, які перебувають у критичному стані. Велику зацікавленість присутніх викликала доповідь президента Асоціації анестезіологів України, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук Сергія Олександровича Дуброва. Темою його виступу стала госпітальна пневмонія. .... 26-28

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Васкуліти и гранулематоз с полиангиитом: клиничко-морфологическая параллель в вопросах и ответах**

Э.М. Ходос, С.Л. Грифф ..... 18-21

**ЕНГІСТОЛ**  
Лікарські засоби

У комплексному лікуванні грипу та інших вірусних захворювань \*\*

**Показання\***

- Гострі та хронічні інфекційні захворювання вірусного походження:
  - гепатит
  - цитомегаловірусна інфекція
  - герпес
  - бронхіт
  - пневмонія
  - коклюш
  - грип, ГРВІ

**Дія\***

- Імунокоригуюча (непряма протівірусна)
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна

3 НАРОДЖЕННЯ

3 6 РОКІВ

Інформація про лікарські засоби призначена для медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

\* Engystol, розчин для ін'єкцій. РІЛ. UA/2053/01/01 від 02.10.2019. Склад: двоїчі речовини: 1,1 мл розчину містить: Sulfur D4 – 3,3 мг, Sulfur D10 – 3,3 мг, Vincetoxicum hirsutifolium D6 – 6,6 мг, Vincetoxicum hirsutifolium D10 – 6,6 мг, Vincetoxicum hirsutifolium D30 – 6,6 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: У подібних випадках можуть виникати висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка. Протипоказання: Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

\*\* Engystol, таблетки. РІЛ. UA/2053/02/01 від 20.02.2018. Склад: двоїчі речовини: 1 таблетка містить: Sulfur D4 – 37,5 мг, Sulfur D10 – 37,5 мг, Vincetoxicum hirsutifolium D6 – 75 мг, Vincetoxicum hirsutifolium D10 – 75 мг, Vincetoxicum hirsutifolium D30 – 75 мг; допоміжні речовини: магнію стеарат; лактоза; моногидрат. Побічні реакції: В окремих випадках можливі реакції гіперчутливості. Протипоказання: Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Виробник: Біологічне Хайльміттель Хель ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH. Маркет затверджено Замовником 29.10.19 р.

**ЛІМФОМІОЗОТ Н | ЛІМФОМІОЗОТ**  
Лікарські засоби

**Дія:**

- дезінтоксикаційна
- антиексудативна
- імунокоригуюча
- протизапальна

**Показання:**

- У складі комплексної терапії лімфаденіту, лімфангіту, лімфобрижурі<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

3 6 РОКІВ

3 НАРОДЖЕННЯ

Інформація про лікарські засоби 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. РІЛ. № UA/2054/01/01 від 17.10.2019 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 дуже рідких випадках можливі реакції гіперчутливості.

Лімфоміозот, краплі оральні. РІЛ. № 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 esp. 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 подібних випадках можуть виникати реакції гіперчутливості. Виробник: Біологічне Хайльміттель Хель ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH. Маркет затверджено Замовником 22.10.2019 р.



## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
Українське товариство фахівців з імунології, алергології  
та імунореабілітації  
Громадська організація «АРМЕД»

### Науково-практична конференція



21-22 квітня 2020 р., м. Дніпро

Місце проведення: Культурно-діловий центр «Менора»,  
вул. Шолом-Алейхема, 4/26, м. Дніпро

Делегати конференції: алергологи, клінічні імунологи, терапевти та сімейні лікарі,  
педіатри, пульмонологи, ревматологи, дерматологи,  
ЛОР-лікарі, інфекціоністи, вірусологи.

Кожен зареєстрований делегат конференції отримує повний пакет матеріалів  
конференції, сертифікат із відповідною кількістю балів (10 балів), можливість  
відвідування всіх наукових секцій конференції та кава-перерв.

#### Топ-теми конференції:

- Алергічні хвороби, діагностика та лікування дітей та дорослих (атопічний дерматит, уртикарії, алергічний риніт, астма, еозинофільний езофагіт).
- Молекулярна алергодіагностика.
- Алерген-специфічна імунотерапія.
- Загальні питання порушення роботи імунної системи в дітей та дорослих, лабораторна діагностика.
- Аутоімунна патологія в дітей та дорослих, діагностика та лікування.
- Актуальні питання вакцинопрофілактики.
- Первинні й вторинні імунodefіцити.
- Імуномодуюча та імунотропна терапія в дітей та дорослих.
- Раціональна фармакотерапія імунопатологій та алергічних захворювань у дітей та дорослих.
- Про- та пребіотична терапія.
- Антибактеріальна терапія.

Програмою конференції DNIPRO ALLERGOSUMMIT заплановано виступи  
провідних європейських та українських експертів із питань алергології, імунології  
та імунореабілітації, практичні майстер-класи та клінічні розбори. Під час роботи  
заходу пройде виставка фармацевтичних компаній.

#### Довідки:

з питань участі в конференції, наукової програми, електронної реєстрації,  
розміщення в готелях, організації подорожі можна одержати на сторінці  
конференції в інтернеті [https://armed.org.ua/allergo\\_anons\\_2020\\_ukr](https://armed.org.ua/allergo_anons_2020_ukr)  
або за телефонами:

наукова програма: +38(096)7071179; +38(050)5717322  
E-mail: [conferenceoccup@gmail.com](mailto:conferenceoccup@gmail.com); [dneprallergy@i.ua](mailto:dneprallergy@i.ua)

### Медична газета «Здоров'я України».

#### Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

##### Редакційна колегія

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

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

#### Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, 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](mailto: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 грудень 2019

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»

04053, м.Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50

Замовлення № 0053

Загальний 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  
«Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»  
є спеціалізованим виданням для медичних установ  
та лікарів.



## З М І С Т

## ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

**Саркоїдоз легень: менеджмент захворювання згідно із сучасними рекомендаціями**

Саркоїдоз – гранулематозне захворювання невідомої етіології, яке може вражати будь-який орган, але найчастіше маніфестує ураженням легень. Поширеність саркоїдозу становить 10-20 випадків на 100 тис населення. Клінічна картина дуже варіабельна: від безсимптомного перебігу, який не потребує лікування, до розвитку прогресуючої дихальної недостатності з летальним виходом. Діагноз саркоїдозу легень встановлюється на основі результатів біопсії, яку проводять для визначення наявності гранулом і виключення інфекційної, злорякисної або екологічної етіології захворювання. Лікування має проводитися в пацієнтів із прогресуючим погіршенням симптомів захворювання. Препаратами вибору є системні кортикостероїди, які складають основу терапії саркоїдозу. .... 29-31

**Можливості карбапенемів****у менеджменті нозокоміальних пневмоній**

Нозокоміальна пневмонія – гостра інфекція нижніх дихальних шляхів, яка виникає через 48 год або пізніше з моменту госпіталізації пацієнта (Kalil A.C. et al., 2016). Згідно з рекомендаціями IDSA (The Infectious Diseases Society of America – Американське товариство інфекційних хвороб) 2016 року сьогодні розрізняють HAP (hospital-acquired pneumonia – внутрішньолікарняна пневмонія) – пневмонію, яка не асоціюється з проведенням штучної вентиляції легень (ШВЛ), та VAP (ventilator-associated pneumonia – пневмонія, асоційована із ШВЛ) – пневмонію, яка розвивається через 48 год або пізніше після ендотрахеальної інтубації (Torres A. et al., 2017). .... 39-40

**Аерофілін® – бронходилататор нового покоління з поліпшеним профілем безпеки****і вираженими протизапальними властивостями**

Синдром бронхіальної обструкції – це об'єднаний спільним патогенезом комплекс симптомів, результатом яких є порушення прохідності дихальних шляхів. Указаний симптомокомплекс характерний як для гострої (гострий бронхіт), так і для хронічної респіраторної патології, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми. .... 45

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Раціональне використання антибіотиків****як метод подолання антибіотикорезистентності**

Резистентність збудників інфекційних захворювань до антибіотиків швидко зростає останніми десятиліттями. Наразі це вже проблема не майбутнього, а сьогодення. Обговоренню шляхів її вирішення був присвячений конгрес «Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», який відбувся 15-16 листопада в м. Києві. .... 42-43

**V Академічна школа з педіатрії:****міжнародний досвід та вітчизняні надбання**

15-17 жовтня у м. Львів у відбулася щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «V академічна школа з педіатрії». У роботі заходу взяли участь педіатри, сімейні лікарі та вузькі спеціалісти з різних куточків України. Протягом трьох днів учасники конференції мали змогу обговорити з провідними вітчизняними та іноземними фахівцями з Німеччини, Польщі, Великої Британії та Данії проблемні питання педіатрії, дитячої та підліткової ревматології, гастроентерології, пульмонології, алергології, отоларингології, дерматології, нефрології, сомнології, офтальмології, гематології, інфектології, генетики. .... 46-47

**Лауреати Нобелівської премії з медицини та фізіології – 2019**

Нобелівську премію з медицини та фізіології присудили групі науковців за відкриття того, як живі клітини реагують на присутність кисню й адаптуються до його рівня. Це допоможе розробити нові способи боротьби з раком та іншими захворюваннями. Нагороду отримують американські вчені – 61-річний Вільям Келін-молодший і 63-річний Грегг Семенца, а також їхній британський колега – 65-річний Пітер Реткліфф. .... 50-51

**Популяційний скрининг рака легкого в Україні****А.А. Ковалев**

В последнее время в мире ежегодно выявляют более 2,1 млн случаев легочного рака, т.е. за 100 лет заболеваемость возросла более чем в 14 тысяч раз. Сегодня рак легкого как у мужчин, так и у женщин является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей с плохим прогнозом и высокой смертностью. Каждый пятый онкологический пациент умирает от рака легкого. Всего регистрируют 1,7 млн смертей в год. .... 34-35

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Вейпинг и состояние здоровья у курильщиков с ХОЗЛ:****есть ли взаимосвязь?**

Давно известно, что курение табака (традиционных сигарет) является ведущей причиной преждевременной смерти от рака легких, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) во всем мире. В настоящее время пульмонологи уделяют пристальное внимание ХОЗЛ – патологии, прогрессирующее течение которой приводит к появлению респираторных симптомов, прогрессивному снижению функциональной активности легких, развитию дыхательной недостаточности, легочного сердца, преждевременному летальному исходу. .... 48-49

**Зіннат**

Оригінальний цефуроксиму аксетил

**Призначений для лікування\*:**

Гострого циститу

Гострого фарингіту

Гострого пієлонефриту

Гострого бактеріального синуситу

Гострого тонзиліту

Гострого середнього отиту

\* Інструкція для медичного застосування препарату Зіннат.

**Інформація про профіль переносимості:** експериментальних доказів ембріопатичної або тератогенної дії цефуроксиму аксетилу немає, але, як і при застосуванні інших лікарських засобів, слід з обережністю призначати його в перші місяці вагітності. Цефуроксим проникає в грудне молоко, тому в період годування груддю препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування цефуроксиму (так само, як і інших антибіотиків) може призвести до надмірного росту Candida. Протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до цефалоспоринових антибіотиків. **Форми випуску:** 1 таблетка містить цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилу) 125 мг, 250 мг, 500 мг; 5 мл готової суспензії у флаконі містять цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилу) 125 мг. **Діюча речовина:** цефуроксим. **Показання:** для лікування інфекцій, що перелічені нижче, у дорослих та дітей віком від 3 місяців: гострий стрептококовий тонзиліт і фарингіт, гострий бактеріальний синусит, гострий середній отит, загострення хронічного бронхіту, спричинене збудниками чутливими до цефуроксиму аксетилу, цистит, пієлонефрит та ін. **Спосіб застосування та дози:** таблетки для лікування дорослих та дітей  $\geq 40$  кг: 250 мг 2 рази на добу при гострому тонзиліті і фарингіті, гострому бактеріальному синуситі, циститі, пієлонефриті; 500 мг 2 рази на добу при гострому середньому отиті, загостренні хронічного бронхіту; таблетки для лікування дітей  $<40$  кг, які можуть їх проковтнути: 10 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 125 мг 2 рази на добу при гострому тонзиліті і фарингіті, гострому бактеріальному синуситі; 15 мг/кг 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу циститі, пієлонефриті, дітям віком від 2 років та старшим з середнім отитом або, за необхідності, при більш серйозних інфекціях. Зазвичай тривалість лікування становить 7 днів (може бути від 5 до 10 днів). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків, цефуроксиму та до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі реакції гіперчутливості в анамнезі (наприклад, анафілактичні реакції) до будь-яких бета-лактамних антибіотиків іншого типу (пеніциліни, монобактами і карбапенеми). Побічні реакції: надмірний ріст Candida, еозинофілія, головний біль, запаморочення, гастроентерологічні розлади, включаючи діарею, нудоту, біль у животі, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** препарати, що зменшують кислотність шлункового соку, можуть зменшувати біодоступність Зіннату і мають властивість ліквідувати ефект покращеної абсорбції після прийому їжі. Одночасне застосування з пробенецидом та пероральними антикоагулянтами не рекомендується. **Передозування:** можливе подразнення головного мозку і виникнення судом, усувається шляхом гемодіалізу та перитонеального діалізу. **Особливості застосування:** немає досвіду застосування у дітей до 3-х місяців. Застосування цефуроксиму аксетилу (так само, як і інших антибіотиків) може призвести до надмірного росту Candida. З обережністю призначається пацієнтам, у яких були алергічні реакції на бета-лактамні антибіотики. Під час лікування хвороби Лайма спостерігається реакція Яриша-Герксгеймера, яка минає без лікування. Вагітність і лактація: Зіннат слід призначати вагітним та під час годування груддю тільки у випадках, коли користь застосування лікарського засобу переважає можливі ризики.

**Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**

Р. П.: № UA/5509/02/01; UA/5509/02/02; UA/5509/02/03; UA/5509/01/01; UA/5509/01/02.

Повну інформацію про лікарський засіб Ви можете отримати, звернувшись в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В, тел. (044) 585-51-85, www.ua.gsk.com З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитись в інструкції для медичного застосування за посиланням <https://gskpro.com/en-ua/>Повідомити про небажане явище Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email [oax70065@gsk.com](mailto:oax70065@gsk.com)Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (50) 381-43-49 або на e-mail [ua.complaints@gsk.com](mailto:ua.complaints@gsk.com)

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

PM-UA-CFA-JRNA-190001-2019.12.06.



# Бронхообструктивні захворювання: від загальних стандартних схем лікування до персоналізованої медицини

У жовтні 2019 року ДУ «Національний інститут фізичної реабілітації та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), у рамках робочої програми XII Національного астма-конгресу, провела науково-практичну конференцію «Бронхообструктивні захворювання: від загальних стандартних схем лікування до персоналізованої медицини». З-серед багатьох доповідей хотілося б, зокрема, виокремити ті, в яких розповідалося про використання сучасних комбінованих інгаляційних препаратів у лікуванні бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) відповідно до останнього перегляду Рекомендацій GINA 2019.



Особливостям використання пролонгованих бронхолітиків у терапії ХОЗЛ було присвячено доповідь завідувача кафедри фізичної реабілітації та пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», доктора медичних наук, професора М.М. Островського.

– Кожного дня ми робимо безліч вселяких справ, робимо автоматично, без будь-яких труднощів. Це сон, гігієнічні процедури, прийом їжі тощо. Пацієнту з ХОЗЛ (патогномонічною ознакою якого є стійка бронхообструкція) важко, а часто навіть неможливо робити ці повсякденні речі. При БА зазвичай є легші чи важчі дні, проте пацієнти з ХОЗЛ погано завжди. Єдиним вибором для них є постійний, регулярний прийом необхідних ліків. Стійку бронхообструкцію треба лікувати так званими бронхолітиками. Важливо, щоби бронхолітик діяв упродовж доби. Пацієнт із ХОЗЛ має щодня приймати ліки, які називаються базисними препаратами. При БА це інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), а при ХОЗЛ – пролонговані бронхолітики.

На жаль, за даними ВООЗ, комплаєнс пацієнтів до тривалої терапії складає лише приблизно 50%, а при ХОЗЛ – ще менше (10-40%). Незважаючи на те що ХОЗЛ – це четверта за поширеністю причина смерті у світі, прихильність цієї когорти пацієнтів до базисної терапії є набагато нижчою, ніж при інших захворюваннях. Як вважає ВООЗ, для цього є декілька причин. Передусім, це так званий людський фактор, тобто погляд пацієнта на лікування, когнітивний стан хворого, його віра в себе, наявність супутніх захворювань, ментальний профіль, стан свідомості. Друга група причин пов'язана з лікуванням, а саме із способом застосування препаратів, режимом їх дозування, наявністю поліпрагмазії та можливими побічними ефектами. Третя група причин низького комплаєнса включає такі медико-соціальні фактори, як взаємини між пацієнтом та лікарем, наявність соціального забезпечення, доступ до лікування, інструктаж щодо правильного використання доставкового пристрою та спостереження за пацієнтом у динаміці.

Корисні ефекти, які отримує пацієнт із ХОЗЛ при безперервній тривалій базисній терапії бронхолітиками тривалої дії (БТД), що містять тіотропію бромід, представлені в таблиці 1.

При використанні комбінованого інгаляційного препарату тіотропію бромід / олодатерол ефект виникає

вже протягом 5 хв після першої інгаляції, а покращання функції легень триває 24 год (так зване «фармакологічне стентування» бронхів протягом доби). Крім цього, уже в день використання зменшуються гіперінфляція та задишка та покращується фізична активність пацієнта.

Тіотропій впливає на м3-холінорецептори, більшість з яких знаходиться у великих бронхах. Тіотропій зменшує опір у 90% крупних бронхів і сприяє розкриттю альвеол. Таким чином, цей препарат більшою мірою покращує вдих. Олодатерол сприяє покращанню видиху. Використовуючи комбінований препарат тіотропію бромід / олодатерол, ми здійснюємо «фармакологічне стентування» бронхів та допомагаємо пацієнтові як вдихнути, так і видихнути. Згадані дві молекули є високоєфективними, але для повного прояву їхнього потенціалу компанією «Берінгер Інгельхайм» (Німеччина) було розроблено сучасний доставковий пристрій Спіолто® Респімат®, який завдяки своїй ефективності та зручності використання іноді називають кишеньковим небулайзером. Респімат забезпечує потрапляння молекул тіотропію броміду безпосередньо до м3-холінорецепторів, а олодатеролу – до бета-2-адренорецепторів бронхів, що розширює терапевтичні можливості при лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ. Тіотропій також має виражену протизапальну дію.

Важливо пам'ятати, що ефект від тіотропію броміду зростає щоденно та досягає максимуму лише на 9-му міс безперервного використання.

При тривалому використанні тіотропію броміду / олодатеролу виникають такі довгострокові ефекти, як профілактика ризику загострень, модифікація перебігу захворювання, зменшення процесу запалення у бронхах, а головне – зменшення смертності серед хворих на ХОЗЛ.

Використання пролонгованих бронхолітиків (наприклад, препарату Спіолто® Респімат®, який містить тіотропію та олодатерол, з доставковим пристроєм – респіматом) забезпечує стійке цілодобове розширення бронхів. При довготривалому систематичному використанні вказаних препаратів ми досягаємо переведення пацієнтів із групи високого в групу низького ризику. Отже, можна досягти того, що пацієнт із діагнозом ХОЗЛ, GOLD 2, група В, буде мати лише 1 загострення за 23 місяці. Ціна цього питання – щоденний прийом базисних препаратів. Зазвичай наші пацієнти 2-4 рази на рік звертаються до лікаря з таким загостренням ХОЗЛ, яке потребує екстреної госпіталізації, адже пацієнт не може адекватно дихати. Безсумнівно, при загостренні ХОЗЛ пріоритетним є використання системних ІГКС, бета-2-адреноміметиків та комбінованих короткодіючих препаратів, у той час як застосування пролонгованих бронхолітиків є низькоєфективним. Лікування таких пацієнтів веде до додаткових фінансових витрат із боку як пацієнта, так і держави. Пролонговані бронхолітики призначаються вже на початку фази ремісії захворювання, бо без них успіху в лікуванні ХОЗЛ годі й чекати.

У Рекомендаціях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2018-2019 при терапії ХОЗЛ уперше, як і при астмі, дозволили робити крок угору та крок вниз. Досягнувши стабілізації стану пацієнта, ми можемо зробити деескалацію лікування. Дослідження щодо такого режиму лікування проводилися саме з використанням фіксованих комбінованих засобів.

Українським важливим показником у лікуванні будь-якого захворювання є зменшення смертності. У пацієнтів

із ХОЗЛ, які безперервно отримують базисну терапію, загальна смертність зменшується на 16%.

Нами проведено дослідження впливу тіотропію на запалення бронхів і склад бронхоальвеолярного вмісту в пацієнтів із ХОЗЛ (рис. 1, 2).

При використанні тіотропію в бронхоальвеолярному вмісті зазначалося підвищення рівня поверхнево-активної фракції системи сурфактанту легень, секреторного імуноглобуліну А (sIg A), лізоциму, а також спостерігалось зменшення рівня колагену IV типу. Останнє зумовлено тим, що м3-рецептори наявні на міофібробластах. Імовірно, протизапальні ефекти тіотропію зумовлені не його безпосередньою дією, а меншою кількістю загострень у цих пацієнтів.

Що допомагає пацієнту з ХОЗЛ бути прихильним до базисної терапії?

Передусім це попередній негативний досвід (припинення прийому препарату призводило до загострення симптомів) та відповідність терапії потребам пацієнта (він відчуває покращання стану здоров'я). Наступними важливими факторами є довіра до лікаря, а також упевненість в ефективності лікарського засобу. Підвищення прихильності до лікування ХОЗЛ супроводжується зменшенням смертності від цієї патології на 57%, зниженням вартості стаціонарного лікування на 28,2%, а амбулаторного – на 12,8%.



Рис. 1. Рівень запалення бронхів, визначений під час проведення фібробронхоскопії

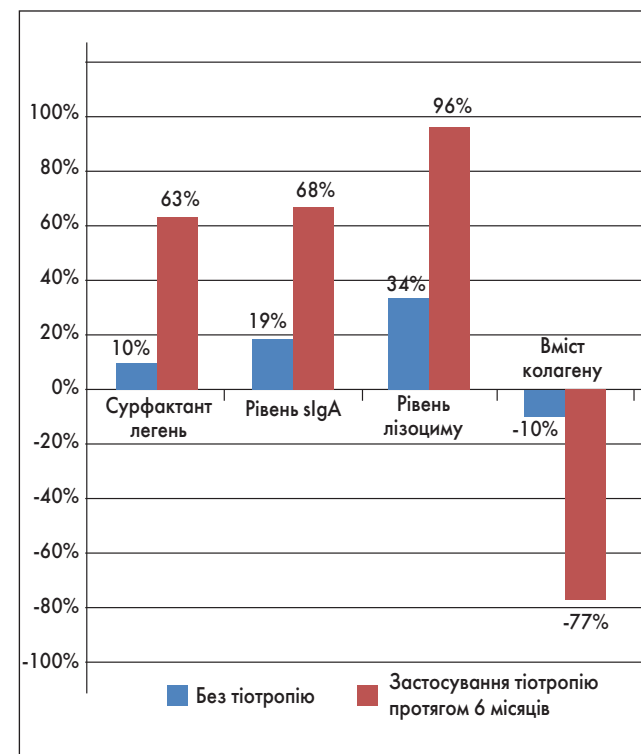


Рис. 2. Зміна у складі бронхоальвеолярного вмісту

Щоденні ефекти базисної терапії БТД	Довгострокові ефекти базисної терапії БТД	Додаткові ефекти базисної терапії БТД
«Фармакологічне стентування» бронхів протягом 24 год. Зменшення гіперінфляції. Зменшення задишки. Покращання фізичної активності	Профілактика загострень. Покращання якості життя. Зниження смертності	Зменшення нейтрофільного запалення. Покращання мукоціліарного кліренсу. Збільшення продукції сурфактанту. Зменшення гіперреактивності бронхів





Про гострі моменти застосування ІГКС у лікуванні ХОЗЛ розповів професор кафедри патофізіології легень амбулаторної клініки об'єднаних закладів легень при Національному дослідному інституті з вивчення туберкульозу та захворювань легень (м. Варшава, Польща), доктор медицини Piotr Bogos.

— При використанні ІГКС у пацієнтів із ХОЗЛ виникає багато питань. Насамперед, нас цікавить, чи мають ІГКС при ХОЗЛ протизапальну дію, чи зменшують смертність та чи покращують виживаність цієї групи пацієнтів. Не менш важливим є визначення впливу ІГКС на якість життя хворих на ХОЗЛ. Також необхідно враховувати такі можливі побічні ефекти ІГКС, як розвиток пневмонії, туберкульозу (ТБ) легень чи виникнення інших

непульмонологічних ускладнень (табл. 2). Лише при комплексній ґрунтовній оцінці всіх факторів ми зможемо знайти нішу для застосування ІГКС при ХОЗЛ.

У ході лікування пацієнта зі стабільним ХОЗЛ ми переслідуюмо такі цілі:

1. Зменшення проявів захворювання:
  - полегшення симптомів;
  - підвищення толерантності до фізичних навантажень;
  - покращання стану здоров'я.
2. Зменшення ризику:
  - запобігання прогресуванню захворювання;
  - запобігання проявам захворювання та їх лікування;
  - зменшення числа випадків смерті.

Численні дослідження показують, що ІГКС не має протизапального ефекту, не уповільнює прогресування захворювання та не підвищує виживаність цієї когорти пацієнтів. Сумнівним залишається також їх вплив на покращання якості життя та на захист від проявів захворювання.

Щодо співвідношення ризику та користі використання ІГКС у пацієнтів із ХОЗЛ можна констатувати, що ризик розвитку пневмонії залежить від дози ІГКС, тривалості застосування та є зворотним у разі

відміни цього препарату. У більш як 20% пацієнтів із ХОЗЛ, які лікувалися за допомогою ІГКС та мали можливі ознаки «перенесеного ТБ» на рентгенограмі органів грудної клітки, розвивався ТБ протягом 7 років. При тривалому прийомі ІГКС у лікуванні ХОЗЛ ризик переломів починає підвищуватися через 4 роки безперервного використання.

Чи є еозинофілія прогностичним фактором ризику загострення ХОЗЛ? Еозинофілія в периферичній крові виявляється при алергічних, паразитарних чи інших інфекційних захворюваннях (наприклад, хламідіоз, ТБ, інфекційний мононуклеоз), новоутвореннях (Ходжкінська лімфома, лейкемія), захворюваннях сполучної тканини (люпус, ревматоїдний артрит, виразковий коліт чи хвороба Крона), цирозі печінки.

Лікування будь-якого захворювання найперше має бути безпечним. Застосування ІГКС при ХОЗЛ підвищує ризик розвитку пневмонії, ТБ легень, цукрового діабету, перелому кісток, але не покращує виживання пацієнтів, не уповільнює прогресування захворювання та не впливає позитивно на якість життя хворих.

Підготував Валерій Палько

3

### Довідка ЗУ

На сьогодні препарат Спіолто® Респімат® схвалено для терапії пацієнтів із ХОЗЛ більш як у 20 країнах ЄС, а також у США, Канаді та Австралії. В основі цього препарату лежить тіотропій, який водночас є активним інгредієнтом препарату Спірива® Респімат®. Останній найчастіше призначається в якості підтримувального лікування ХОЗЛ. Досвід практичного використання препарату Спірива® Респімат® у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості перевищує 40 млн пацієнто-років. Ефективність тіотропію підсилена завдяки додаванню олодаторолу, бета-2-агоніста тривалої дії зі швидким початком дії, спеціально розробленого для синергічної дії з тіотропієм. Препарат Спіолто® Респімат® доставляється у бронхи за допомогою інгалятора Респімат, який забезпечує легкість інгаляції навіть при ослабленому вдиху.

## АНОНС



Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

### Науково-практична конференція з міжнародною участю

## «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику»

26 березня 2020 р., м. Київ

До участі в роботі конференції запрошуюються: дитячі інфекціоністи, педіатри, лікарі-інфекціоністи, лікарі загальної практики/сімейної медицини, завідувачі та спеціалісти науково-дослідних лабораторій, лікарі станції/відділення швидкої та невідкладної медичної допомоги, терапевти.

#### Куратор

Сергій Олександрович Крамарьов — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Відвідування конференції — безкоштовне.

#### Детальніше:

[www.mediamed.com.ua](http://www.mediamed.com.ua)

+38 098 080-72-66

E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua)

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

14-16 квітня 2020 року



## МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

Виставковий центр ACCO International



м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б станція метро «Шулявська»

#### Організатори



23-25 вересня 2020 року



## XIII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА LABComplex

АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЙ HI-TECH

+380 (44) 206-10-15

+380 (44) 206-10-16

+380 (44) 206-10-99



@lab@lmt.kiev.ua

@labcomplex@lmt.kiev.ua

@info@labcomplex.com

[WWW.LABCOMPLEX.COM](http://WWW.LABCOMPLEX.COM)



# Ефективність і безпека біластину в зменшенні свербіжів у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою та іншими захворюваннями шкіри: експериментальне дослідження

Свербіж є поширеним симптомом, який виникає за багатьох захворюваннях шкіри, зокрема при кропив'янці, atopічному дерматиті, екземі та прурити. Наявність свербіжів може негативно вплинути на якість життя пацієнтів та їхнє психосоціальне благополуччя. Кропив'янка – це захворювання, яке опосередковується тучними клітинами та призводить до появи висипу у вигляді пухирів та/або ангіоневротичного набряку. В основі розвитку кропив'янки лежать такі патофізіологічні механізми, як вивільнення гістаміну та інших медіаторів активованими тучними клітинами шкіри. Хронічну кропив'янку диференціюють на хронічну спонтанну та індуковану. Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) визначається як спонтанна поява пухирів та/або ангіоневротичного набряку протягом  $\geq 6$  тиж після дії відомого чи невідомого чинника. Чинні клінічні настанови рекомендують використовувати  $H_1$ -гістамінні препарати як засоби першої лінії в лікуванні кропив'янки.

Біластин – потужний та специфічний  $H_1$ -антигістамінний препарат, ефективний у симптоматичному лікуванні ХСК. Застосування біластину в дозі 20 мг на добу протягом 28 днів значуще зменшує симптоми свербіжів у пацієнтів і покращує якість їхнього життя. Біластин у зазначеній дозі також зменшує гістамін-індукований висип у здорових добровольців ( $n=6-8$ ), а також починає діяти швидше, ніж 10 мг цетиризину, 5 мг дезлоратидину чи 10 мг рупатадину.

III фаза багатоцентрового відкритого дослідження, яке проводилося в Японії, показала, що 20 мг біластину діють тривало та ефективно, особливо при застосуванні

в пацієнтів із ХСК чи свербіжем у разі захворювань шкіри. Крім того, висока ефективність і хороший профіль безпеки біластину роблять можливим чотирикратне підвищення його добової дози в пацієнтів зі стійкою до лікування кропив'янкою (відповідно до рекомендацій EAACI/GA2LEN/EDF/WAO щодо лікування кропив'янки).

Головною метою дослідження була оцінка ефективності біластину в усуненні свербіжів у пацієнтів із ХСК та іншими захворюваннями шкіри. Крім визначення ефективності терапії оцінювалися вплив біластину на якість життя, а також безпека та переносимість препарату.

## Пацієнти та методи

Робота представляє собою IV фазу багатоцентрового відкритого дослідження ефективності й безпеки біластину в усуненні свербіжів у пацієнтів із ХСК та іншими захворюваннями шкіри, які супроводжуються свербіжем. Дослідження проводилося в 10 європейських центрах в Іспанії, Угорщині та Польщі (Eudra CT No.:2016-001505-17).

## Критерії включення та виключення

До участі в дослідженні було включено пацієнтів у віці 18-74 роки, які мали ХСК, екзему/дерматит, прурити чи свербіж шкіри та не реагували на використання плацебо протягом 7-14 днів і отримали принаймні 4 бали за шкалою оцінки свербіжів протягом останніх 3 днів. Крім того, пацієнти з діагностованою ХСК мали бути перед включенням у дослідження мати принаймні 16 балів за шкалою 7-денної оцінки активності кропив'янки (UAS, Urticaria Activity Score; UAS7 – сума від щоденної кількості балів за 7 днів). Активність кропив'янки оцінювалася від 0 (відсутня) до 3 (інтенсивна) балів та відповідала сумі балів свербіжів й висипу. Максимальне значення UAS – 6, UAS7 – 42.

У групу екзему/дерматиту було включено пацієнтів з екземою (гострою, хронічною, нумулярною, дисгіротиною або астеатозною) або дерматитом (контактним, atopічним або аутосенсibiliзаційним та простим хронічним лишаєм). У групі прурити виділили гострі, підгострі або хронічні захворювання, а пацієнтів зі шкірним свербіжем розділили на тих, у кого були системні або місцеві прояви захворювання.

З дослідження було виключено пацієнтів із пухлинними захворюваннями в анамнезі та тяжкою коморбідністю (порушенням функцій печінки, нирок, шитоподібної залози, серця); наявністю гематологічних, аутоімунних захворювань, психіатричних та неврологічних розладів; з грибковими, бактеріальними або вірусними інфекціями (крім тих, які не ускладнювали оцінку ефективності лікування); з алергією на антигістамінні засоби; із захворюваннями, які могли б ускладнити оцінку результатів лікування (холінергічні, психічні, паранеопластичні, паразитарні захворювання, пігментована кропив'янка, ангіїти, захворювання сполучної тканини, тяжкий дермографізм, синдром Шніцлера, кріопірин-асоційований періодичний синдром і псориаз); вагітних жінок і матерів, які годують груддю, а також пацієнтів, які не користуються надійними методами контрацепції. Також були виключені з дослідження пацієнти, які лікувались антигістамінними та антиалергічними засобами, ліками проти свербіжів, антиплазмініними препаратами, гліциризинатом або діамінодифенілсульфоном протягом 7 днів напередодні дослідження, системними кортикостероїдами, імуносупресивними ліками (метотрексатом, циклофосфамідом), інгібіторами Р-глікопротеїну або такролімусу гідратом протягом 30 днів до початку дослідження.

## Лікування

Пацієнти отримували 20 мг біластину перорально 1 раз на добу протягом 8 тижнів. Хворі, які не досягли поліпшення принаймні на 30% (за шкалою оцінки свербіжів) протягом 2 тиж лікування, були позначені як нереспондери. Останнім дозу біластину збільшували до 40 мг на добу (2 рази на добу по 20 мг) протягом наступних 6 тиж дослідження.

## Результати

Первинна кінцева точка дослідження – зменшення інтенсивності свербіжів (який оцінювався щотижня), оціненого за шкалою від 0 (відсутній) до 3 (інтенсивний) протягом 8 тижнів. Вторинною кінцевою точкою для пацієнтів із ХСК була середня зміна показника UAS7 від початкового значення до 1-го, 2-го, 4-го та 8-го тиж; середня зміна інтенсивності свербіжів від початкового рівня до 1-го, 2-го та 4-го тиж, середня зміна даних, отриманих за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) щодо свербіжів (від 0 до 100 мм) від початкового рівня до 1-го, 2-го, 4-го та 8-го тиж, щоденні зміни значення UAS, наявності висипу та свербіжів, зміна дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ) від початку дослідження до 4-го та 8-го тижня.

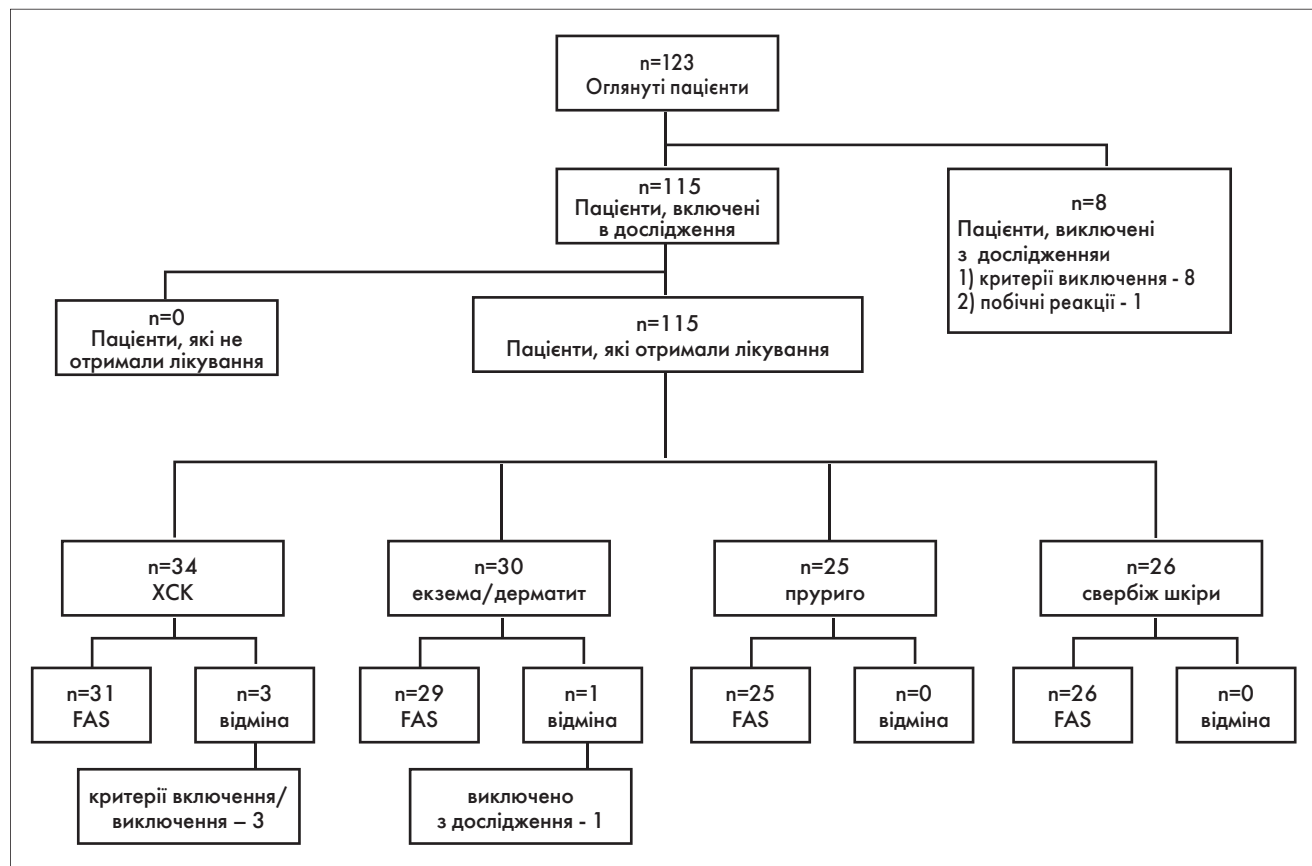


Рис. 1. Розподіл учасників дослідження

	ХСК (n=34)	Екзема/дерматит (n=30)	Прурити (n=25)	Свербіж шкіри (n=26)	Усі пацієнти (n=115)
Стать (чоловіки/жінки), n (%)	27 (79,4) / 7 (20,6)	18 (60,0) / 12 (40,0)	20 (80,0) / 5 (20,0)	21 (80,8) / 5 (19,2)	86 (74,8) / 29 (25,2)
Вік, n (%):	43,85 (14,59)	37,30 (11,45)	46,68 (14,16)	44,19 (16,98)	42,83 (14,58)
• від $\geq 18$ до $\leq 65$ років;	33 (97,1)	30 (100,0)	23 (92,0)	22 (84,6)	108 (93,9)
• від $\geq 65$ до $\leq 75$ років	1 (2,9)	0 (0,0)	2 (8,0)	4 (15,4)	7 (6,1)
Етнічна приналежність, n (%):	34 (100,0)	30 (100,0)	24 (96,0)	26 (100,0)	114 (99,1)
• білий/кавказець	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
• американський індіанець	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,53 (6,08)	25,62 (3,91)	28,09 (5,04)	25,69 (4,59)	26,44 (5,05)
Наявність супутніх захворювань, n (%)	28 (82,4)	21 (70,0)	18 (72,0)	14 (53,8)	81 (70,4)
Приєм інших ліків, n (%)	27 (79,4)	24 (80,0)	20 (80,0)	16 (61,5)	87 (75,7)

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла.



До вторинної кінцевої точки дослідження в пацієнтів з екземою/дерматитом, пруритом та свербіжем шкіри віднесли середню зміну індексу інтенсивності свербіжу від початкового рівня до 1-го, 2-го та 4-го тиж, середню зміну свербіжу за шкалою ВАШ від початкового рівня до 1-го, 2-го, 4-го та 8-го тиж, зміну індексу шоденного свербіжу від початкового рівня, зміну за шкалою висипу (від 0, тобто відсутній, до 4-го, тобто тяжкий) від початкового рівня до 2-го, 4-го, 8-го тиж, зміну дерматологічного індексу якості життя до 4-го та 8-го тиж; для пацієнтів з екземою/дерматитом чи пруритом визначали зміну інтенсивності висипу (за шкалою від 1 до 6) до 2-го, 4-го та 8-го тижня.

### Статистичні методи

Для повного аналізу первинної кінцевої точки дослідження використовувався повний набір даних для аналізу (Full Analysis Set (FAS) population, у тому числі рандомізовані пацієнти) з РР-популяцією (Per Protocol (PP) population, пацієнти, які завершили дослідження згідно з протоколами).

Усі початкові шкали враховували середню кількість балів на момент початку дослідження та в попередні 3 дні (всього 4 дні), окрім UAS7, яка становила суму останніх 7 оцінок перед початком дослідження. При вивченні безпеки препарату враховували всіх пацієнтів, які отримували принаймні одну стандартну дозу біластину.

Первинна кінцева точка (щотижнева зміна індексу свербіжу з початку до 8-го тиж дослідження) аналізувалася з використанням парного двовибіркового t-тесту Стьюдента з альфа=0,05, що включало довірчий інтервал (ДІ) 95%. Непараметричний критерій Вілкоксона застосовувався для даних, які мали неправильний розподіл (nonnormally distributed data). Усі дослідження проводили в групах захворювань без будь-якого порівняння між ними. Подібні аналізи було проведено для оцінки вторинних кінцевих точок ефективності. Небажані явища та серйозні ПР було кодовано за допомогою поточної версії медичного словника регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) та розподілено за тяжкістю. ЕКГ, візуальні ознаки та лабораторні дані були відображені в окремих списках.

### Етичні міркування

Це дослідження проводилося відповідно до рекомендацій ІСНР-ГСР, Гельсінгської декларації (18-та Світова медична асамблея, 1964 рік) та її останнього перегляду (Фортеза, жовтень 2013 р.) і згідно з місцевими законами та нормами тих країн, де проводилося дослідження. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

### Результати дослідження

#### Характеристика пацієнтів

Загалом у дослідження було включено 115 пацієнтів із ХСК (n=34), екземою/дерматитом (n=30), пруритом

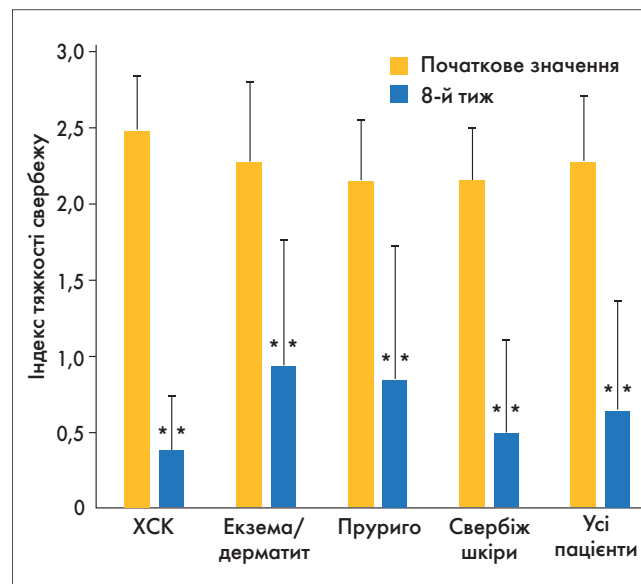


Рис. 2. Гістограма зменшення індексу тяжкості свербіжу на тлі прийому біластину впродовж 8 тиж

Індекс інтенсивності свербіжу	ХСК (n=31)	Екзема/дерматит (n=29)	Пруритом (n=25)	Свербіж шкіри (n=26)	Усі пацієнти (FAS-популяція, n=111)
Початкове значення	2,48 (0,37)	2,29 (0,51)	2,15 (0,41)	2,15 (0,36)	2,28 (0,44)
8-й тиж	0,37 (0,36)	0,94 (0,82)	0,85 (0,89)	0,49 (0,62)	0,65 (0,72)
Зменшення за 8 тиж	2,11 (0,44)	1,36 (0,79)	1,3 (0,92)	1,66 (0,63)	1,63 (0,72)
% зменшення за 8 тиж	85,43 (13,66)	59,63 (32,96)	60,06 (39,19)	77,69 (25,43)	71,16 (30,66)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблиця 3. Середня зміна індексу інтенсивності свербіжу від початкового рівня до 1-го, 2-го та 4-го тиж (FAS-популяція, n=111)

Індекс інтенсивності свербіжу	ХСК (n=31)	Екзема/дерматит (n=29)	Пруритом (n=25)	Свербіж шкіри (n=26)	Усі пацієнти (n=111)
Початкове значення	2,48 (0,37)	2,29 (0,51)	2,15 (0,41)	2,15 (0,36)	2,28 (0,44)
1-й тиж	1,50 (0,75)	1,76 (0,67)	1,63 (0,76)	1,49 (0,57)	1,60 (0,69)
Зменшення на 1-му тиж	0,98 (0,68)	0,53 (0,49)	0,52 (0,76)	0,66 (0,51)	0,68 (0,64)
% зменшення на 1-му тиж	40,20 (29,09)	23,73 (23,31)	23,25 (34,61)	30,39 (23,67)	29,78 (28,42)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2-й тиж	1,07 (0,88)	1,41 (0,77)	1,43 (0,91)	1,15 (0,74)	1,26 (0,83)
Зменшення на 2-му тиж	1,40 (0,91)	0,88 (0,70)	0,72 (0,99)	1,00 (0,69)	1,02 (0,86)
% зменшення на 2-му тиж	56,40 (36,40)	38,89 (31,28)	30,80 (49,02)	46,47 (32,67)	43,73 (38,32)
Значення p	<0,001	<0,001	0,013	<0,001	<0,001
4-й тиж	0,56 (0,52)	1,11 (0,77)	0,89 (0,73)	0,54 (0,61)	0,77 (0,70)
Зменшення на 4-му тиж	1,92 (0,57)	1,18 (0,81)	1,26 (0,81)	1,62 (0,65)	1,51 (0,77)
% зменшення на 4-му тиж	77,64 (19,84)	50,00 (35,32)	57,64 (34,27)	74,94 (27,04)	65,28 (31,42)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

(n=25) та свербіжем шкіри (n=26) (рис. 1). До групи екземи/дерматиту ввійшли 19 пацієнтів із atopічним дерматитом, 7 – з контактним дерматитом та 4 – із хронічною екземою. У групі пруритом 24 пацієнти мали хронічне та 1 пацієнт – підгостре пруритом; у групі свербіжу шкіри 24 пацієнти мали системний та 2 пацієнти – місцевий свербіж шкіри. Демографічні характеристики пацієнтів на початку дослідження представлено в таблиці 1. Жінок було більше (n=86; 74,8%), ніж чоловіків (n=29; 25,2%). Середній вік учасників склав 42,83±14,58 року. Вік більшості пацієнтів (93,9%) склав від 18 до 65 років.

Середній час від постановки діагнозу для всіх пацієнтів становив 2 роки (від 1 року в групі ХСК до 2,5 року в групі екземи/дерматиту). Загалом 81 (70,4%) пацієнт повідомив про наявність принаймні однієї супутньої патології. Найчастіше це були алергічний риніт (n=26; 22,6%), астма (n=22; 19,1%), артеріальна гіпертензія (n=19; 16,5%) та алергічний кон'юнктивіт (n=16; 13%).

Загалом 87 (75,7%) пацієнтів повідомили про прийом принаймні одного супутнього препарату. Найчастіше пацієнти застосовували пом'якшувальні та захисні креми (n=23; 20%), сальбутамол (n=16; 13,9%), рідке мило (n=12; 10,4%), парацетамол (n=10; 8,7%) та левотироксин натрію (n=10; 8,7%). Прихильність до лікування становила 100%.

### Аналіз ефективності

#### Первинна кінцева точка

Аналіз усіх пацієнтів FAS-популяції (n=111) показав, що використання біластину призвело до статистично значущого (p<0,001) зменшення індексу інтенсивності свербіжу до 8-го тиж дослідження (рис. 2). Відносне зменшення становило 71,16%, абсолютне – 1,63 бала для всіх пацієнтів. Біластин викликав зменшення свербіжу у всіх групах (p<0,001 для всіх), а найбільше знижував цей показник у групі ХСК (на 85,43% та 2,11 бала) та групі свербіжу шкіри (на 77,69% та 1,66 бала); найменше зниження спостерігалось у групах пруритом (на 77,69% та 1,66 бала) та екземи/дерматиту (на 59,63% та 1,3 бала). Індекс інтенсивності свербіжу на початку та на 8-му тиж дослідження для кожної групи представлені в таблиці 1. Значення первинної кінцевої точки було значущим (p<0,001) у РР-популяції (n=94).

Спеціальний аналіз пацієнтів у РР-популяції (n=63), які досягли зменшення симптомів більш як на 30% на 2-му тиж, показав збіжність з FAS-популяцією результати: середнє зменшення індексу свербіжу від початку до 8-го тиж було значущим у всіх пацієнтів, а також у кожній групі окремо (p<0,001). До нереспондерів (n=31)

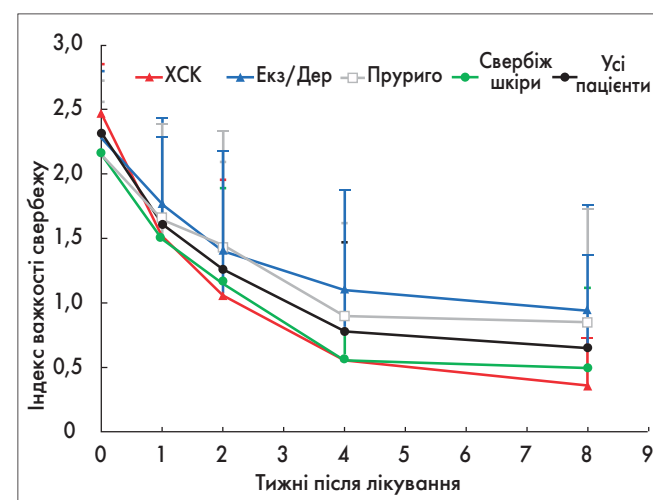


Рис. 3. Зміна індексу інтенсивності свербіжу на тлі терапії біластином у пацієнтів із ХСК (n=31), екземою/дерматитом (Екз/Дер, n=29), пруритом (n=25), свербіжем шкіри (n=26) та усіх пацієнтів (n=111, FAS-популяція)

було віднесено тих учасників, в яких на 2-му тиж лікування свербіж зменшився менш ніж на 30%. У цих пацієнтів дозу біластину підвищували до 40 мг на добу, що призводило до статистично значущого зменшення свербіжу. Відносне зменшення становило 49,08%, абсолютне значення – 1,13 бала. Протягом дослідження спостерігалось прогресуюче зменшення тяжкості свербіжу (рис. 3).

#### Вторинні кінцеві точки

Застосування біластину супроводжувалося статистично значущим зменшенням інтенсивності свербіжу від початку дослідження до 1-го, 2-го та 4-го тиж (p<0,001). Відносне зменшення становило 29,78%, абсолютне – 0,68 бала на 1-му тиж, із кращим зростанням до 43,73% та 1,02 бала на 2-му тиж, та 65,28% та 1,51 бала – на 4-му. Найбільше свербіж зменшувався в групах ХСК (на 40,2; 56,4 та 77,64% відповідно) та в групі свербіжу шкіри (на 30,39; 46,47 та 74,94% відповідно) (табл. 3).

Зміна тяжкості свербіжу в респондерів та нереспондерів РР-популяції до 1-го, 2-го та 4-го тиж показана в таблиці 4. Пацієнти із субгрупи респондерів показали результати, збіжні з такими у FAS-популяції. Хоча для групи нереспондерів не було статистично значущої різниці на 2-му тиж (p=0,2162), середня зміна тяжкості свербіжу на 4-му та 8-му тиж виявилася статистично значущою (p<0,001 для кожного) після підвищення дози біластину до 40 мг на добу. Відносне зменшення у всіх пацієнтів на 4-му та 8-му тиж становило 45,39 та 49,08% відповідно, з абсолютним зменшенням на 1,05 та 1,13 бала відповідно.

Біластин призводив до статистично значущого зменшення інтенсивності свербіжу, оціненої за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у всіх пацієнтів на 1-му, 2-му, 4-му та 8-му тиж від початку лікування (p<0,01). Зазначалося прогресуюче зменшення вказаного параметру (рис. 4) з відносним і абсолютним зменшенням на 77,48% та 44,96 мм на 8-му тиж відповідно. Свербіж, оцінений за ВАШ, достовірно зменшувався на 1-му, 2-му, 4-му та 8-му тиж у кожній групі (p<0,001, крім 1-го тиж у групі екзема/дерматит, p=0,0015).

Продовження на стор. 14.



Esther Serra, Cristina Campo, Zoltan Novaks, Bernadetta Majorek-Olechowska та ін.

## Ефективність і безпека біластину в зменшенні свербіжів у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою та іншими захворюваннями шкіри: експериментальне дослідження

Продовження. Початок на стор. 12.

Найсуттєвішим покращання було в пацієнтів із ХСК (на 52,91; 66,86; 88,14 та 92,59% на 1-му, 2-му, 4-му та

8-му тиж відповідно) та свербіжем шкіри (18,65; 46,71; 75,12 та 83,21% відповідно).

У хворих на ХСК щоденний показник UAS значно покращувався вже після однократного застосування

біластину. Абсолютне зменшення значення UAS за день становило 1,52 бала ( $p < 0,001$ ). У загальній групі ХСК використання біластину сприяло значущому зменшенню значення UAS7 на 1-му, 2-му, 4-му та 8-му тиж лікування (для всіх  $p < 0,01$ ). Спостерігалось прогресивне покращання за шкалою UAS7, з відносним зменшенням на 32,10% (абсолютне зменшення 9,84 бала), 51,84 (15,87 бала), 74,84% (22,9 бала) та 82,74% (25,65 бала) через 1, 2, 4 та 8 тиж відповідно. Аналогічні результати були отримані в групах респондерів і нереспондерів (починаючи з 2-го тиж лікування, рис. 5).

Використання біластину сприяло зменшенню ДІЯЖ для всіх пацієнтів у кожній групі на 4-му та 8-му тиж ( $p < 0,001$  для всіх; табл. 5, рис. 5). У всіх пацієнтів спостерігалось загальне зменшення ДІЯЖ зі статистичним зменшенням загальної кількості балів на 4-му (відносне зменшення 61,41%, абсолютне зменшення 8,23 бала) та 8-му тиж (75,96%, 9,82 бала) відповідно до початкової оцінки у FAS-популяції ( $p < 0,001$ ). У групах захворювання ці різниці були також статистично значущими ( $p < 0,001$  для кожної групи на 4-му та 8-му тиж), зі зменшенням ДІЯЖ у пацієнтів із ХСК на 4-му тиж на 73,02% (10,10 бала) та 8-му тиж на 89,62% (12,10 бала); у групі екземи/дерматиту на 4-му тиж на 44,42% (6,24 бала) та 8-му тиж на 66,76% (8,48); у групі пруріго зменшення складало 47,06% (6,52 бала) та 63,58% (8,12 бала) на 4-му та 8-му тиж відповідно; у групах свербіжів шкіри зменшення становило 80,31% (9,88 бала) та 81,86% (10,23 бала) відповідно.

Наявність висипу та загальне покращання оцінювали лише в групах екземи/дерматиту і пруріго. При поєднаному аналізі обох груп ( $n=54$ ) було виявлено, що біластин призводив до значущого покращання на 4-му та 8-му тиж ( $p < 0,001$  для обох груп). При аналізі обох груп разом ( $n=54$ ) біластин показав значне покращання щодо наявності висипу на 4-му та 8-му тиж ( $p < 0,001$ ). Це пояснювалось суттєвим зменшенням висипу в групі пруріго із середнім зменшенням інтенсивності висипу на 4-му та 8-му тиж на 1,04 та 1,36 відповідно. У групі екземи/дерматиту не спостерігалось такого ж зменшення висипу, оціненого за шкалою наявності висипу (rash score). Загальне покращання зазначалось у групах екземи/дерматиту та пруріго на 2-му тиж, причому 66,7% (група легких проявів), 79,6% (група середньої тяжкості) та 87% (група з тяжкими проявами) пацієнтів повідомили про покращання на 2-му, 4-му та 8-му тиж відповідно.

### Аналіз безпеки

Протягом дослідження зареєстровано 92 побічні реакції (ПР) у 39 пацієнтів (33,9%). У групі ХСК 10 (29,4%) пацієнтів повідомили про 16 ПР; у групі екземи/дерматиту 10 (33,3%) – про 39 ПР; у групі пруріго 12 (48,0%) – про 22 ПР та в групі свербіжів шкіри 7 (26,9%) – про 15 ПР. Найчастішою небажаною реакцією був головний біль, який виник 20 раз у 8 (7%) пацієнтів. Усі ПР були легкими (49 із 92 повідомлених випадків) чи середньої (43 з 92) тяжкості.

5 (5,4%) із 92 ПР розглядалися дослідниками як такі, що можуть мати зв'язок із прийомом препарату. Вони були зареєстровані в 1 пацієнта з групи екземи/дерматиту. У пацієнта визначалися серцебиття, сухість у роті, зниження апетиту, гіпостезія та інсомнія. Усі прояви

Таблиця 4. Середня зміна індексу інтенсивності свербіжів від початкового рівня до 1-го, 2-го та 4-го тиж: аналіз респондерів та нереспондерів (PP-популяція,  $n=94$ )

Респондери					
Індекс інтенсивності свербіжів	ХСК (n=20)	Екзема/дерматит (n=16)	Пруриго (n=12)	Свербіж шкіри (n=15)	Усі пацієнти (n=63)
Початкове значення	2,45 (0,39)	2,20 (0,53)	2,19 (0,39)	2,12 (0,19)	2,26 (0,41)
1-й тиж	1,24 (0,69)	1,49 (0,68)	1,18 (0,75)	1,30 (0,58)	1,30 (0,67)
Зменшення на 1-му тиж	1,21 (0,57)	0,71 (0,51)	1,01 (0,80)	0,82 (0,58)	0,95 (0,62)
% зменшення на 1-му тиж	50,91 (24,98)	33,30 (24,68)	46,13 (34,96)	38,59 (26,99)	42,60 (27,77)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2-й тиж	0,56 (0,40)	0,87 (0,43)	0,65 (0,50)	0,62 (0,39)	0,67 (0,43)
Зменшення на 2-му тиж	1,89 (0,48)	1,34 (0,42)	1,53 (0,65)	1,50 (0,40)	1,59 (0,52)
% зменшення на 2-му тиж	77,26 (17,27)	61,28 (14,47)	69,51 (23,63)	70,79 (17,99)	70,18 (18,73)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4-й тиж	0,40 (0,42)	0,74 (0,60)	0,49 (0,47)	0,29 (0,31)	0,48 (0,48)
Зменшення на 4-му тиж	2,05 (0,47)	1,46 (0,86)	1,70 (0,62)	1,83 (0,35)	1,78 (0,63)
% зменшення на 4-му тиж	84,11 (15,90)	62,00 (38,88)	77,32 (22,09)	86,49 (15,42)	77,77 (26,06)
Значення p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Нереспондери					
Індекс інтенсивності свербіжів	ХСК (n=5)	Екзема/дерматит (n=9)	Пруриго (n=9)	Свербіж шкіри (n=8)	Усі пацієнти (n=31)
Початкове значення	2,45 (0,33)	2,39 (0,55)	2,31 (0,37)	2,22 (0,45)	2,33 (0,43)
1-й тиж	2,26 (0,57)	2,19 (0,56)	2,32 (0,28)	1,79 (0,41)	2,13 (0,48)
Зменшення на 1-му тиж	0,19 (0,50)	0,20 (0,38)	-0,01 (0,32)	0,43 (0,29)	0,20 (0,38)
% зменшення на 1-му тиж	7,81 (21,65)	7,44 (15,89)	-1,69 (13,79)	18,77 (12,70)	7,77 (16,65)
Значення p	0,4385	0,1536	0,9152	0,0037	0,0076
2-й тиж	2,51 (0,24)	2,33 (0,36)	2,33 (0,34)	1,93 (0,34)	2,26 (0,38)
Зменшення на 2-му тиж	-0,006 (0,17)	0,06 (0,28)	-0,03 (0,36)	0,29 (0,32)	0,07 (0,32)
% зменшення на 2-му тиж	-3,11 (6,92)	0,08 (13,23)	-2,27 (14,30)	11,98 (12,18)	1,96 (13,41)
Значення p	0,4363	0,5721	0,8233	0,0367	0,2162
4-й тиж	1,00 (0,40)	1,83 (0,59)	1,35 (0,87)	0,77 (0,69)	1,28 (0,78)
Зменшення на 4-му тиж	1,45 (0,61)	0,56 (0,25)	0,96 (0,90)	1,45 (0,76)	1,05 (0,75)
% зменшення на 4-му тиж	58,10 (18,29)	24,76 (11,85)	40,78 (39,52)	65,85 (29,03)	45,39 (31,11)
Значення p	0,0062	<0,001	0,0128	<0,001	<0,001

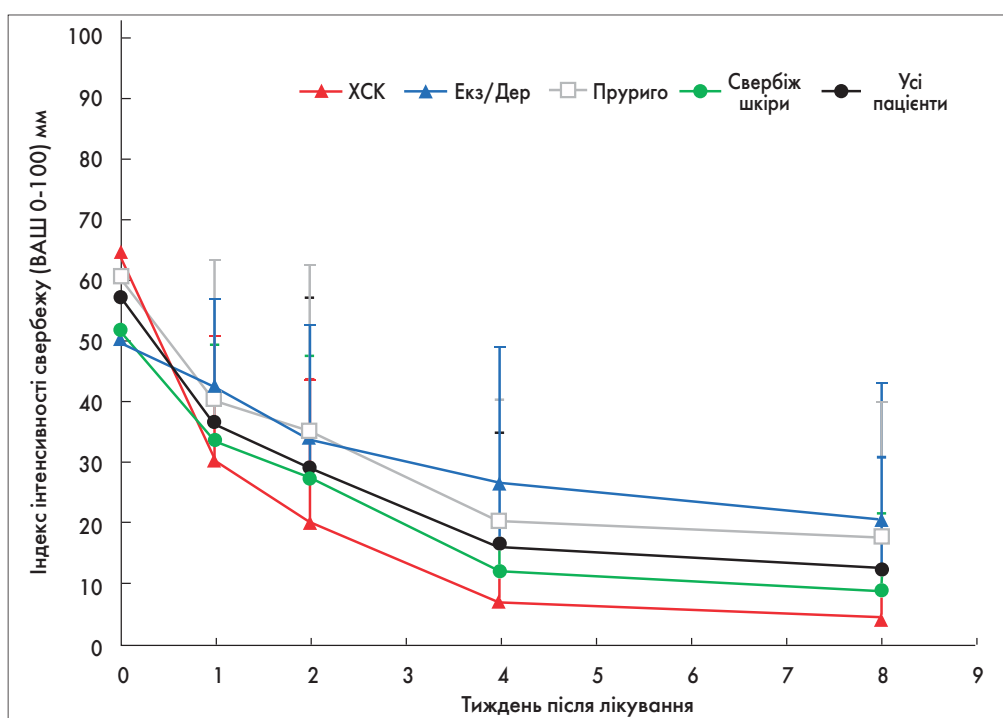


Рис. 4. ВАШ для оцінки інтенсивності свербіжів при лікуванні біластином у пацієнтів із ХСК ( $n=31$ ), екземою/дерматитом ( $n=29$ ), пруріго ( $n=25$ ), свербіжем шкіри ( $n=26$ ) та в усіх пацієнтів (FAS-популяція,  $n=111$ )

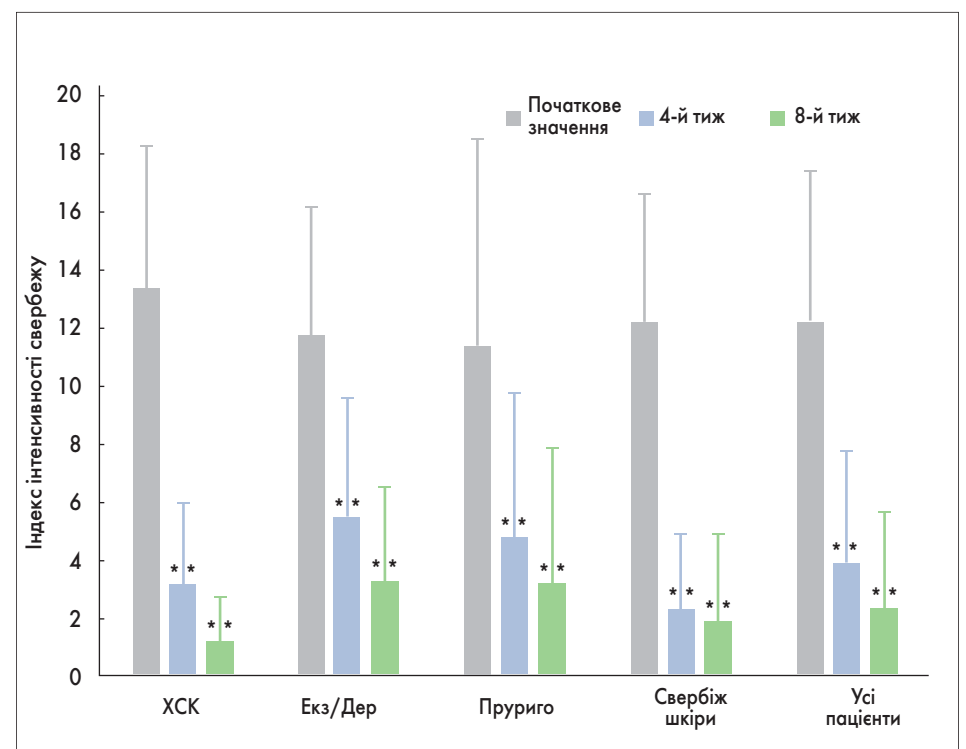


Рис. 5. Зменшення індексу інтенсивності свербіжів від початкового рівня до 4-го й 8-го тиж (FAS-популяція)







# ЦЕФМА

цефподоксим

## ЄДИНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЦЕФПОДОКСИМ В УКРАЇНІ!<sup>3</sup>



- Подібний цефтриаксону спектр дії та ефективність<sup>1,2</sup>
- Ефективна ерадикація найчастіших збудників респіраторних захворювань *Str. Pneumoniae*, *H. Influenzae*<sup>1,2</sup>
- Зручний прийом: 1 таблетка 200 мг 2 рази на добу<sup>4</sup>

1. М.П.Суворова, С.В.Яковлев. Consilium Medicum. Инфекции и антимикробная терапия. 2002. Том 04(4). 2. Е.Н.Бачинская. Consilium Medicum. Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Том 06(1). 3. Мається на увазі єдиний цефподоксим вироблений в країні ЄС та доступний для продажу станом на 15.12.2018, [www.drlz.com.ua](http://www.drlz.com.ua). 4. Мається на увазі при лікуванні: гострого бронхіту, загострення хронічного бронхіту, бактеріальної пневмонії та синуситу у дорослих та підлітків з нормальною функцією нирок згідно інструкції до медичного використання лікарського засобу Цефма [www.drlz.com.ua](http://www.drlz.com.ua).

#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефма.

Діюча речовина: цефподоксим. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Код АТХ J01D D13.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками: інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту цефподоксим призначають у разі хронічної або рецидивної інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; інфекції

дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Діти. Таблетки призначають дітям віком від 12 років по 100 мг 2 рази на добу. Категорія відпуску. За рецептом. РП UA/14864/01/02.

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](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. 1-01-ЦФА-АИГ-0119



# Вибір оптимального антибактеріального препарату для лікування інфекцій дихальних шляхів: акцент на цефалоспорины 3-го покоління

**Інфекції дихальних шляхів (ІДШ) – найпоширеніші й водночас потенційно найтяжчі захворювання, з якими стикаються лікарі на всіх ланках надання медичної допомоги. Збудниками переважної більшості інфекцій верхніх ДШ є віруси, однак завжди потрібно пам'ятати, що бактерії можуть не тільки спричинювати запалення ДШ, але й ускладнювати перебіг захворювань вірусної етіології.**

Приблизно за 5-15% епізодів фарингіту в дорослих та 20-30% у дітей відповідає β-гемолітичний стрептокок групи А. Інші можливі збудники бактеріального фарингіту включають стрептококи групи С та G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Arcanobacterium (Corynebacterium) hemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, атипіві бактерії (наприклад, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae*) та анаероби [1].

До бактеріальних збудників, виділених з аспіратів верхньощелепних пазух хворих на гострий бактеріальний риносинусит, належать [1]:

- *Streptococcus pneumoniae*: 38% у дорослих, 21-33% у дітей;
- *Haemophilus influenzae*: 36% у дорослих, 31-32% у дітей;
- *Moraxella catarrhalis*: 16% у дорослих; 8-11% у дітей;
- *Staphylococcus aureus*: 13% у дорослих, 1% у дітей.

З другого боку, інфекції нижніх ДШ (ІНДШ) у більшості випадків спровоковані саме бактеріями. У 2016 р. ІНДШ стали причиною 652 572 смертей у дітей віком молодше 5 років, 1 080 958 смертей у дорослих пацієнтів старше 70 років та 2 377 697 смертей у людей різного віку по всьому світі. Провідним етіологічним чинником захворювань і смерті від ІНДШ 1 189 937 хворих став *Streptococcus pneumoniae* [2].

Отже, питання вибору надійного антибактеріального препарату для лікування пацієнтів із інфекціями як верхніх, так і нижніх ДШ, продовжує залишатися вкрай актуальним.

Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями препаратами вибору в терапії ІДШ є амоксицилін і амоксицилін/клавуланат, однак ці препарати не можуть бути призначені за наявності алергії на пеніцилін, непереносимості та їх попередньому застосуванні протягом останніх 3 місяців.

Вибір альтернативного препарату має базуватися на:

- широті спектру протимікробної активності з охопленням найпоширеніших збудників ІДШ;
- фармакокінетичних властивостей, які мають забезпечувати достатню концентрацію препарату в уражених тканинах;
- даних щодо ефективності й безпеки препарату, підтверджених результатами масштабних клінічних досліджень та відображених у міжнародних настановах та рекомендаціях.

Цефалоспорины 3-го покоління є найбільш перспективними препаратами для вирішення згаданої проблеми. Антимікробний спектр та *in vitro* ефективність найчастіше використовуваних пероральних цефалоспоринов (цефаклору, цефдініру, цефподоксиму, цефпрозилу, цефуроскиму аксетилу, цефалексину) та амоксициліну/клавуланату був оцінений у дослідженні H.S. Sader та співавторів. Представлені результати були отримані з критичних оглядових статей щодо кожного із препаратів.

Цефподоксим виявився високоактивним щодо чутливих до пеніциліну штамів *Streptococcus pneumoniae* і зберігав деяку активність проти штамів, проміжно чутливих до пеніциліну. Крім цього, цефподоксим виявився найпотужнішим антибактеріальним агентом щодо *Haemophilus influenzae*. Амоксицилін/клавуланат, цефдінір та цефподоксим також показали високу активність проти *Moraxella catarrhalis*, включаючи штами, які продукують β-лактамазу [3].

Таким чином, цефалоспорины 3-го покоління мають більш збалансований спектр протимікробної активності щодо основних бактеріальних збудників ІДШ порівняно з іншими широко використовуваними пероральними цефалоспорином попередніх поколінь або амоксициліном.

Порівняльний спектр протимікробної активності цефалоспоринов 3-го покоління щодо найпоширеніших збудників ІДШ представлений у таблиці 1 [4].

**Таблиця 1. Порівняльний спектр протимікробної активності цефалоспоринов 3-го покоління щодо найпоширеніших збудників ІДШ**

Бактерія	Цефподоксим	Цефіксим	Цефпрозил
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	+	++
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	++++	++	++++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	++++	+	++
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	++++	++	++++
<i>Escherichia coli</i>	++++	++++	+
<i>Klebsiella</i> spp.	++++	++++	-
<i>Salmonella</i> spp.	-	++++	-

Як можна побачити з таблиці, порівняно з іншими цефалоспорином 3-го покоління вищу активність проти збудників ІДШ виявляє цефподоксим.

Фармакокінетичний профіль цефподоксиму, представлений у таблиці 2, також вказує на низку переваг указанного препарату, які дають можливість забезпечити достатній лікувальний ефект у разі прийому 2 рази на добу.

Навіть через 12 год після прийому адекватної пероральної дози цефподоксиму останній виявляється у плазмі крові, аденоїдах, мигдаликах, легеневій паренхімі та тканинах бронхів у достатніх інгібуючих концентраціях.

## Ефективність

Ефективність цефподоксиму в лікуванні інфекцій верхніх та нижніх ДШ підтверджена результатами низки контрольованих клінічних досліджень.

## Бактеріальний риносинусит

У проспективному багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні, яке включило 512 пацієнтів із гострим бактеріальним риносинуситом, порівнювали ефективність і безпеку цефподоксиму та амоксициліну клавуланату.

Пацієнти були рандомізовані на 2 групи; пацієнти першої групи отримували цефподоксим у дозі 200 мг 2 р/добу протягом 5 днів, пацієнти другої – амоксициліну клавуланат у дозі 1000/125 мг 2 р/добу протягом 8 днів.

У ході первинного аналізу клінічні показники успішності на 12-19-й день лікування склали 92,3% (215/233) у групі цефподоксиму та 93,6% (204/218) у групі амоксицилін / клавуланова кислота. Цефподоксим не поступався амоксициліну / клавулановій кислоті в клінічній ефективності (95% ДІ 6,5; 3,9).

Коефіцієнти виликування при подальшому спостереженні на 25-30-й день склали 90,6 та 92,7% відповідно. Прихильність до лікування була достовірно вищою в групі цефподоксиму (99,2 проти 95,5%;  $p=0,011$ ). Щодо переносимості лікування: 1,2% (3/247) пацієнтів із групи цефподоксиму повідомили про побічні явища, пов'язані з лікуванням, порівняно з 10,7% (26/244) у групі амоксициліну клавуланату ( $p<0,001$ ). Більшість негативних реакцій було представлено легкими та помірними розладами з боку шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, 5-денний курс цефподоксиму в дозі 200 мг 2 р/добу виявився так само клінічно ефективним, як і 8-денний курс амоксициліну клавуланату в дозі 1000/125 мг 2 р/добу. При цьому цефподоксим продемонстрував вищий рівень комплаєнсу та кращий профіль безпеки [5].

## Бактеріальний тонзиліт

Цефподоксим виявився більш ефективним, ніж пероральний пеніцилін, для ерадикації *S. pyogenes* із глотки та мигдалин. Згідно з результатами метааналізу 19 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень відсоток випадків відсутності ефективності після 10-денного курсу прийому перорального пеніциліну був удвічі вищий, ніж у пацієнтів, які отримали 10-денний курс цефподоксиму (16 проти 8% відповідно;  $p<0,0001$ ) [6].

Аналіз низки клінічних досліджень підтвердив, що цефподоксим у дозі 10 мг/кг/добу протягом 10 днів мав показники клінічного виликування (від 83 до 100%), зрівняні з такими при прийомі пеніциліну в дозі 40 мг/кг/добу протягом 10 днів (від 76 до 100%) у дітей із фарингітом та/або тонзилітом, спричиненим *S. pyogenes*. Статистично значуща перевага цефподоксиму щодо клінічних кінцевих точок була продемонстрована в одному дослідженні. У двох інших дослідженнях цефподоксим показав значно вищу бактеріологічну відповідь, ніж пеніцилін. В іще одному дослідженні 5-денний курс цефподоксиму був таким самим ефективним, як 10-денний курс пеніциліну [7].

**Таблиця 2. Фармакокінетичний профіль цефалоспоринов 3-го покоління**

Цефалоспори́н	Доза 2 р/добу	Біодоступність, %	Зв'язування з білками	T <sub>1/2</sub>
Цефіксим	8 мг/кг/добу	40-50	70	3-4
Цефподоксим	5 мг/кг/добу	50	30	2-3
Цефпрозил	30 мг/кг/добу	95	35	1-2
Цефдінір	14 мг/кг/добу	40	60	2

Примітка: T<sub>1/2</sub> – період напіввиведення препарату.

## Негоспітальна пневмонія

Зростання стійкості збудників, відповідальних за розвиток гострих ІНДШ у дітей, до пеніцилінів та макролідів потребує пошуку ефективної альтернативи.

J. Sengupta та співавт. порівнювали ефективність і безпеку двох пероральних цефалоспоринов 3-го покоління для емпіричного використання в разі ІНДШ у педіатричній популяції в проспективному відкритому порівняльному багатоцентровому дослідженні.

Науковці оцінювали рівень клінічного виликування, бактеріологічної ерадикації та загальної переносимості. У дослідженні взяли участь 776 дітей (середній вік – 10 років) з бактеріальними ІНДШ. Пацієнти випадковим чином були розподілені на 2 групи, перша з яких (n=396) отримувала цефподоксим (суспензія 5 мг/кг) 2 р/добу, а друга (n=380) – цефіксим (суспензія 4 мг/кг 2 р/добу) протягом 10-14 днів.

Наприкінці терапії рівень клінічного виликування становив 97 і 86,8%, а ерадикація дорівнювала 93,4 та 82,9% у групах цефподоксиму та цефіксиму відповідно. Отримані результати підтвердили, що цефподоксим завдяки розширеному спектру активності є не тільки добре переносимою, але й більш ефективною альтернативою цефіксиму [8].

Ці дані співвідносяться з результатами Кокранівського систематичного огляду, згідно з яким цефподоксим має порівнянну ефективність з амоксициліном/клавуланатом у лікуванні дітей із негоспітальною пневмонією та може розглядатися в якості альтернативного препарату [9].

## Безпека

Цефподоксим має зрівняний з іншими пероральними цефалоспорином профіль переносимості. Найчастішими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, є шлунково-кишкові розлади (діарея, часті випороження, нудота, блювання, біль у животі) та шкірні реакції. Частота виникнення діареї залежить від віку, частіше вона виникає в дітей віком від 1 місяця до 2 років (12,8%), ніж у дітей старшого віку (6%).

У клінічних випробуваннях, в яких брали участь педіатричні пацієнти, з огляду на частоту непередбачуваних реакцій, серйозних небажаних явищ, лабораторні відхилення та кількість випадків припинення лікування, переносимість цефподоксиму була такою самою, як і у препаратів порівняння [7].

Важливою перевагою цефподоксиму можна вважати низький ризик виникнення перехресних алергічних реакцій у пацієнтів з алергією на пеніцилін. Це пов'язано з розмірами та будовою його бічних ланцюгів, які, на відміну від цефалоспоринов 1-го покоління, значно відрізняються від таких у пеніциліну та ампіциліну [10].

Цефподоксим представлений на ринку України компанією «Сандоз» під торговою назвою Цефма. Висока якість препарату та його ефективність і безпека в лікуванні ІДШ підтверджені тривалим досвідом його застосування в умовах реальної клінічної практики у хворих віком від 12 років. Цефма може призначатися пацієнтам із порушенням функції печінки без корекції дози. За наявності ниркової недостатності корекція дози залежить від швидкості клубочкової фільтрації.

Таким чином, лікарський засіб Цефма має належне співвідношення «ефективність-безпека» та може призначатися в якості альтернативи за неможливості використання препаратів вибору при захворюваннях верхніх та нижніх ДШ.

## Література

1. Anne Meneghetti, Zab Mosenifar. Upper Respiratory Tract Infection.
2. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.
3. Sader H.S., Jacobs M.R., Fritsche T.R. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57(3 Suppl): P. 5-12. Epub 2007 Feb 9.
4. Ceftiofime-Utility in Respiratory Tract Infections and Typhoid Fever. *Indian Journal of Pediatrics, Volume 71-May, 2004.*
5. Polonovski J.M., El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults. Comparison of ceftiofime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. *Presse Med.* 2006 Jan;35(1 Pt 1): P. 33-38.
6. Pichichero M.E., Margolis P.A. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 1991 Apr;10(4): P. 275-281.
7. Bret Fulton, Caroline M. Perry. Ceftiofime Proxetil. *Paediatric Drugs.* February 2001, Volume 3, Issue 2. P. 137-158.
8. Sengupta J., Mondal A.K., Jain P., Garg R.D. et al Comparative evaluation of ceftiofime versus cefixime in children with lower respiratory tract infections. *Indian J Pediatr.* 2004 Jun;71(6): P. 517-521.
9. Rakesh Lodha, Sushil K. Kabra, Ravindra M. Pandey. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
10. Michael E. Pichichero. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. Vol 55, №2 / February 2006 *The Journal of Family Practice.*

Підготувала **Ганна Кирпач**

4-63-ЦФА-АИГ-1219

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я



# Васкулити і гранулематоз с полиангітизом: клініко-морфологічна паралель в питаннях і відповідях

Вперше системний васкулит був описаний в 1897 г. шотландським отоларингологом Пітером МакБрайдом. В 1931 г. патолог Ганц Клінгер описав 70-літнього пацієнта з артритом, екзофтальмом, запаленням верхніх дихальних шляхів (ВДП), седлоподібної деформації носа, гломерулонефритом і ураженням легочної тканини. Гістологічно визначали васкулит з формуванням гранулем. Клінгер розцінив ці зміни формою вузловидного поліартеріїту, а не окремою нозологією. Друг Клінгера, з яким він жив в одній кімнаті студентського общежиття, Фрідріх Вегенер, теж патолог, в 1936 г. досліджував 3 пацієнтів з аналогічними симптомами і виділив це захворювання в окрему патоморфологічну і нозологічну форму. Всього Вегенер описав 7 випадків васкуліту малих судин з гранулематозним запаленням.

В 1954 г. американські лікарі Г. Гудман і Дж. Чаг виділили триаду патологічних ознак гранулематоза Вегенера: системний некротизуючий васкулит, системне гранулематозне некротизуюче запалення дихальних шляхів і некротизуючий гломерулонефрит. Переіменування гранулематоза Вегенера в гранулематоз с полиангітизом (ГПА) було викликане потребою перегляду існуючої класифікації системних васкулітів (СВ) і удосконалення термінології, яка могла б найбільш повно відображати патоморфологічні особливості захворювання [1].

## Що таке васкуліт?

Васкуліт (ангіїт) — це імунітопатологічне запалення і некроз кровоносних судин: артерій, артеріол, капілярів, вен і венул — з наступним порушенням кровотоку. В клінічному аспекті васкуліт — це група захворювань. Причина васкулітів невідома, але завдяки дослідженням і оптимізації лікування результати перебігу захворювання за останні 20 років значно покращилися. Прийнято говорити про ймовірній «мультифакторній» природі цих захворювань, в частині ГПА. Даліше дослідження причин і механізмів їх розвитку мають важливе значення, так як вони можуть призводити до інвалідизації і смерті.

## Які два процеси, що відбуваються в судинах при васкуліті, призводять до розвитку клінічних проявів?

1. Руйнування стінки судина супроводжується її розривом і кровоизливанням в оточуючі тканини.
2. Ураження ендотелію сприяє утворенню тромбів і ішемічному ураженню тканин, кровоснабженню яких забезпечується даним судином [2].

## Що таке СВ?

Традиційно в групу СВ включені захворювання со схожим патогенезом, в основі яких лежить генералізоване ураження судин (артерій, вен і капілярів різного калібру) з вторинним залученням в патологічний процес відповідних органів і тканин. Ураження кровоносних судин всіх розмірів відображає широкий спектр клінічних проявів [2]. Клініко-морфологічна основа СВ заключається в запаленні і некрозі стінки судин. Відмінна риса СВ — це широкий спектр проявів, наприклад лихоманка неясної етіології, інфаркти внутрішніх органів, желудочно-кишкове кровотеча і шкірні прояви. Спектр клінічних проявів, перебіг і прогноз СВ визначаються видом васкуліту, типом, розміром і локалізацією залучених в патологічний процес судин, а також особливостями їх ураження.

До 2012 г. загальноприйнято було розділення васкулітів на первинні і вторинні. Первинні васкуліти вважаються самостійними захворюваннями, які, в відмінності від вторинних, не викликані впливом інших причин (токсинами, інфекційними агентами, злоякісними новоутвореннями). До них відносять ГПА, мікроскопічний поліангіїт (МПА), синдром Чарджа—Стросса, еозинофільний гранулематоз с полиангітизом (ЕГПА), які входять до АНЦА-асоційованих ангіїтів (ААВ). Названню цієї групи васкулітів об'єднують те, що в крові пацієнтів визначаються **антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла** (АНЦА) до білків цитоплазматичних гранул нейтрофілів (гранулоцитів) і лізосом моноцитів, які класифікуються за типом свечення при реакції непрямой імунофлюоресценції (РНИФ) [3].

Вищеперелічені васкуліти, а також височний артеріїт і артеріїт Такаюсу відносяться до гранулематозним васкулітам. До негранулематозним системним васкулітам відносять: вузловидний періартеріїт, хвороба Кавасаки, пурпура Шенлейна—Геноха, шкірний цитоплазматичний васкуліт, криоглобулінемічний васкуліт і системний червоний вовчак (СКВ).

## Яка класифікація розроблена Chapel Hill Consensus Conference (СНСС) в 2012 г.?

За результатами перегляду СНСС запропонована наступна номенклатура васкулітів:

- **Васкуліти великих судин:** гігантклітинний артеріїт (син.: височний артеріїт, сенильний артеріїт, хвороба Хортона), артеріїт Такаюсу.
- **Васкуліти судин середнього калібру:** вузловидний періартеріїт (син.: вузловидний періартеріїт), хвороба Кавасаки.
- **Васкуліти малих судин:** АНЦА-асоційовані васкуліти (ГПА, (хвороба Вегенера), еозинофільний гранулематоз с полиангітизом (синдром Чарджа—Стросса), мікроскопічний поліангіїт).
- **Імунокомплексні васкуліти малих судин:** імуноглобулін-А васкуліт (хвороба Шенлейна—Геноха) (син.: геморагічний васкуліт, пурпура Шенлейна—Геноха), криоглобулінемічний васкуліт, анти-GBM-хвороба, гіпокомплементарний уртикарний васкуліт (анти-С1q-васкуліт).
- **Васкуліти, що уражають судини різних розмірів:** хвороба Бехчета, синдром Когана.
- **Васкуліти окремих органів:** первинний ангіїт ЦНС, шкірний лейкоцитклітинний ангіїт, шкірний артеріїт, ізолюований аортит, інші васкуліти.
- **Васкуліти при системних захворюваннях:** вовчачний васкуліт, васкуліт при саркоїдозі, ревматоїдний васкуліт, інші васкуліти.
- **Вторинні васкуліти:** криоглобулінемічний васкуліт, асоційований з вірусом гепатита С; васкуліт, асоційований з вірусом гепатита В; васкуліт, асоційований з сифілісом; імунокомплексні васкуліти, асоційовані з ліками; АНЦА-васкуліти, асоційовані з ліками; васкуліти, асоційовані з онкологічними захворюваннями (син.: паранеопластичні васкуліти), інші васкуліти.

## Встановлено етіологію васкулітів?

Причини виникнення васкулітів залишаються невідомими. Припускається комбінація генетичної схильності з впливом факторів зовнішнього середовища, а також інфекції з участю золотистого стафілокока або вірусу гепатита [4].

## Яка роль гістологічного дослідження в встановленні діагнозу «васкуліт»?

Хоча діагноз васкуліту ніколи не встановлюється тільки на основі гістологічної картини, як в діагностиці, так і в субкласифікації рекомендується враховувати розмір і локалізацію уражених судин. При всіх васкулітах виявляється інфільтрація запальними клітинами (запалення) судинної стінки з руйнуванням еластичної пластинки (при ураженні артерій або вен), які часто супроводжуються фібріноїдним некрозом. В ендотеліальному шарі стінки судина можуть спостерігатися зміни з порушенням структури клітин на електронномікроскопічному рівні і навіть загибеллю клітин ендотелію і субендотеліальним запаленням (ендотеліїтом). Тип запалення може широко варіюватися: спостерігаються нейтрофільні, еозинофільні, лімфоцитарні або змішані інфільтрації. Особливо важливо ідентифікувати гранулематозне запалення, морфологічно проявляється пошкодженнями сформованими гранулемами, що складаються з епітеліоїдних гістіоцитів і багатоядерних гігантських клітин, оскільки їх наявність або відсутність встановлено в основі однієї з рівнів класифікації (рис. 1) [5].

## Що таке ГПА?

ГПА — аутоімунне гранулематозне запалення стенок судин (васкуліт), що охоплює малі і середні кровоносні судини: капіляри, венули, артеріоли і артерії, з залученням ВДП, очей, нирок, легень і інших органів. Іншими словами, ГПА — гігантклітинний гранулематозно-некротический СВ артерій і вен, для якого



Є.М. Ходош

характерно розвиток гранулематозного процесу з некрозом і рубцюванням слизових оболонок ВДП, рідше — легень, глотки, шлунка і нирок [6].

Також може відзначатися ураження інших органів і систем з розвитком гранулематозного васкуліту, головним чином малих судин, з утворенням екстравазальних гранул і некрозу. Це порушення кровоснабження відповідних органів може призводити до їх пошкодження. Але ураження не характерних для ГПА органів-мішеней зустрічається не так часто і, як правило, проходить не так важко.

## Що таке гігантські клітини?

Це одноподібні або багатоядерні протоплазматичні організми. Поняття «гігантські клітини» не є визначеним, так як ще не встановлено меж їх розмірів. В актуальному контексті ми маємо на увазі клітини Пірогова—Лангханса — багатоядерні гігантські клітини, що характеризуються периферичним розташуванням овальних ядер; зустрічаються при саркоїдозі, туберкульозі і інших інфекційних захворюваннях. При інших захворюваннях також характерно наявність гігантських клітин, але з іншою морфологією, наприклад олигонуклеарні клітини Ріда—Березовського—Штернберга при лимфомі Ходжкіна, що виявляються в уражених лімфатичних вузлах (рис. 2). Прикладом гігантських клітин можуть бути і наявні в нормі в мозочку клітини Пуркіньє.

## Що таке гранулема?

Гранулема — фокальна проліферація переважно клітин мононуклеарного походження. Ці утворення, що свідчать про гранулематозне запалення, представляють собою скоплення епітеліоїдних клітин і лімфоцитів, серед яких іноді виявляються

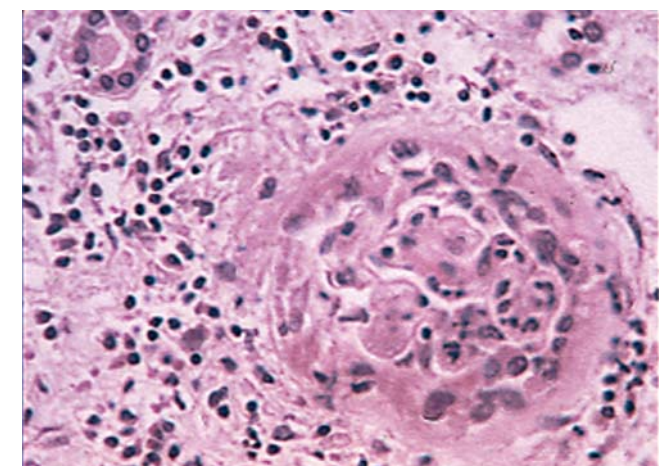


Рис. 1. Гранулема з великою кількістю гігантських багатоядерних клітин

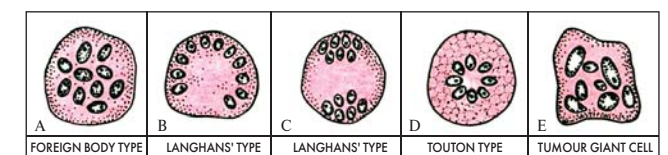
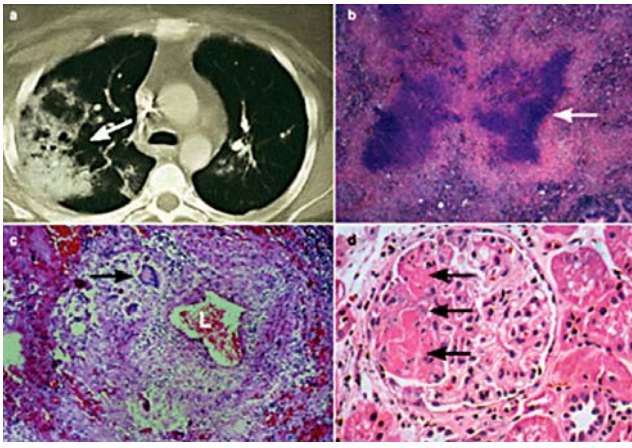


Рис. 2. Різні типи гігантських клітин





**Рис. 3. Гисто-лучевая параллель больного с ГПА. При гистологическом исследовании выявляются признаки ангиита с деструктивными изменениями. В ткани легких вокруг стенок сосудов визуализируются гранулемы из эпителиальных клеток, гистиоцитов и гигантских клеток, а также мелкие очаги некроза**

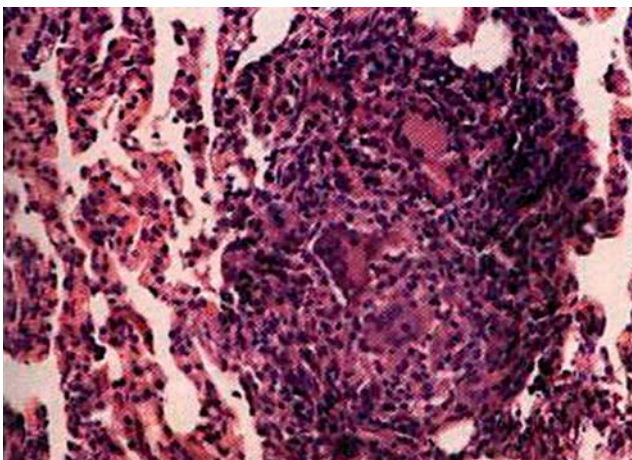
многоядерные гигантские клетки. Эпителиоидные клетки отличаются от обычных макрофагов большим объемом цитоплазмы, заполненной вакуолями и лизосомами, а также характерными вытянутыми ядрами. Они настолько тесно прилегают друг к другу, что общая картина напоминает пласт кожного эпителия, откуда и происходит их название (рис. 3) [4].

#### Как образуются гранулемы?

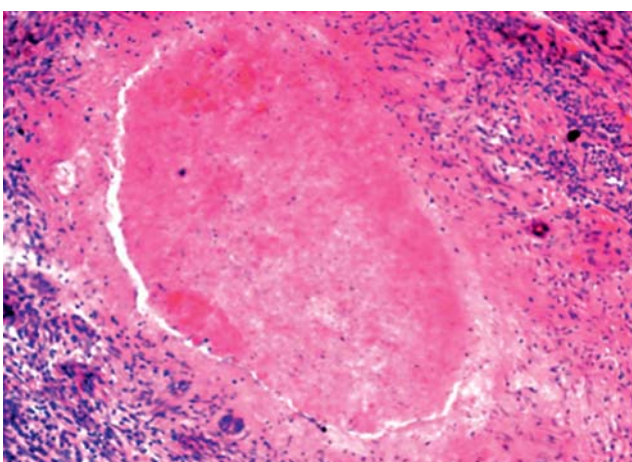
Гранулемы образуются в ответ на бактериальную или грибковую инфекцию, когда организм не может справиться с инфекционным агентом (например, *Mycobacterium tuberculosis* или *Histoplasma capsulatum*), а также на вещества, которые вызывают клеточный, а не гуморальный тип чувствительности. Попав в очаг повреждения, макрофаги захватывают патогенный агент и активируются. Активированные макрофаги выделяют хемокины для привлечения новых макрофагов и лимфоцитов. В то же время активированные макрофаги под действием как собственных цитокинов, так и тех, что продуцируются вновь прибывшими лимфоцитами и макрофагами, превращаются в клетки, которые теряют подвижность и остаются в области гранулемы. Под действием  $\gamma$ -интерферона (ИНФ- $\gamma$ ) некоторые эпителиоидные клетки сливаются друг с другом, образуя гигантские многоядерные клетки [7].

#### Какие три фазы развития гранулемы существуют при ГПА?

Фаза микронекроза (в центре) (1), фаза макронекроза (2) и фаза фиброза (3) [8]. Инфекционные гранулемы отличаются от неинфекционных, как правило, большим количеством лейкоцитов (рис. 4).



**Рис. 4. Гранулема неправильной формы состоит из гистиоцитов, эпителиоидных клеток, лимфоцитов и гигантских многоядерных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. x100**



**Рис. 5. Туберкулезный бугорок. Гранулема с некрозом в центре и наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса**

#### Что необходимо понимать под гранулематозным воспалением?

Это форма хронической воспалительной реакции, при которой образуются узелки (гранулемы) и диффузные тканевые инфильтраты. Преобладающим типом клеток в инфильтратах являются: макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские многоядерные клетки, как по типу инородных тел, так и клетки Пирогова–Лангханса. Гранулематозное воспаление характеризуется скоплением клеток, которые образуют «узелки» диаметром 1–2 мм, способные к фагоцитозу, — гранулемы. Обычно они видны только под микроскопом (рис. 5) [7].

#### Какова патофизиология ГПА?

Классические микроскопические особенности ГПА включают воспаление кровеносных сосудов, связанных с плохо сформированными гранулемами, некрозом и гигантскими клетками. Предполагается, что бактериальная колонизация золотистым стафилококком является пусковым механизмом аутоиммунной реакции у людей с ГПА [8]. Некоторые гены, вовлеченные в иммунную систему, включая гены RTRN22, CTLA4 и антигены лейкоцитов человека, могут влиять на риск развития ГПА [7].

В настоящее время широко распространено мнение, что типичными АНЦА при ГПА являются те, которые реагируют с протеиназой-3 — ферментом, преобладающим в нейтрофильных гранулоцитах [9]. Исследования *in vitro* показали, что АНЦА могут активировать нейтрофилы, повышать их адгезию к эндотелию и вызывать дегрануляцию, способную повредить эндотелиальные клетки. Теоретически это явление может привести к обширному повреждению стенки сосудов, в частности артериол [10].

#### Какие исходы характерны для гранулематозного воспаления?

Гранулемы сохраняются на долгое время. Они медленно резорбируются и могут либо бесследно исчезать, либо вызвать фиброз и замещаться рубцовой тканью, хотя следы гранулем могут долгое время оставаться в рубце, например в форме единичных гигантских клеток. Инфекционные некротизирующие гранулемы иногда сливаются, разрушая ткани органа, и образуют полости, заполненные казеозными массами. В паренхиматозных органах (почки, печень) чаще формируются гранулемы, содержащие большое количество эпителиоидных клеток и фибробластов. Такие гранулемы склонны к рубцеванию.

#### Каковы дополнительные гистологические критерии ГПА?

В классических случаях кроме вышеописанного гранулематозного васкулита наблюдаются экстравазальные гранулемы и, что очень характерно, обширные участки некроза, которые, в свою очередь, отграничены палисадом эпителиоидных клеток. Менее распространенным является вариант по типу организующей пневмонии (BOOP-like), где ведущим является вышеуказанный паттерн, а васкулит находится морфологически на втором плане [11]. В редких случаях наблюдается поражение мельчайших сосудов — капиллярит, который часто сопровождается геморрагическим компонентом. Таким образом, несмотря на то что классический ГПА — это васкулит, гистологические признаки болезни в стенках сосудов могут отсутствовать, что не противоречит данному диагнозу, если другие критерии налицо [11]. Морфологические изменения, характерные для ГПА, в таких случаях обнаруживаются только в паренхиме пораженных органов [9].

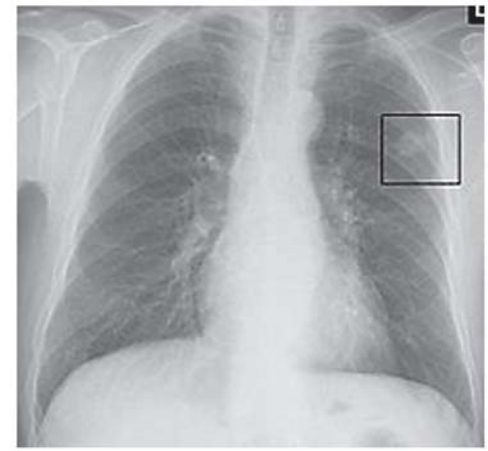
#### Что такое солитарное узловое образование в легком?

Солитарное (одиночное) узловое образование в легком представляет собой изолированную тень на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), локализованную в легочной паренхиме и не связанную с ателектазом или лимфаденопатией корня легкого, и, как правило, менее 4 см в диаметре (рис. 6) [12].

#### Что мы знаем об эпидемиологии ГПА?

Статистические данные по ГПА противоречивы. Он считается редким заболеванием. Распространенность в США составляет 25–60 на 1 млн населения, а заболеваемость — 3–12 случаев на 1 млн населения. Наиболее часто ГПА отмечается у представителей европеоидной расы, но может возникать в любой этнической группе. Тем не менее в европейских странах частота ежегодной регистрации имеет меньшие показатели. Так, в Испании зарегистрировано 4,9 случая на 1 млн населения в год; в Великобритании и Норвегии — 10,6 и 10,5 случая на 1 млн соответственно [10].

ГПА можно заболеть в любом возрасте, но чаще всего это происходит на пятом десятилетии жизни. Крайне редко данная патология встречается в детском возрасте [13]. У мужчин и женщин встречается с приблизительно одинаковой частотой [14].



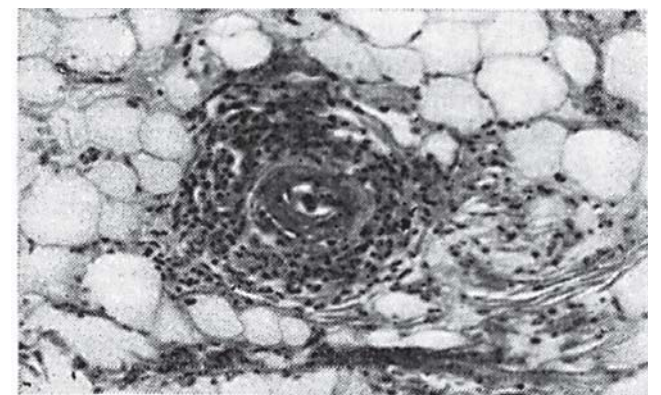
**Рис. 6. Солитарный узел в верхней доле левого легкого**

#### Что вызывает ГПА?

Этиология и патогенез заболевания до конца не ясны, но точно известно, что эта болезнь не заразна. Из определения видно, что ГПА — это синдром васкулита (ангиита), но чаще всего воспалительные изменения, включая гранулемы, появляются в паренхиме органов вне стенок сосудов. Более того, экстравазальная гранулематозная инфильтрация может преобладать в клинической картине заболевания (рис. 7).

#### Как протекают СВ, в том числе ГПА, у беременных?

Беременности, осложненные васкулитом, встречаются относительно редко, хотя существуют различия для каждого типа васкулита. У беременных с СВ увеличивается риск рецидивов, осложнений и смерти. Так, у пациенток с активной формой заболевания может развиваться почечная недостаточность, сердечная недостаточность, неконтролируемая астма, артериальная гипертензия (преэклампсия). Беременность у больных с васкулитом следует рассматривать как высокий риск, требующий тщательного планирования и регулярного мониторинга со стороны акушеров, терапевтов или ревматологов. Важно учитывать возраст матери и время, необходимое для достижения полной, а не частичной ремиссии заболевания. Беременность должна одобряться только тогда, когда васкулит находится в стадии стойкой ремиссии [15].



**Рис. 7. Капсула лимфатического узла при ГПА: деструктивно-продуктивный панваскулит мелкой артерии, характеризующийся фибриноидным некрозом ее средней оболочки и пролиферативными явлениями в адвентиции (в центре рисунка)**

#### Каковы симптомы ГПА?

Заболевание носит системный характер. Оно поражает ВДП (пазухи и нос) и нижние ДП (НДП; легкие), а также часто почки, уши, горло, кожу и другие органы. Около 90% пациентов имеют симптомы «простуды», «насморка» или синусита, которые не реагируют на обычные терапевтические меры. Также могут отмечаться язвы и корки на слизистой носа, седловидный нос, воспаление уха и глаз, кашель, плеврит, высыпания и/или язвы на коже, лихорадка, слабость, усталость, потеря аппетита, снижение массы тела, артрит, артралгии, ночная потливость и кровь в моче. Не все пациенты испытывают все эти симптомы.

#### Имеются ли особенности клинического течения ГПА?

Для ГПА свойственно сочетанное поражение ВДП, легких и почек — триада Вегенера. У подавляющего большинства больных (более 90%) развивается некротизирующее гранулематозное воспаление ВДП (рис. 8): язвенно-некротический ринит, синусит, поражение органа слуха, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы. Патология ВДП может осложняться перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту, потерей слуха, стенозом гортани.

Продолжение на стр. 20.



Э.М. Ходош<sup>1,2</sup>, к. мед. н., доцент, член Европейского респираторного сообщества, С.Л. Грифф<sup>3</sup>, к. мед. н., заместитель директора

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, <sup>2</sup> КНП «Городская клиническая больница № 13» ХГС,

<sup>3</sup> Institut für Gewebediagnostik, HELIOS Kliniken, Berlin

## Васкулиты и гранулематоз с полиангиитом: клинико-морфологическая параллель в вопросах и ответах

Продолжение. Начало на стр. 18.

Поражение легких (50–70%) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, которое при рентгенографическом исследовании определяется в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей. В каждом пятом случае поражение легких протекает бессимптомно и со скудной аускультативной картиной даже при тяжелом поражении.

Поражение почек отмечается у 80% пациентов.

Для поражения органа зрения (50%) свойственно формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы, что у каждого пятого больного приводит к слепоте.

Поражение кожи (25–35%) в первую очередь характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей.

Для поражения периферической нервной системы свойственно развитие асимметричного сенсорно-моторного множественного мононеврита (20–30%), значительно реже наблюдается дистальная симметричная полинейропатия. У каждого четвертого больного ГПА с поражением органа слуха развивается вторичный (одонтогенный) неврит V, VII пары черепно-мозговых нервов.

Частота поражения сердца при ГПА не превышает 20%. Как и у всех больных АНЦА-СВ, при ГПА возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт, периферическая артериальная окклюзия), при этом отмечено повышение риска развития инфаркта миокарда, но не стенокардии.

Поражение пищеварительного тракта встречается редко (5%).

Среди больных ГПА риск развития обострения выше (65%), чем при МПА или ЭГПА (35%), при этом рецидивы сохраняются и на высоких кумулятивных дозах циклофосфамида.

### Что входит в триаду Вегенера?

Триада Вегенера отражает типичную картину ГПА и включает в себя: поражение околоносовых пазух, легких и почек.

### Какие стадии течения выделяют при ГПА?

• **Стадия I (начальная)** – поражение ограничивается ВДП: риногенный гранулематоз (гноино-некротический, язвенно-некротический риносинусит, назофарингит,



Рис. 8. Гранулематозно-некротическое поражение неба при ГПА



Рис. 9. Варианты седловидной деформации носа при ГПА

ларингит, деструкция костной и хрящевой перегородки носа, отит; рис. 9) [21, 22];

• **стадия II (легочная)** – распространение процесса на легочную ткань;

• **стадия III (генерализованная)** – поражение дыхательных путей, легких, почек, сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта; в стадии генерализации – кашель, одышка, кровохарканье; гематурия, протеинурия, повышена утомляемость; боль в суставах, неврологические нарушения, поражение кожи. У 90% больных стадии III выявляются ц-АНЦА (протеиназа-3). Тем не менее этот показатель не постоянный;

• **стадия IV – терминальная** (почечная и дыхательная недостаточность, приводящие к смерти).

### Что такое обезглавленный и ограниченный ГПА?

Понятие «обезглавленный ГПА» применяется для форм заболевания, при которых не вовлекаются ВДП, а «ограниченный» – когда в процесс не вовлекаются почки. Правда, со временем, при прогрессировании заболевания, ВДП и почки могут вовлекаться в патологический процесс.

### Какие фазы клинического течения ГПА существуют?

**Активная фаза:** BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score)  $\leq 63$  балла. Клинические и лабораторные признаки дебюта заболевания.

**Частичная ремиссия.** BVAS 50% от исходного. Уменьшение индекса клинической активности на 50% от исходного в результате проводимого лечения.

**Полная ремиссия.** BVAS 0–1 балл. Отсутствие признаков клинической активности и необходимости терапии при нормальном уровне С-реактивного белка (СРБ).

**Умеренное обострение.** BVAS  $< 5$  баллов.

**Тяжелое обострение.** BVAS  $> 6$  баллов. Вовлечение жизненно важных органов или систем (легких, почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем), требующее активного патогенетического лечения [8].

### Как диагностируется ГПА?

Диагноз устанавливается на основе типичной клиники и результатов лабораторных и визуализационных исследований: анализ крови на АНЦА, биохимический анализ крови, общий анализ крови (ОАК) и мочи, оценка функции почек, компьютерная томография (КТ) и рентгенограмма ОГК, а также биопсия тканей (рис. 10), если потребуется. Безусловно, основное значение имеет определение в сыворотке крови АНЦА методом непрямой иммунофлуоресценции (с использованием нейтрофилов здоровых доноров, фиксированных этанолом) или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к протеиназе-3 и миелопероксидазе (МПО). Характерные изменения в ОАК: увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации СРБ, нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный тромбоцитоз.

Легкие и ВДП поражаются в 90% случаев, почки – 80%, суставы – примерно в 60%, кожа – примерно в 45%, нервная система – 20% [20].

### Какие диагностические критерии характерны для ГПА?

Для ГПА разработаны классификационные критерии, принятые Американской коллегией ревматологов в 1990 г. Всего предложено 4 критерия:

- 1) воспаление носа или полости рта; развитие болезненных или безболезненных язв полости рта, гнойные или геморрагические выделения из носа;
- 2) патологические изменения в легких, выявленные при рентгенологическом обследовании. Наличие плотных инфильтратов или полостей (рис. 11);
- 3) изменение мочевого осадка: макрогематурия ( $> 5$  эритроцитов в поле зрения) или скопление эритроцитов;
- 4) гранулематозное воспаление при биопсии органов и тканей. Гранулематозное воспаление в стенке артерий или артериол и образование гранулем в периваскулярных/экстравакулярных областях [21].

Дополнительным диагностическим критерием можно считать повышенный уровень протеиназы-3 (5) [1]. Клинически возможны симптомы ринита, кровохарканье, плеврит или снижение слуха в сочетании



Рис. 10. Некротическая пурпурная пузырчатая бляшка на запястье у пациента с ГПА

с поражением почек, что дает все основания предполагать ГПА. Во многих случаях вовлечение почек выявляют у пациентов при обследовании по поводу заболевания ДП, ринита или заболевания уха. Поражение почек при ГПА обычно проявляется быстро прогрессирующей почечной недостаточностью в сочетании с гематурией и протеинурией. В сыворотке крови обычно обнаруживают с-АНЦА (протеиназу-3), и диагноз также может быть подтвержден биопсией почек или слизистой оболочки носа [16].

### Какие критерии ГПА выявляются при рентгенографии ОГК?

Визуализируются двусторонние очаги от 1 до  $\geq 10$ , с четкими границами, размером от 2 до  $\geq 4$  см, с признаками распада (толстостенные кисты) или без них; а также затемнения, обусловленные консолидацией (рис. 12). Возможен подсвязочный стеноз гортани [17].

### Какие КТ-признаки характерны для ГПА?

Помимо изменений, выявляемых при рентгенографии, отмечается также венчик вокруг очагов инфильтрации, связанный с перифокальным кровоизлиянием (рис. 13), изменения трахеобронхиального дерева в виде утолщения стенки и стеноза (в 15–25% случаев) и выпот в плевральную полость и полость перикарда – у 20% больных.

К признакам активности воспалительного процесса относятся расплавление гранулем и их некроз, размер гранулем  $> 3,2$  см (очаги размером  $< 1,5$  см в диаметре представляют собой резидуальные инфильтраты после лечения); также возможны участки консолидации и затемнения в виде «матового стекла».

### Что такое АНЦА?

**АНЦА** относятся к группе аутоантител, вырабатываемых к различным компонентам нейтрофилов. АНЦА обычно подразделяются на две группы в зависимости от варианта окрашивания, наблюдаемого в фиксированных этанолом нейтрофилах: п-АНЦА диагностируются при окрашивании перинуклеарной зоны, ц-АНЦА – при окрашивании

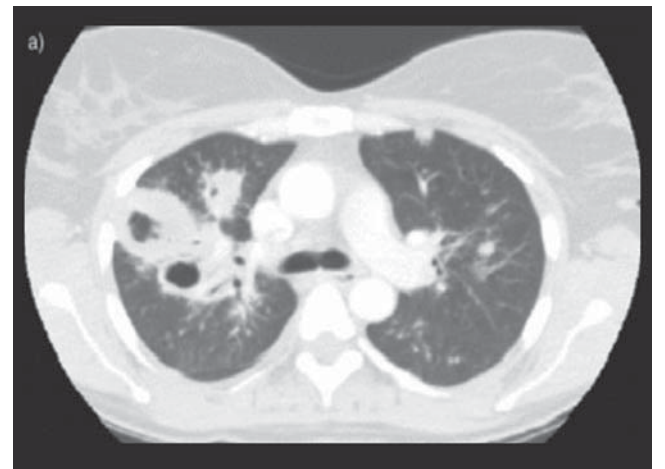


Рис. 11. Множественные двусторонние узелки и полости распада (гранулемы) у пациентки 40 лет с ГПА, подтвержденным биопсией и положительным тестом на протеиназу-3 (с-АНЦА)

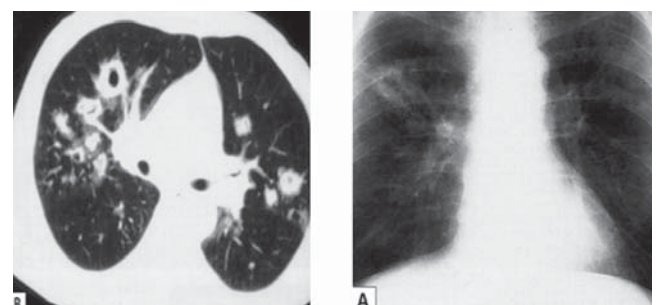
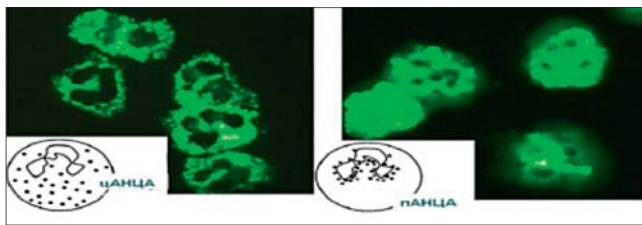


Рис. 12. ГПА. Двусторонние множественные толстостенные деструктивные кисты





**Рис. 13. КТ ОГК при ГПА: в отдельных гранулемах частичное «очищение» за счет аутолиза центральных участков с образованием воздухоносных полостей распада; в левом легком субплеврально вокруг гранулемы отмечается «гало» (венчик) и затемнение по типу «матового стекла»**



**Рис. 14. Метод непрямой иммунофлуоресценции, с помощью которого обнаруживают два основных течения АНЦА: цитоплазматический (ц-АНЦА) и перинуклеарный (п-АНЦА). Тип ц-АНЦА получил название благодаря флуоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме клетки между долями ядра лейкоцитов. При выявлении перинуклеарного типа свечения (п-АНЦА) свечение как бы очерчивает доли ядра лейкоцитов, оставляя неокрашенным ядро клетки**

цитоплазмы нейтрофилов. ц-АНЦА обычно направлены против протеиназы-3, в то время как мишени п-АНЦА варьируют у различных пациентов и включают МПО (маркер микрополиангиита), эластазу, лактоферрин и другие еще не изученные компоненты лейкоцитов (рис. 14) [18, 19].

#### Клинические показания для определения АНЦА

К ним относят гломерулонефрит, особенно быстро прогрессирующий (1), кровохарканье / легочное кровотечение, особенно в сочетании с гломерулонефритом (2), кожный васкулит, сопровождающийся системными проявлениями (3), множественные очаги поражения легких при рентгенологическом исследовании (4), хроническое деструктивное поражение ВДП (5), затяжное течение синусита или отита (6), подскладочный стеноз гортани/трахеи (7), множественный мононеврит или другая периферическая нейропатия (8) и псевдотумор орбиты (9) [20].

#### На какие три этапа подразделяют лечение ГПА?

1. Индукция ремиссии.
2. Поддержание ремиссии (короткий курс агрессивной терапии).
3. Лечение рецидивов.

#### Каков главный принцип терапии ГПА?

Стандартная индукционная схема лечения назначается в дебюте АНЦА-ассоциированных СВ или при развитии рецидива на фоне снижения или отмены поддерживающего лечения. Пациентам назначают иммуносупрессанты и системные глюкокортикостероиды (ГКС). Начинается лечение с комбинации метилпреднизолона и циклофосфамида (или их аналогов). За исключением особо острых случаев, препараты применяются перорально один раз в день. Начальная доза циклофосфамида составляет 2 мг на 1 кг массы тела, метилпреднизолона — 1 мг на 1 кг.

После 4 нед терапии дозу метилпреднизолона медленно (в течение 1-3 мес) снижают до 60 мг через день. В дальнейшем доза может медленно снижаться. Прием циклофосфамида следует продолжать в течение, по крайней мере, 1 года после достижения клинической

ремиссии. В этот период доза циклофосфамида должна снижаться на 25 мг каждые 2-3 месяца.

Итак, необходима долгосрочная иммуносупрессия циклофосфамидом или азатиоприном, так как клинический рецидив обычно возникает при прекращении лечения цитотоксическими средствами. Многим пациентам также назначают антибиотики, чтобы предотвратить вторичные инфекции легких. Возможно уменьшение дозы или даже исключение препаратов, если больной остается в ремиссии.

Запоздалое назначение циклофосфамида способствует более тяжелому течению васкулита с высокой клинической активностью, последующему рецидивированию заболевания (уровень доказательности А). Циклофосфамид (циклофосфан) вводится внутривенно в режиме пульс-терапии 15 мг/кг через 2 нед (не более 1 года) от 1 до 3 раз, далее — каждые 3 недели.

Метилпреднизолон внутривенно по 0,5-1 г/сутки 3 дня подряд с последующим назначением преднизолона внутрь по 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг) однократно утром после еды до достижения эффекта, как правило, не менее месяца. После достижения эффекта необходимо постепенно снижать дозу преднизолона на 1,25 мг на 25% в месяц до достижения дозы преднизолона 20 мг/сут, затем на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сутки. В дальнейшем возможно снижение дозы преднизолона на 1,25 мг каждые 4 недели.

При повышении креатинина или у пациентов пожилого возраста дозу циклофосфамида следует снижать. Альтернативой циклофосфамиду в качестве препарата первой линии для индукционной терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов одобрен ритуксимаб — моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20 (уровень доказательности А) [8].

Некоторые авторы считают, что эффективной альтернативой циклофосфамиду может служить метотрексат, но такая информация ограничена. По другим данным, применение триметоприма-сульфаметоксазола может быть успешным, особенно при ограниченных формах ГПА, но пока нет достаточной доказательной базы.

#### Какими могут быть осложнения васкулита при отсутствии лечения

Почечно-печеночная недостаточность; легочные кровотечения; инфекционные обострения (пневмония, инфекции придаточных пазух носа, инфицирование полости распада в легких, абсцессы брюшной полости); полинейропатия; инвагинация кишечника.

#### Каков прогноз ГПА?

Выживаемость больных и сохранность функции почек при ГПА значительно повышается при лечении с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом. Ранняя диагностика и правильная тактика лечения могут быть эффективны, и болезнь обычно переходит в стадию ремиссии. Однако возможны рецидивы, которые могут быть излечимы, если выявлены в самом начале.

#### Какие профилактические мероприятия направлены на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений при длительном приеме циклофосфамида и ГКС?

1. Возможен геморрагический цистит и рак мочевого пузыря при приеме циклофосфамида. В этой связи рекомендуется увеличение потребления жидкости (до 3 л в сутки) перед применением циклофосфамида и в течение 72 последующих часов; превентивное введение 2-меркаптоэтансульфоната натрия.

2. Показано тщательное обследование больных с персистирующей гематурией, ранее получавших терапию циклофосфамидом в связи с высокой частотой развития опухолей мочевого пузыря (уровень доказательности С).

3. Возможно развитие пневмоцистной пневмонии на фоне приема циклофосфамида. В профилактических целях рекомендован триметоприм/сульфаметоксазол 400/80 мг в сутки или 800/160 мг через день (уровень доказательности С).

4. При токсическом эффекте метотрексата рекомендована фолиевая кислота (уровень доказательности С).

5. При развитии гастрита и язвы желудка на фоне приема ГКС рекомендованы блокаторы  $H_2$ -рецепторов

гистамина или ингибиторы протонного насоса (уровень доказательности С).

6. При развитии остеопороза на фоне длительного приема системных ГКС рекомендуются препараты кальция и витамина D, а также бисфосфонаты (уровень доказательности С).

#### Существует ли первичная профилактика ГПА?

Первичной профилактики ГПА не существует. Вторичная профилактика заключается в проведении длительной (не менее года) адекватной терапии цитостатиками после достижения клинико-лабораторной ремиссии в стационаре в сочетании с системными ГКС в низких дозах.

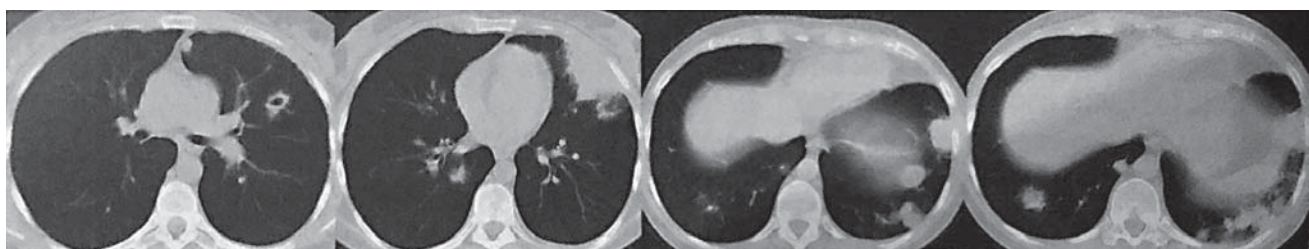
#### С какими заболеваниями необходимо дифференцировать ГПА?

Следует исключить заболевания, также протекающие с легочно-почечным синдромом: микроскопическим полиангиитом, синдромом Чарджа-Стросс, узелковым периартериитом, синдромом Гудпасчера, геморрагическим васкулитом, СКВ; редко — стрептококковой пневмонией с гломерулонефритом. Также проводят дифференциальную диагностику с другими заболеваниями: лимфоидным гранулематозом, ангиоцентрической злокачественной лимфомой, злокачественными опухолями, срединной гранулемой носа, саркоидозом, туберкулезом, бериллиозом, системными микозами, СПИДом, сифилисом и лепрой. При преимущественном поражении почек дифференциальную диагностику проводят с идиопатическим быстро прогрессирующим гломерулонефритом [21, 23].

Рентгенологическую картину можно ошибочно интерпретировать как пневмонический инфильтрат, опухоль или метастазы (рис. 15) [16]. Изменения трахеи и бронхов (подсвязочный стеноз) часто не диагностируют.

#### Литература

1. Ходош Э.М., Крутько В.С., Ефремова О.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты. Научные ведомости Государственного университета. Серия: Медицина, Фармация, 2017. С. 1-15.
2. Форбс Ч.Д., Джексон У.Ф. Клиническая медицина: цветной атлас и учебник; пер. с англ.; под ред. В.А. Кокорина, Е.Т. Рязумовой. М.: Логосфера, 2009. 544 с.: ил.: 21,0 см — Перевод изд. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3-edition. Charles D. Forbes, William F. Jackson. ISBN 978-5-98657-0.
3. Парсонз П.Э., Хеффнер Джон Э. Секреты пульмонологии; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 648 с.: ил.
4. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J.C. Jennette [et al.] Arthritis & Rheum. 2013. Vol. 65, № 1. P. 1-11.
5. Дамианов И. Секреты патологии: [Пер. с англ.] М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 816 с.
6. Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М. Гранулематоз Вегенера (распространенность, причина, диагностика, собственные наблюдения). Новости медицины и фармации (530) 2015 (тематический номер). С. 63-72.
7. М.А. Гриппи Патофизиология легких. Изд. 2-е, исправ. М.: Издательство БИНОМ, 2018. 304 с. ил.
8. Смутьская О.А. Системные васкулиты с поражением органов дыхания. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Под ред. М.М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 560 с.: ил. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
9. Malyak M. Гранулематоз Вегенера и прочие заболевания, при которых выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Секреты ревматологии. Под ред. Стерлинга Дж. Веста. М.: Бино; СПб.: Невский диалект, 2001. С. 269-279.
10. Очерки клинической пульмонологии. Под ред. В.К. Гаврисюка. Киев, 2016. 336 с.
11. Katzenstein, A-L. Surgical Pathology of non-neoplastic lung disease, Saunders, 2006.
12. Ходош Э.М. Солитарные опухоли лёгких: возможности этиологической диагностики. Consilium Medicum, 2013. № 3. С. 41-46.
13. Epidemiology of vasculitis in Europe / R.A. Watts [et al.] Ann.Rheum.Dis. 2001. Vol. 60, № 12. P. 1156-1157.
14. Респираторная медицина в 3-х т., под ред. А.Г. Чучалина — 2-е изд. перераб. и доп. М.: Литтера, 2017. Т. 2. 544 с.: ил.
15. Вознесенская Т.Ю., Литвиненко А.П., Блашкв Т.В. Системные первичные васкулиты и беременность. e-mail: voz@biph.kiev.ua (электронный ресурс) С. 80-83.
16. Секреты ревматологии. Под ред. Ст. Дж. Уеста; пер. с англ.; под ред. О.М. Лесняк, 2018. 760 с.
17. Лучевая диагностика. Грудная клетка / Михель Галански, Забине Деттмер, Марк Кеберле, Ян Патрик Оферк, Кристина Ринге; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 384 с.: ил.
18. Яковенко О.К., Яковенко Т.Л. ANCA-ассоцииовані системні васкуліти в практиці пульмонолога. Клінічна Імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2016. № 8 (97).
19. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом) / А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.В. Шаповалова. Практич. Ангиол. 2012. № 1/2(51). С. 16-21.
20. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis / R.Falk [et al.] Arthritis and Rheum. 2011. Vol. 63. P. 863-864.
21. Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М. Пульмонология: наружные симптомы / В.С. Крутько, П.И. Потейко, Э.М. Ходош. — Харьков: НТМТ, 2011. — 186 с.
22. Малая медицинская энциклопедия: В 6-ти т. АМН СССР / гл. ред. В.И. Покровский. — М.: Советская энциклопедия, 1991. — Т. 1А. — 560 с.
23. Затурофф М. Симптомы внутренних болезней. Цветной атлас / Под ред. М.А. Осипова. Пер. с англ. М.В. Пашенкова и Е.В. Сорокина. — М.: Mosby-Wolfe — Практика (совместное издание), 1997. — 439 с.



**Рис. 15. КТ ОГК: в языковых сегментах участок инфильтрации, а в нижних долях обоих легких — очаги и фокусы инфильтрации, часть из них с распадом**








Bionorica®

# Кашель? Бронхіт? Бронхипрет®



-  полегшує відкашлювання<sup>1</sup>
-  усуває запалення<sup>2</sup>
-  зменшує напади кашлю<sup>3</sup>

## Розкриваючи силу рослин

**Бронхипрет®. Показання для застосування:** лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. **Дозування:** Бронхипрет® сироп 50мл., 100 мл. Діти від 1 року до 5 років – 3,2 мл. 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 4,3 мл. 3 рази на день. Діти від 12 років та дорослі 5,4 мл 3 рази на день. Бронхипрет® табл. № 20, № 50. Діти від 12 років та дорослі приймають по 1 таблетці на 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

1. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стр. 23-26. Ізмаїл та інші співавтори, Бронхипрет при гострому бронхіті, 2003, 171-175; Нові можливості застосування секретолітиків в комплексній терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку (В.Дуднік), «Сучасна педіатрія» 2 (42) / 2012.
2. Дані наукової брошури, озвучені на Європейській конференції «Запальні захворювання», Регенсбург, 1998 р.
3. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, № 7/2011 стр. 23-26.

**Бронхипрет® таблетки:** Р.П. № UA/8674/01/01 від 07.09.2018 р. **Бронхипрет® сироп:** Р.П. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 р.

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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь  
первоцвіту



трава  
чабрецю



листя  
плюща



# Оптимізація ведення пацієнтів із госпітальною пневмонією

## Акцент на подолання діагностично-лікувальних перешкод

**У вересні, у палаці мистецтв «Український дім», відбувся знаковий для вітчизняної медичної спільноти захід – Конгрес анестезіологів України. Програма заходу охопила широкий спектр питань щодо анестезіологічного забезпечення та ведення пацієнтів, які перебувають в критичному стані. Велику зацікавленість присутніх викликала доповідь президента Асоціації анестезіологів України, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук Сергія Олександровича Дуброва. Темою його виступу стала госпітальна пневмонія.**

– Пневмонія – гостре інфекційне захворювання переважно бактеріальної етіології (80-90%), яке характеризується вогнищевим пошкодженням респіраторних відділів легень і наявністю внутрішньоальвеолярної ексудатії.

**Діагностичні критерії захворювання [1]:**

- температура тіла  $\geq 38,5$  °C або  $< 36,0$  °C;
- гнійне мокротиння;
- лейкоцитоз  $> 11\,000$  в  $1\text{ мм}^3$ ;
- лейкопенія  $< 4000$  в  $1\text{ мм}^3$ ;
- поява нових інфільтратів на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК);
- виявлення збудників у мокротинні, крові або плевральному випоті.

На жаль, зазначені критерії не завжди допомагають діагностувати пневмонію, особливо в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Які ж основні перешкоди ускладнюють верифікацію діагнозу?

**1. Неспецифічність гіпертермії та змін у лейкограмі.**

Лихоманка та лейкоцитоз можуть бути зумовлені не лише пневмонією, а й проявами основного захворювання (комбінована травма), синдромом системної запальної відповіді та неінфекційними причинами. За даними Medugi та співавторів, у 42% пацієнтів із підозрою на негоспітальну пневмонію (НП) лихоманка була

спричинена позалегеневими вогнищами інфекції [2].

2. Недостатня чутливість та специфічність рентгенологічного дослідження ОГК при НП, особливо вентилятор-асоційованій (ВАП).

Чутливість цього методу складає 50-78%, а специфічність – 40-60%. Нові інфільтрати на рентгенограмі ОГК можуть бути зумовлені низкою інших патологічних станів, наприклад ателектазом, застійною серцевою недостатністю, тромбоемболією легеневої артерії, туберкульозом та ін. Водночас при проведенні комп'ютерної томографії ОГК у 26% пацієнтів були виявлені свіжі інфільтрати, які не візуалізувалися рентгенологічно. Результати аутопсії свідчать: клінічний діагноз пневмонії в 10-29% випадків не підтверджувався морфологічно, а в 20-40% випадків під час розтину виявляли пневмонію, яка не була діагностована прижиттєво [3].

**3. Неналежна мікробіологічна діагностика.**

Дана проблема зумовлена як незадовільною якістю роботи бактеріологічних лабораторій (що є наслідком недостатнього фінансування і, своєю чергою, слабкої мотивації працівників і недбакого відношення до клінічного матеріалу), так і відсутністю взаємодії клінічних лікарів із мікробіологами.

Адекватна мікробіологічна діагностика має:

1. Відповідати часовим проміжкам: попередній результат – через 24 год; кінцевий результат із видовою ідентифікацією та антибіотикограмою – через 48-72 години.

2. Включати консультацію лікаря-мікробіолога.

Найбільша небезпека неналежної мікробіологічної діагностики та антимікробної терапії полягає в розвитку нечутливості до антибіотиків (АБ) та збільшенні поширеності резистентних штамів у лікувальних закладах [4].

Це напряму впливає на летальність. Згідно з даними Leone M. Garcin

та співавторів, летальність пацієнтів із ВАП, в яких емпірична антибактеріальна терапія була неадекватною, становить 47%, тоді як при правильному виборі антимікробної тактики даний показник дорівнює 20% ( $p=0,04$ ) [5].

У міжнародному дослідженні з вивчення частоти виникнення інфекційних ускладнень та їхніх наслідків у ВІТ ( $n=13\,769$ ) було виявлено, що в 51% пацієнтів розвинулись інфекційні ускладнення, із них 63,5% припадало на інфекції дихальних шляхів. Показник летальності у ВІТ у пацієнтів із нозокоміальними інфекційними ускладненнями був майже в 2,5 рази вищий у порівнянні з неінфекційними пацієнтами (25 проти 11% відповідно), а госпітальна летальність – у 2,2 рази більшою (33 проти 15% відповідно) [6].

**Основні принципи емпіричного вибору адекватних АБ:**

1. Знання госпіталітету відділення, тобто найпоширеніших у відділенні патогенів та їхньої чутливості до АБ.

2. Широке впровадження в клінічну практику бактеріоскопії, яка є швидким і простим методом виявлення основних характеристик збудника (фарбування за Грамом, морфологія). Потрібно пам'ятати про оцінку якості зразка мокротиння: у ньому має виявлятися  $> 25$  лейкоцитів та  $< 10$  епітеліальних клітин.

3. Ураховувати бактеріальну чутливість та фармакодинамічні характеристики АБ.

Для кращого розуміння алгоритму вибору антибактеріального препарату доцільно розглянути кілька клінічних випадків (табл. 1).

У кожному з наведених випадків відсутність мікробіологічних досліджень призвела до неправильного вибору АБ і розвитку ускладнень. Верифікація збудника не тільки дає можливість вилікувати кожного окремого пацієнта, але й допомагає створити картину госпіталітету відділення. Так, на основі спектра виділених культур від пацієнтів Київської клінічної міської лікарні № 17 були визначені збудники, які найчастіше викликали інфекційні ускладнення, та їхня резистентність до того чи іншого АБ. Дані щодо чутливості мікроорганізмів

Продовження на стор. 28.

Клінічний випадок	1	2	3
Умови потрапляння у ВІТ	Пацієнт Н., 63 роки, потрапив на 15-ту добу захворювання з приватного ЛЗ. SpO <sub>2</sub> – 63,00%. t – 38,6 °C. Частота дихання – 36-42/хв. Лейкоцити – $13,6 \times 10^9$ /л. Оцінка за шкалою Глазго – 13 балів	Пацієнтка К., 14 років, госпіталізована з діагнозом: «Позалікарняна двостороння нижньодольова пневмонія»	Пацієнт, 18 років, потрапив на 17-ту добу захворювання з іншого ЛЗ. SpO <sub>2</sub> – 85% (на ШВЛ з FiO <sub>2</sub> – 60%). t – 38,3 °C. Частота дихання – 32/хв. Лейкоцити – $17,2 \times 10^9$ /л, n-18%. Оцінка за шкалою Глазго – 9-10 балів (медикаментозна седатія)
Лікування до госпіталізації у ВІТ	Цефтріаксон, левофлоксацин, моксіфлоксацин, іміпенем	Азитроміцин, цефтріаксон. Після виявлення вогнищ деструкції в нижніх долях обох легень – заміна на тейкоплагіні (підозра на <i>S. aureus</i> )	Цефтріаксон, ципрофлоксацин+азитроміцин, іміпенем
Обстеження до госпіталізації у ВІТ			
Фібробронхоскопія	–	–	–
Мікроскопія чи посів мокротиння	–	–	–
Тактика, застосована у ВІТ	Інтубація трахеї, ШВЛ. Мікроскопія змивів, отриманих при БАЛ – міцелій грибів покриває все поле зору. Уточнення анамнезу (імуносупресивна терапія в анамнезі). Призначення вориконазолу*	Фібробронхоскопія з БАЛ; мікроскопія змивів (Грам-позитивна бактерія). Бактеріологічне дослідження – <i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i> . Резекція нижньої долі правої легені	Фібробронхоскопія з БАЛ; мікроскопія змивів (Грам-позитивна бактерія). Уточнення анамнезу (ін'єкційний наркоман). Призначення лінезолу
Результат	Перевід у ЛЗ за місцем проживання, видужання	Перевід із ВІТ на 24-ту добу, видужання	Видужання
Допущені помилки	Неякісний збір анамнезу. Відсутність мікробіологічних досліджень	Відсутність мікробіологічних досліджень	Неякісний збір анамнезу. Відсутність мікробіологічних досліджень

**\*ВІФЕНД (вориконазол) порошок для розчину для інфузій, по 200 мг у флаконі № 1; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг № 10, 200 мг № 14 у картонній коробці**

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату**

**Показання до застосування:** Профілактика інвазивних грибкових інфекцій при аlogenній трансплантації кісткового мозку у пацієнтів з високим ризиком такого ускладнення. Віфенд застосовують дорослим і дітям для лікування інвазивної аспергілозу; кандидемії, що не супроводжується нейтропенією; тяжких інвазивних інфекцій, спричинених *Candida* (включаючи *C. krusei*), резистентних до флуконазолу; тяжких грибкових інфекцій, спричинених видами *Scedosporium* і *Fusarium*. Пацієнтам із прогресуючими інфекціями та інфекціями, що потенційно загрожують життю, Віфенд слід застосовувати у якості стартової терапії. **Спосіб застосування та дози:** Віфенд (таблетки) слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або після прийому їжі. Перед початком застосування препарату Віфенд та протягом його застосування необхідно проводити моніторинг щодо порушень електролітного балансу, таких як гіпокаліємія, гіпомagneмія та гіпокальціємія, та за необхідності провести їх корекцію. Перед застосуванням у вигляді внутрішньовенної інфузії препарат слід відновити та розвести. Віфенд не призначений для болюсного введення. Рекомендовано вводити Віфенд із максимальною швидкістю 3 мг/кг/годину протягом 1-3 годин. Початковий режим навантажувальних доз: інфузія – 6 мг/кг кожні 12 годин, таблетки пацієнтам з масою

тіла 40 кг або більше – 400 мг кожні 12 годин, пацієнтам з масою тіла менше 40 кг – 200 мг кожні 12 годин. Підтримуючий дозовий режим (через 24 години від початку лікування): інфузія – 4 мг/кг 2 рази на добу, таблетки пацієнтам з масою тіла 40 кг або більше – 200 мг 2 рази на добу, пацієнтам з масою тіла менше 40 кг – 100 мг 2 рази на добу. Препарат застосовують дітям від 2 років. Навантажувальна доза для дітей віком 2-12 років та дітей віком 12-14 років із масою тіла  $< 50$  кг – 9 мг/кг кожні 12 годин, перорально не рекомендується. Підтримуюча доза (після перших 24 годин) – 8 мг/кг 2 рази на добу, перорально – 9 мг/кг 2 рази на добу (максимальна доза – 350 мг 2 рази на добу). З огляду на високу біодоступність препарату при його пероральному застосуванні (96%), при наявності клінічних показань можна змінювати внутрішньовенний шлях введення на пероральний і навпаки. **Протипоказання:** гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Одночасне застосування із субстратами CYP3A4, терфенадином, астемізолем, цизапридом, пімозидом або хінідином, оскільки підвищення концентрацій цих лікарських засобів у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QTc та зрідка – до розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует» (torsades de pointes). Одночасне застосування із рифампіцином, карбамазепіном та фенобарбіталом, оскільки ці лікарські засоби здатні суттєво знижувати концентрації вориконазолу у плазмі крові. Одночасне застосування з субстратами CYP3A4, вориконазолу з ефавірензом у дозі 400 мг на добу або вище, оскільки застосування ефавірензу у таких дозах значно знижує концентрації вориконазолу у плазмі крові у здорових добровольців. Вориконазол також значно підвищує концентрації ефавірензу у плазмі крові. Одночасне застосування з високими дозами ритонавіру (400 мг або вище 2 рази на добу),

оскільки застосування таких доз ритонавіру призводить до суттєвого зниження концентрації вориконазолу у плазмі крові у здорових добровольців. Одночасне застосування з алкохолними ріжками (ерготами, дигідроерготами), які є субстратами CYP3A4, оскільки підвищення концентрації цих лікарських засобів у плазмі крові може призвести до ерготизму. Одночасне застосування із сиролімусом, оскільки вориконазол може суттєво підвищувати концентрації сиролімуму у плазмі крові. Одночасне застосування із препаратами з легкою або помірною токсичністю (наприклад, антибіотиками) були обмежені, оскільки були порушення ритму серцевої діяльності, розлади зору, пірексія, порушення роботи серцево-судинної системи, висипання, блювання, нудота, діарея, відхилення від норми результатів печінкових проб, порушення дихання, біль у животі. **Побічні дії:** найчастішими побічними ефектами були агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, синусит, периферичні набряки, розлади з боку психіки та нервової системи, розлади зору, пірексія, порушення роботи серцево-судинної системи, висипання, блювання, нудота, діарея, відхилення від норми результатів печінкових проб, порушення дихання, біль у животі. **Особливості застосування:** Віфенд слід застосовувати з обережністю пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів. Не слід застосовувати Віфенд внутрішньовенно довше ніж 6 місяців. Застосування Віфенду асоціюється з подовженням інтервалу QTc. Пацієнти, які застосовують Віфенд, слід регулярно оглядати щодо гепатотоксичності та нефротоксичності. Слід здійснювати моніторинг таких електролітних порушень як гіпокаліємія, гіпомagneмія та гіпокальціємія, та у разі необхідності, проводити їх корекцію перед початком застосування вориконазолу та впродовж лікування (більш детально див. інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Вориконазол пригнічує активність та метаболізується із ферментами цитохрому P450. Інгібітори або індуктори цих ферментів здатні відповідно підвищувати або знижувати

концентрації вориконазолу у плазмі крові, а вориконазол має потенціал підвищувати концентрації у плазмі крові речовин, які метаболізуються цими ізоферментами цитохрому P450. У випадках, коли вориконазол також має потенціал підвищувати концентрації у плазмі крові речовин, що метаболізуються ізоферментами CYP3A4 (деякі антигістамінні засоби, хінідин, цизаприд, пімозид), їх одночасне застосування протипоказано. Вориконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають інші лікарські засоби, що пролонгують інтервал QTc (більш детально – див. інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Вориконазол – триазольна протигрибкова речовина. Первинний механізм дії полягає у пригніченні реакції деметлювання 14 $\alpha$ -ланостеролу, опережуваної грибовим цитохромом P450, що є головною ланкою біосинтезу ергостеролу. Кумуляція 14 $\alpha$ -метил-стеролу корелює з подальшою втратою ергостеролу мембранами грибкових клітин та може відповідати за протигрибкову активність вориконазолу. **Умови відпуску:** за рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.


Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Регістраційні посвідчення № UA/2666/02/01 від 30.08.2019 р., № UA/2666/01/02 і UA/2666/01/01 від 16.08.2019 р.  
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні 03680, м. Київ, вул. Н. Амосова, 12; тел. (044) 391-60-50





***P. aeruginosa***



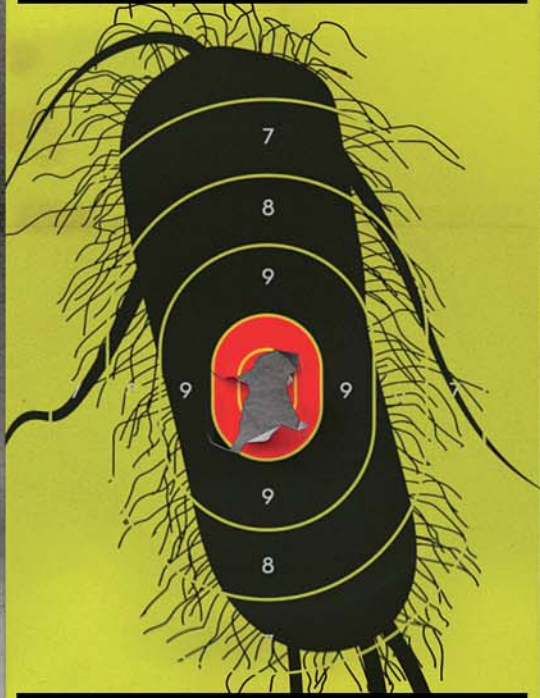
У тому числі багато резистентних до цефтазидиму штамів

Ентеробактерії, що продукують бета-лактамази розширеного спектру (БЛРС)



$\beta$ --лактамази розширеного спектру

Резистентні до карбапенемів ентеробактерії



КРС, ОХА-48

# ЗАВІЦЕФТА (ZAVICEFTA): нова комбінація цефтазидиму та авібактаму з широким спектром активності щодо резистентних грамнегативних патогенів

## ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- Ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит;
- Госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію;
- Інфекції, викликані аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих пацієнтів, що мають певні обмеження щодо вибору лікування.

**ЗАВІЦЕФТА** (цефтазидим/авібактам) порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 2000 мг цефтазидиму та по 500 мг авібактаму у флаконах; по 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

**Показання до застосування.** Лікування таких інфекцій у дорослих: ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. Завіцефту також призначають для лікування інфекцій, викликаних аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих пацієнтів, що мають певні обмеження щодо вибору лікування. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Завіцефта вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії об'ємом 100 мл протягом 120 хвилин. Пацієнтам з розрахунковим кліренсом креатиніну  $\geq 51$  мл/хв вводять по 2000 мг цефтазидиму / 500 мг авібактаму кожні 8 годин. Тривалість лікування при ускладнених внутрішньочеревних інфекціях 5-14 днів, при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів 5-10 днів, при Госпітальній пневмонії 7-14 днів, при інфекціях, з обмеженим вибором антибактеріальної терапії – залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. Пацієнтів з розрахунковим кліренсом креатиніну  $\leq 50$  мл/хв потрібна корекція дози. Більш дет. – див. повну інстр. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гіперчутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи цефалоспоринів. Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів). Побічні ефекти. Кандидоз, позитивний результат прямого тесту Кумбса, еозинофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, головний біль, апаморочення, діарея, нудота, блювання, макулопапульозні висипання, кропив'янка, свербіж, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові, підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, підвищені рівні лактатдегідрогенази в крові, тромбоз у місці введення, флегмі у місці введення, гарячка. **Особливості застосування.** При застосуванні цефтазидиму/авібактаму повідомлялося про розвиток діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, тяжкість якої може варіювати від легких до загрозливих життю форм. Можливий позитивний результат прямого антиглобулінового тесту (ПАТ або проба Кумбса). Застосування цефтазидиму/авібактаму під час вагітності можливе тільки за умови, що потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенецидом. Застосування цефалоспоринів у високих дозах у комбінації з нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди або потужні діуретики, може негативно вплинути на функцію нирок. Через можливість антагонізму *in vivo* слід уникати сумісного застосування хлорамфеніколу та цефтазидиму. **Фармакологічні властивості.** Цефтазидим інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій в результаті взаємодії з пеніцилінів'язувальними білками (ПЗБ), що призводить до лізису та загибелі клітин бактерій. Авібактам – інгібітор бета-лактамаз не бета-лактамної структури. Він інгібує бета-лактамази класів А і С та деякі бета-лактамази класу D за класифікацією Ambler, в тому числі бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС), КРС та ОХА-48 карбапенемази, а також ферменти АмпС. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу В (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D. **Умови відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України № 1194 від 29.05.2019 р.





# Оптимізація ведення пацієнтів із госпітальною пневмонією

## Акцент на подолання діагностично-лікувальних перешкод

Продовження. Початок на стор. 26.

до АБ у цілому по Україні представлені в таблиці 2 [7].

Таким чином, в Україні, як і всюди у світі, чутливість мікроорганізмів до АБ стрімко падає. Рішення цієї проблеми полягає в раціональній антибіотикотерапії та створенні нових антибактеріальних препаратів.

У світі спостерігається тенденція до щорічного зменшення кількості синтезованих АБ: за останні 7 років FDA було схвалено лише 5 препаратів для системного застосування. Одним із цих лікарських засобів є цефтазидим/авібактам.

Цефтазидим/авібактам показаний при [8]: ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, ускладнених внутрішньочеревних інфекціях.

Цефтазидим/авібактам активний по відношенню до карбапенем-резистентних ентеробактерій (CRE) та продуцентів β-лактамаз розширеного спектру (ESBL).

### Фактори ризику CRE±ESBL [8]:

- Колонізація.
- Отримання АБ широкого спектру дії (особливо при застосуванні карбапенемів).
- Історія тривалої госпіталізації.

- Інвазивні пристрої.
- Імуносупресія.
- Інфекція, що виникла у ВІТ.

Ефективність цього препарату вивчалася як у клінічних дослідженнях, так і в реальній практиці. Згідно з даними Shields та співавт., у пацієнтів із бактерією CRE *K. pneumoniae* показники клінічного успіху на 30-й день лікування були значно вищими в пацієнтів, які отримували цефтазидим/авібактам, порівняно з тими, хто приймав карбапенем плюс аміноглікозид (p=0,04) або колістин (p=0,009) та інші схеми (p=0,004) [9].

Ефективність цефтазидиму/авібактаму в умовах реальної клінічної практики була підтверджена на 77 довільно відібраних пацієнтах, які лікувалися від CRE інфекцій. Чутливість виділених патогенів (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*) до препарату на вихідному рівні становила 100%; медіана мінімальної інгібувальної концентрації = 1 мкг/мл, а до *K. pneumoniae* з мутацією гена bla<sub>KPC</sub> – 93% [10].

У ще одному дослідженні ефективність цефтазидиму/авібактаму в лікуванні інфекцій, спричинених карбапенем-резистентними *Enterobacteriaceae*, порівнювали з колістином. Рівень госпітальної смертності протягом 30 днів становив 9% для групи цефтазидиму/авібактаму проти 32% у пацієнтів, що отримували колістин. Крім того, цефтазидим/авібактам мав на 64% більшу ймовірність кращого результату порівняно з колістином [11].

Отже, цефтазидим/авібактам має підтверджену ефективність та безпеку і низку очевидних переваг у пацієнтів з інфекційними ускладненнями, викликаними карбапенем-резистентними ентеробактеріями та продуцентами β-лактамаз розширеного спектру.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

За підтримки компанії «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні

Таблиця 2. Дані щодо чутливості мікроорганізмів до АБ по Україні, (%)

Збудник	Цефтріаксон	Цефотаксім	Цефтазидим	Цефепім	Канаміцин	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин	
<i>Enterococcus faecium</i>	6,3	8	-	-	33	11,8	12	10,7	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA*)	20,6	37	11	-	37	5,3	67	79	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA**)	-	-	-	-	-	-	-	41	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22,9	35,9	17	35,7	41,5	22,9	29,7	69,5	
<i>Escherichia coli</i>	18,2	15,7	33	38,3	84,5	38,4	22,5	22	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5,7	7,1	8	6,7	3	14,6	15	23	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,7	11,5	40	27,2	52,5	29	36	34,7	
Збудник	Амоксицилін/клавуланат	Піперацилін/тазобактам	Іміпенем	Меропенем	Доріпенем	Коломіцин	Ванкомицин	Лінезолід	Тайгециклін
<i>Enterococcus faecium</i>	24,6	-	32	31,5	-	-	78,2	74,2	67,3
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA*)	43,1	24	96	96	96	-	96	96	98
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA**)	-	-	-	-	-	-	89,5	97	97,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10,4	30,1	75	74,3	75	74,3	-	-	60,5
<i>Escherichia coli</i>	19,8	49,6	71,5	64,6	82	97,7	-	-	97,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,5	17,5	12,4	19	21,5	82,3	-	-	69,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	42	37,3	42	52,5	71,4	-	-	-

\* MSSA – метицилін-чутливий золотистий стафілокок; \*\* MRSA – метицилін-резистентний золотистий стафілокок

### МЕРОНЕМ (меропенем) порошок для розчину для ін'єкцій; по 500 мг або 1000 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці.

**Показання до застосування.** Дорослі та діти віком від 3 місяців: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; гострий бактеріальний менингіт. Мероном можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і лейкопенією при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією. Лікування пацієнтів з бактеріемією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою з зазначених вище інфекцій. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг доза становить від 500 мг до 2 г кожні 8 год, для дітей

віком від 3 місяців до 11 років і з масою тіла до 50 кг – від 10 до 40 мг/кг кожні 8 год. Мероном зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози препарату до 1 г (у дітей – до 20 мг/кг) можна вводити у вигляді внутрішньовенної болусної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Приготування розчину потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Також підвищена чутливість (наприклад анафілактоїдні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів). **Побічні реакції.** Тромбоцитемія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові, висип, свербіж, запалення, біль у місці ін'єкції. Більш детально – див. інст. Особливості застосування. У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції. Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захво-

рюванням печінки слід ретельно контролювати печінкові функції, при цьому корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з порушенням функції нирок коригування дози препарату потрібне, якщо кліренс креатиніну у пацієнтів становить менше 51 мл/хв. Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендується. Мероном містить близько 4,0 мекв натрію на 1 г дози препарату, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контролем вмісту натрію. Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження щодо взаємодії препарату з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводилися. Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного каналієвого виведення і, таким чином, притуплює ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у випадку одночасного застосування пробенециду з меропенемом. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважеться таким, що не під-

дається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії. Одночасне застосування з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендується проводити частий контроль рівня МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків з пероральними антикоагулянтами. **Фармакологічні властивості.** Мероном є бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамотригативних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP). **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № ІА/0186/01/01; № ІА/0186/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1979 від 31.10.2018 р.; зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 1212 від 30.05.2019. За додатковою інформацією звертайтеся до: Представництва "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

### ЗИВОКС (лінезолід), розчин для інфузій, по 2 мг у 1 мл розчину, по 300 мл в системі для внутрішньовенного введення, по 1 системі в упаковці з ламінованою фольгою; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, по 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру в картонній коробці.

**Показання до застосування.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріемією, такі як: нозокоміальна пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та її структури, зокрема інфекції на фоні дактильної ступі без супутнього остеомієліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*; неускладнені інфекції шкіри та її структури, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*; інфекції, спричинені ентерококками, включаючи резистентні до ванкомицину штамми *Enterococcus faecium* та *faecalis*. Якщо збудник інфекції включає грамотригативні мікроорганізми, клінічне показання призначення комбінованої терапії. **Спосіб застосування та дози:** Зивокс дорослим та дітям від 12 років призначають по 600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно або перорально, при неускладненій інфекції шкіри та її структури – дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин, діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин. Тривалість в/в інфузії

30-120 хвилин. Максимальна доза для дорослих і дітей не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу. Дітям в/в застосовують з перших днів життя. Таблетки застосовують дітям старше 12 років. Дозування дітям вказані в інструкції до застосування. У разі переводу пацієнта з парентеральної форми на пероральну підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100%. Детальніше див. повну інст. **Протипоказання:** гіперчутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента препарату. Зивокс не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, Зивокс не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом нижчезазначених препаратів: неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноід, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизофренічний розлад, гострі епізоди запаморочення; інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT<sub>1</sub> рецепторів серотоніну (триптані), прями та непрямі симпатоміметики (включаючи однергергічні бронходилататори, псевдофедрин, дофамінопроламіни), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон. Побічна дія: найчастіше повідомлялося про головний біль, діарею, нудоту та кандидоз. Часто спостерігали: кандидоз або грибові інфекції, головний біль, перверсії смаку, діарею, нудоту,

блювання, аномальні функціональні печінкові проби, збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази або лужної фосфатази, підвищення азоту сечовини крові, зміни в біохімічному, клінічному аналізі крові. Детальніше див. повну інст. **Особливості застосування:** Повідомлялося про виникнення оборотної мієлоупресії, вираженість якої може бути залежною від дози препарату та тривалості лікування. Про випадки псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя. При застосуванні лінезоліду повідомлялося про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонату або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися до лікаря. Повідомлялося про виникнення периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зивокс. Повідомлялося про випадки судорог у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Зивокс. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. У разі виникнення суперінфекції під час лікування слід вживати відповідних заходів. В період вагітності Зивокс слід призначати лише у випадку, коли очікувана перевага від лікування для матері вища за потенційний ризик для плода. Слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного

застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Зивокс розчин сумісний з: 5% розчином декстрози, 0,9% розчином хлориду натрію, розчином Рінгер-лактату для ін'єкцій. Лінезолід є неспецифічним інгібитором моноаміноксидаз (MAO) зворотної дії. Тому застосування лінезоліду не рекомендується, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта. У дорослих добровільно з нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підйом артеріального тиску, спричинений псевдофедрином та фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Фармакологічні властивості:** Зивокс – це антибактеріальний препарат. Умови відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем.

Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/1969/01/01, затверджено Наказом МОЗУ № 798 від 31.10.2014 р., зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 1385 від 08.11.2017 р., та UA/1969/02/01, затверджено Наказом МОЗУ № 1212 від 30.05.2019 р. За додатковою інформацією звертайтеся до: Представництва "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

### ТИГАЦИЛ (тайгециклін) по 50 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці.

**Показання до застосування.** Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої дактильної ступі; ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Тигаціл слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийняті до застосування. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, подальші дози застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Діти віком від 8 до 12 років: 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Підлітки віком від 12 до 18 років: 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготування розчину потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних

у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції подовження активновеного часткового тромбопластинного часу, подовження протромбінового часу, гіпогікемія, гіпопротеїнемія, запаморочення, фебріл, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (AsAT) в сироватці крові, підвищення рівня аланінамінотрансферази (AlAT) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення зогення, реакції у місці ін'єкції; головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. **Особливості застосування.** Пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із легким чи помірним ураженням печінки корекція дози не потрібна. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівні амілази та ліпази. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигаціл дітям віком до 8 років не було встановлено. Тигаціл не слід застосовувати дітям до 8 років через зміну зародження зубів. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Не можна виключити

ризик для новонароджених/немовлят у людини. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перевести терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливає на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимом потреб в коригуванні дози немає. При дослідженнях *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших масів, які часто застосовують у терапії антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність протизапальних засобів, згідно з результатами дослідження *in vitro*, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через одини тієї самий Y-подібний

катетер: амфотерин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення pH понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном. **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекули аміно-ацил-tRNA в сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгециклін притаманно бактеріостатична дія. Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/1234 7/01/01 від 04.07.2017 р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р. За додатковою інформацією звертайтеся до: Представництва "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.





# Саркоїдоз легень: менеджмент захворювання згідно із сучасними рекомендаціями

**Саркоїдоз – гранульоматозне захворювання невідомої етіології, яке може вражати будь-який орган, але найчастіше маніфестує ураженням легень. Поширеність саркоїдозу становить 10-20 випадків на 100 тис населення. Клінічна картина дуже варіабельна: від безсимптомного перебігу, який не потребує лікування, до розвитку прогресуючої дихальної недостатності з летальним виходом. Діагноз саркоїдозу легень (СЛ) встановлюється на основі результатів біопсії, яку проводять для визначення наявності гранульом і виключення інфекційної, злоскисної або екологічної етіології захворювання. Лікування має проводитися в пацієнтів із прогресуючим погіршенням симптомів захворювання, ґрунтуючись на даних інструментальних обстежень і результатах функціональних тестів. Препаратами вибору є системні кортикостероїди, які складають основу терапії саркоїдозу.**

## Етіологія та патогенез

Незважаючи на численні дослідження, етіологія та патогенез СЛ на сьогодні вивчені недостатньо. В основі розвитку захворювання лежить імунно-опосередковане формування гранульом. У ролі тригерних факторів, які спричинюють цей процес, можуть виступати інфекційні агенти (мікобактерії, кутібактерії, деякі

лімфотропні віруси), на що вказує виявлення цих патогенів у матеріалі хворих на саркоїдоз. Крім того, причиною розвитку саркоїдозу може стати потрапляння в легені неорганічного пилу. Свою роль у розвитку гранульоматозного процесу, характерного для саркоїдозу, відіграє також генетична схильність. Патогени, які потрапляють до легень, захоплюються антигенпрезентуючими

клітинами – дендритними клітинами та макрофагами – і презентуються CD4+ Т-лімфоцитам. Важливе значення для розвитку запалення мають хемокіни: інтерферон- $\gamma$  (ІНФ), інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-2 та фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ). Постійна стимуляція Т-лімфоцитів призводить до накопичення їх у місцях хронічного запалення та імунно-опосередкованого формування гранульом.

## Клінічні симптоми та ознаки

Саркоїдоз зазвичай маніфестує у віці 30-60 років. Відомий як «великий імітатор», СЛ часто маскується під інші захворювання та проявляється відповідною клінічною картиною. Найчастіше при СЛ спостерігаються такі симптоми, як кашель і задишка. У пацієнтів з ендобронхіальним саркоїдозом можуть зазначатися візинг та підвищення реактивності дихальних шляхів; такі ж симптоми можуть виникати і при фібротичних змінах легень. За наявності бронхоектазів пацієнти зазвичай скаржаться на виділення великої кількості гнійного мокротиння, кровохаркання. У деяких хворих можуть розвиватися інфекційні ускладнення, зокрема міцетоми. Розвиток дихальної недостатності можливий, проте спостерігається рідко (на відміну від ідіопатичного легеневого фіброзу). Водночас у хворих на СЛ може зазначатися прогресуюча декомпенсація на тлі ускладнень захворювання, зокрема інфекцій, серцевої недостатності, легеневої емболії. У деяких пацієнтів із СЛ може розвиватися легенева гіпертензія. Розвиток легеневої гіпертензії, асоційованої із саркоїдозом (sarcoid associated pulmonary hypertension, SAPH), слід запідозрити в разі непропорційного зниження дифузійної здатності легень у порівнянні з результатами спірометрії.

При фізикальному обстеженні в пацієнтів із СЛ можуть виявлятися тахіпное, тахікардія та гіпоксемія. Хрипи не є характерними для саркоїдозу навіть при вираженому фіброзі легень, проте в деяких випадках (ендобронхіальний саркоїдоз, бронхоцентричний фіброз) може спостерігатися візинг. Зрідка в деяких пацієнтів із саркоїдозом може мати місце симптом «барабанних паличок», який розвивається на тлі запущеного фіброзу легень.

## Принципи діагностики

Діагноз СЛ встановлюється на основі клінічної картини, результатів інструментальних та гістологічних досліджень. Ураження легень зазначається в 90% хворих на саркоїдоз. У 50% пацієнтів СЛ виявляється «випадково» під час рутинної рентгенографії органів грудної порожнини (ОГП). При цьому на рентгенограмі ОГП найчастіше виявляють двобічну лімфаденопатію коренів легень. Бронхоскопію з бронхоальвеолярним лаважем (БАЛ), трансbronхіальну біопсію та тонкоглоткову аспіраційну біопсію легень і медіастинальних лімфатичних вузлів проводять для виключення інфекції та ідентифікації гранульом. У таблиці 1 представлені характерні для саркоїдозу прояви уражень легень, а також клінічна картина, результати інструментальних досліджень і функціональних тестів. Алгоритм діагностики саркоїдозу зображений на рисунку 1.

## Глюкокортикоїди – основа лікування хворих на СЛ

Лікування хворих на СЛ спрямоване на полегшення симптомів, покращання якості життя та запобігання прогресуванню захворювання. У менеджменті СЛ препаратами вибору є глюкокортикоїди, застосування яких сприяє пригніченню та обмеженню гранульоматозного запалення завдяки регуляції транскрипції генів і модуляції сигнальних шляхів лімфоцитів та альвеолярних макрофагів. Згідно з результатами невеликої кількості досліджень, які вивчали СЛ, застосування пероральних глюкокортикоїдів може сприяти полегшенню респіраторних симптомів, покращанню показників спірометрії та результатів візуалізаційних обстежень.

Глюкокортикоїди застосовуються в терапії саркоїдозу протягом кількох десятків років. Проте рекомендації щодо дозування глюкокортикоїдних препаратів і тривалості лікування СЛ різняться. Згідно з рекомендаціями ATS/ERS/WASOG (American Thoracic Society – Американське торакальне товариство, European Respiratory Society – Європейське респіраторне товариство, World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders – Всесвітня асоціація саркоїдозу та інших гранульоматозних розладів)

Клінічний фенотип	Клінічні прояви	Зміни, визначені методами візуалізації	Зміни функціональних тестів
Запалення паренхіми легень при саркоїдозі	Задишка, кашель	Двостороння прикоренева лімфаденопатія, переважаюче ураження верхньої долі, дрібнонодулярні зміни вздовж міжчасткових щілин, у перибронхіальних та периваскулярних ділянках; зміни за типом «матового скла»	Норма або легкі чи помірні рестриктивні або змішані порушення вентиляції легень
Фіброз паренхіми легень при саркоїдозі	Задишка, сухий кашель, відчуття дискомфорту в грудній клітці	Ретикулярні інфільтрати, щільні лінійні смуги, бронхоектази, порушення архітекτονіки дихальних шляхів	Рестриктивні порушення вентиляції легень, зниження дифузійної здатності легень
Ендобронхіальний саркоїдоз	Сухий кашель	Порушення архітекτονіки дихальних шляхів	Патологічні зміни за обструктивним типом, гіперреактивність бронхів
Ураження плеври	Біль у грудній клітці, шум тертя плеври	Плевральний випіт, пневмоторакс	Рестриктивні вентиляційні порушення
Ураження легеневої судин	Задишка, відчуття серцебиття, набряки, пресинкопе або синкопе	Розширення легеневої артерії та порожнини правого шлуночка	Зниження дифузійної здатності легень, рестриктивні вентиляційні порушення на тлі інтерстиціального ураження легень
СЛ з інфекційним ускладненням	Велика кількість мокротиння (унаслідок формування бронхоектазів), можливий розвиток кровохаркання (при міцетомах)	Бронхоектази, міцетома	Змішані порушення вентиляції легень
Синдром Лефгрена	Гострий початок, вузлувата еритема, лихоманка, артрити, двостороння прикоренева лімфаденопатія	Двостороння прикоренева лімфаденопатія	Зазвичай норма

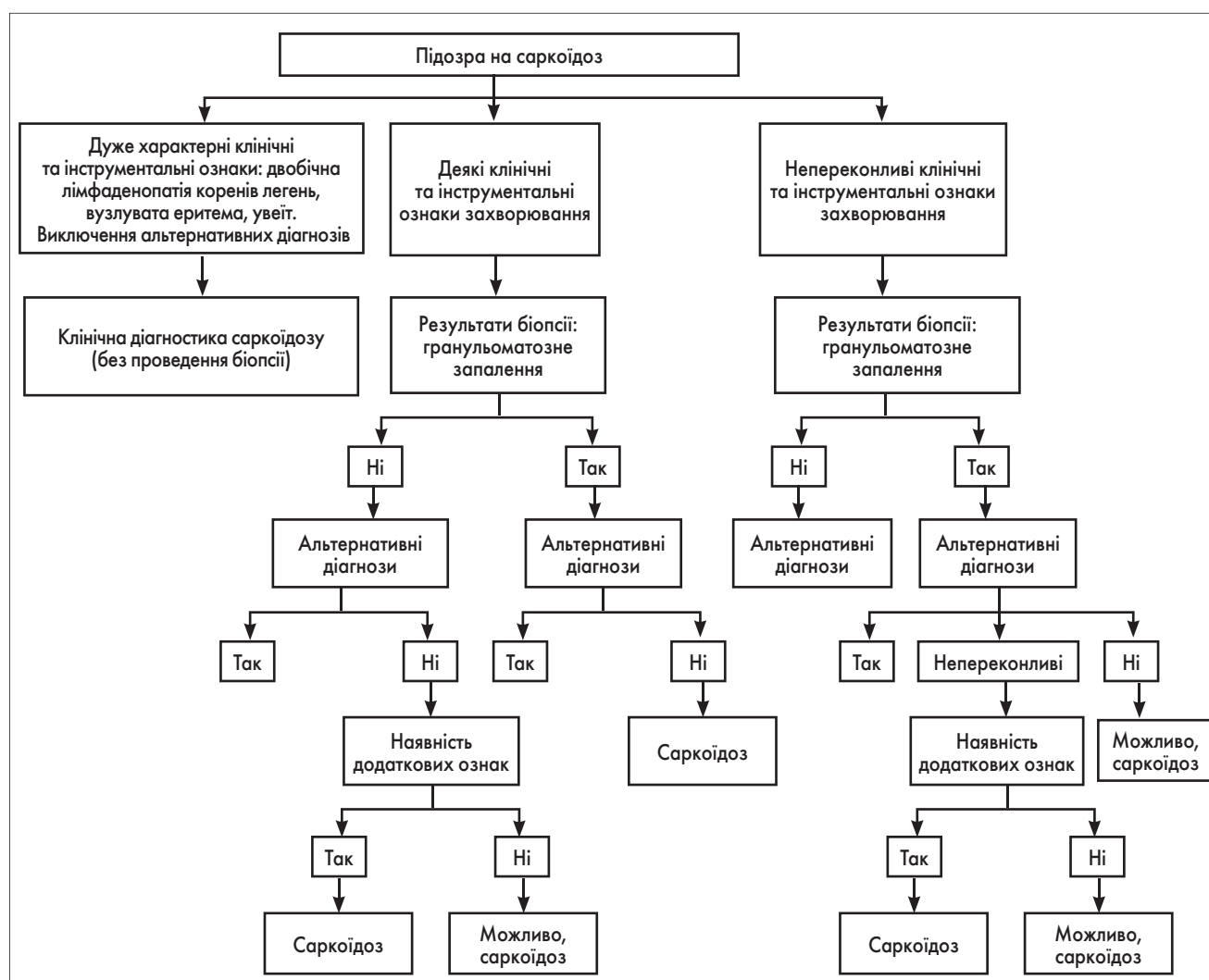


Рис. 1. Алгоритм діагностики саркоїдозу

Продовження на стор. 31.



**Депо  
Медрол**  
метилпреднізолону  
ацетат, суспензія  
для ін'єкцій

**Солу  
Медрол**  
метилпреднізолону  
натрію сукцинат  
40/125/500/1000 мг

**Медрол**  
метилпреднізолон  
таблетки 4/16/32 мг

**60 років застосування\*<sup>1</sup>**

**Сильна протизапальна дія<sup>2</sup>**

**Встановлений профіль безпеки<sup>2-5</sup>**



# Контролюйте запалення там, де це необхідно

*Література:* 1. FDA Approved Drug products. Доступно: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> від 21.06.2017. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321-331. 3. Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. 4. Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. 5. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.  
<sup>\*</sup>Для Діпо-Медрола, Солу-Медрола майже 60 років застосування.

## ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

суспензія для ін'єкцій; по 40 мг у флаконах; по 1 флакону в картонній коробці.

*Коротка інструкція для медичного застосування препарату.*

**Показання.** Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартрикулярно, інтрабурсально або через введення в м'язі тканини, через введення в патологічний осередок та пряму кишку. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з адреногенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щотижневого внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально – див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтракальне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділячці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції, інфекції у місці ін'єкції, перитоніт. Кушінгівидний синдром, гіпопітuitarизм, синдром відміни стероїдів, афективні розлади, підвищення внутрішньочеревного тиску, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні, підвищення печінкових ферментів (такі як АСТ, АЛТ). Введення in situ може призводити до атрофії шкіри та підшкірної клітковини. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально – див. інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватися обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. **Фармакологічні властивості.** Діпо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Діпо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Діпо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також in situ для місцевого лікування. Тривала активність препарату Діпо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне свідоцтво в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1438.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

## СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

*Коротка інструкція для медичного застосування препарату.*

**Показання.** Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, Солу-Медрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально – див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40 мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. За пацієнтами, які належать до нижчезазначених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або опістхоцистозом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, перитоніт, розвиток кушінгівидного стану, супресія гіпофізарно-адренокортикальної осі, метаболічний ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, психічні розлади, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії, печінкова виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, екхімоз, потоншення шкіри, стероїдна міопатія, остеопороз. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоsporину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що впливають на активність CYP3A4, можуть впливати на метаболізм метилпреднізолону і, тим самим, змінювати його кліренс. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикоїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атенуованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. З огляду на високу частоту атрофії підшкірної клітковини слід уникати ін'єкцій в дельтоїдний м'яз. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикоїд) для внутрішньом'язового та внутрішньочеревного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

## МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці; 32 мг по 20 таблеток в упаковці.

*Коротка інструкція для медичного застосування препарату.*

**Показання до застосування.** Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрози блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200-1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливості до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушінгівидний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, печінкову виразку (з можливістю перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально – див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватись частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінергічних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально – див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливості до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекції; крім того, на фоні кортикостероїдів терапії можуть розвиватись нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показана підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна адренокортикальна недостатність). Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протипроліферативними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02 від 13.05.2017 р., зі змінами від 21.03.2019 р.



Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів [www.pfizermed.com.ua](http://www.pfizermed.com.ua)





# Саркоїдоз легень: менеджмент захворювання згідно із сучасними рекомендаціями

Продовження. Початок на стор. 29.

1999 року, у веденні пацієнтів із СЛ необхідно застосовувати преднізолон у дозі 20-40 мг/день протягом 1-3 міс із подальшим застосуванням підтримувальної дози протягом 6-9 місяців. У 2008 р. консенсус Делфі визначив, що застосування глюкокортикоїдного препарату, еквівалентного 40 мг преднізолону, є максимальним дозуванням і рекомендується в менеджменті гострого СЛ. Зокрема, у пацієнтів із тяжким перебігом саркоїдозу, гострою дихальною недостатністю препаратом вибору є метилпреднізолон – внутрішньовенно протягом 3 днів, поки не з'явиться можливість перорального прийому препарату (Foundation for Sarcoidosis Research – Sarcoidosis Treatment Guide, 2016).

Водночас для лікування хворих на хронічний СЛ рекомендованим є застосування глюкокортикоїдного препарату перорально в дозі, еквівалентній 10 мг преднізолону, наприклад метилпреднізолону. Останній, на відміну від преднізолону, має вищу глюкокортикоїдну активність

і мінімальну мінералкортикоїдну дію, що запобігає затримуванню натрію в організмі, розвитку набряків і підвищенню артеріального тиску. При цьому протизапальний ефект метилпреднізолону сильніший, ніж у преднізолону, а фармакокінетика більш передбачувана, що пов'язано з лінійним зв'язуванням препарату з білками плазми (S.M.H. Al-Habet et al., 1989). Таким чином, лікування СЛ із застосуванням метилпреднізолону має суттєві переваги в разі довготривалої терапії.

Зважаючи на можливі побічні явища, які виникають на тлі тривалого прийому стероїдів, необхідно застосовувати найменші ефективні та добре переносимі дози препаратів. Загальна тривалість лікування зазвичай становить 12 місяців. Після припинення застосування глюкокортикоїдів рецидив спостерігається щонайменше в 14% випадків протягом наступного року. При виникненні рецидиву повторне застосування глюкокортикоїдів дає можливість стабілізувати стан хворого та полегшити симптоми захворювання. В одному з досліджень було

виявлено, що куріння та підвищення рівня нейтрофілів >70% є серйозними факторами ризику розвитку рецидиву.

Інгаляційні глюкокортикоїди не рекомендують для початкового лікування СЛ через недостатню ефективність і обмежену кількість досліджень. Проте їх застосування може бути доцільним у пацієнтів із СЛ, якщо основні скарги пов'язані з гіперреактивністю дихальних шляхів та проявляються у вигляді кашлю. Інгаляційні кортикостероїди можна застосовувати в менеджменті СЛ, який супроводжується легкими симптомами та незначними відхиленнями в результатах функціональних тестів. Інгаляційні глюкокортикоїди також можна призначати в якості підтримувального лікування хворих, які потребують прийому низької дози перорального глюкокортикоїду.

Прийом пероральних глюкокортикоїдів може супроводжуватися побічними ефектами та явищами, про що необхідно повідомити пацієнта перед початком лікування.

## Інші підходи до лікування СЛ

Слід розглянути доцільність застосування цитотоксичних препаратів як альтернативного лікування саркоїдозу в разі поганої переносимості або недостатньої ефективності глюкокортикоїдів. Усіх жінок із СЛ, які потребують лікування цитотоксичними препаратами, треба попередити про їхній потенційний тератогенний ефект. Крім того, застосування цитотоксичних препаратів може призводити до розвитку цитопеній і опортуністичних інфекцій, мати гепатотоксичний вплив. Отже, використання цитотоксичних препаратів у терапії СЛ потребує регулярного моніторингу загального аналізу крові та печінкових проб. Метотрексат – цитотоксичний препарат, який найчастіше використовується для лікування хворих на СЛ.

Якщо лікування цитотоксичними препаратами не дає можливості досягти оптимальної терапевтичної відповіді, препаратами третьої лінії є біологічні препарати – інгібітори ФНП-α. Найбільш часто застосовуваним препаратом є інфліксимаб. У разі непереносимості пацієнтами інфліксимабу призначають адалімумаб.

У рідкісних випадках у пацієнтів із рефрактерним або прогресуючим перебігом захворювання може бути доцільним застосування циклофосфаміду – алкілувальної сполуки, метаболіти якої мають імунодепресивні та протизапальні властивості. Токсичні ефекти, асоційовані з прийомом циклофосфаміду, включають цитопенію, підвищення ризику інфекційних ускладнень, геморагічний цистит, рак сечового міхура, гепатотоксичність.

Оскільки певна роль у патогенезі СЛ належить нетуберкульозним мікобактеріям, цікавим аспектом у менеджменті захворювання є застосування протитуберкульозних препаратів. В одному із досліджень ефективності застосування левофлоксацину, етамбутолу, азитроміцину та рифампіцину у хворих на СЛ було продемонстровано, що таке лікування призводило до покращання якості життя та подовження дистанції 6-хвилинного тесту. Це означає, що вивчення застосування протитуберкульозних препаратів у менеджменті СЛ є перспективним і потребує проведення подальших досліджень.

Загальні відомості про препарати, які застосовуються в лікуванні СЛ, їх дозування, механізм дії та можливі побічні ефекти представлені в таблиці 2.

За неефективності медикаментозного лікування слід розглянути можливість трансплантації легень.

Алгоритм лікування СЛ представлений на рисунку 2.

## Індивідуальний підхід до кожного пацієнта із СЛ

СЛ, як уже зазначалося, «великий імітатор» із великою варіабельністю клінічних проявів, що є причиною частих діагностичних помилок. Діагноз саркоїдозу встановлюється на основі результатів візуалізаційних обстежень, функціональних тестів та гістологічного підтвердження. Кожен пацієнт із СЛ потребує індивідуального терапевтичного підходу та має бути обізнаний щодо всіх аспектів лікування. У менеджменті СЛ препаратами вибору є глюкокортикоїди. Їх застосування дає можливість зменшити вираженість симптомів і покращити якість життя хворих на СЛ. У деяких випадках необхідно розглянути доцільність інших варіантів лікування – призначення цитостатичних або біологічних препаратів, трансплантації легень.

## Література

- S.M.H. Al-Habet et al. Methylprednisolone pharmacokinetics after intravenous and oral administration. Br. J. clin. Pharmac. 1989, 27, 285-290
- Foundation for Sarcoidosis Research – Sarcoidosis Treatment Guide, 2016;
- Aryal S., Nathan S. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2019, Vol. 13: 1-15.

Адаптований переклад Анастасії Козловської

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт.Бі.Ві.» в Україні

Препарат	Механізм дії	Дозування	Побічні ефекти	Моніторинг
Кортикостероїди	Регуляція транскрипції генів та модуляція сигнальних шляхів лімфоцитів і альвеолярних макрофагів	20-40 мг на добу 6-8 тиж із поступовим зниженням до 5-10 мг/добу	Гіперглікемія, затримка рідини, гіпертонія, міопатія, остеопороз, катаракта, глаукома	Рівень глюкози в крові, рівень артеріального тиску
Метотрексат	Фолатний антиметаболіт, який інгібує синтез ДНК та реплікацію клітин	5-20 мг/тиж	Нудота/блювання, стоматит, гепатит, пригнічення функції кісткового мозку, пневмоніт	Загальний аналіз крові, печінкові проби
Азатиоприн	Інгібує синтез пуринів	50-200 мг/добу	Нудота, міалгія, гепатит, пригнічення функції кісткового мозку	Загальний аналіз крові, печінкові проби
Лефлуномід	Інгібує синтез піримідинів	10-20 мг/добу	Діарея, нудота, гепатит, алопеція, нейропатія	Загальний аналіз крові, печінкові проби
Мікофенолат	Інгібує інозинмонофосфатдегідрогеназу, що пригнічує синтез нуклеотидів	500-3000 мг/добу	Діарея, нудота, гепатит, пригнічення функції кісткового мозку	Загальний аналіз крові, печінкові проби
Інфліксимаб	Моноклональні антитіла проти ФНП-α	3-5 мг/кг внутрішньовенно, у подальшому повторити лікування через 2 тиж і проводити кожні 4-8 тиж	Реакції на інфузію, інфекції (ТБ), розвиток злоякісних новоутворень (лімфоми)	Діагностика латентного ТБ перед початком лікування, моніторинг ознак ТБ під час терапії
Адалімумаб	Моноклональні антитіла проти ФНП-α	40-80 мг кожні 1-2 тиж	Реакції на інфузію, інфекції (ТБ), розвиток злоякісних новоутворень (лімфоми)	Діагностика латентного ТБ перед початком лікування, моніторинг ознак ТБ під час терапії

Примітка: ТБ – туберкульоз.

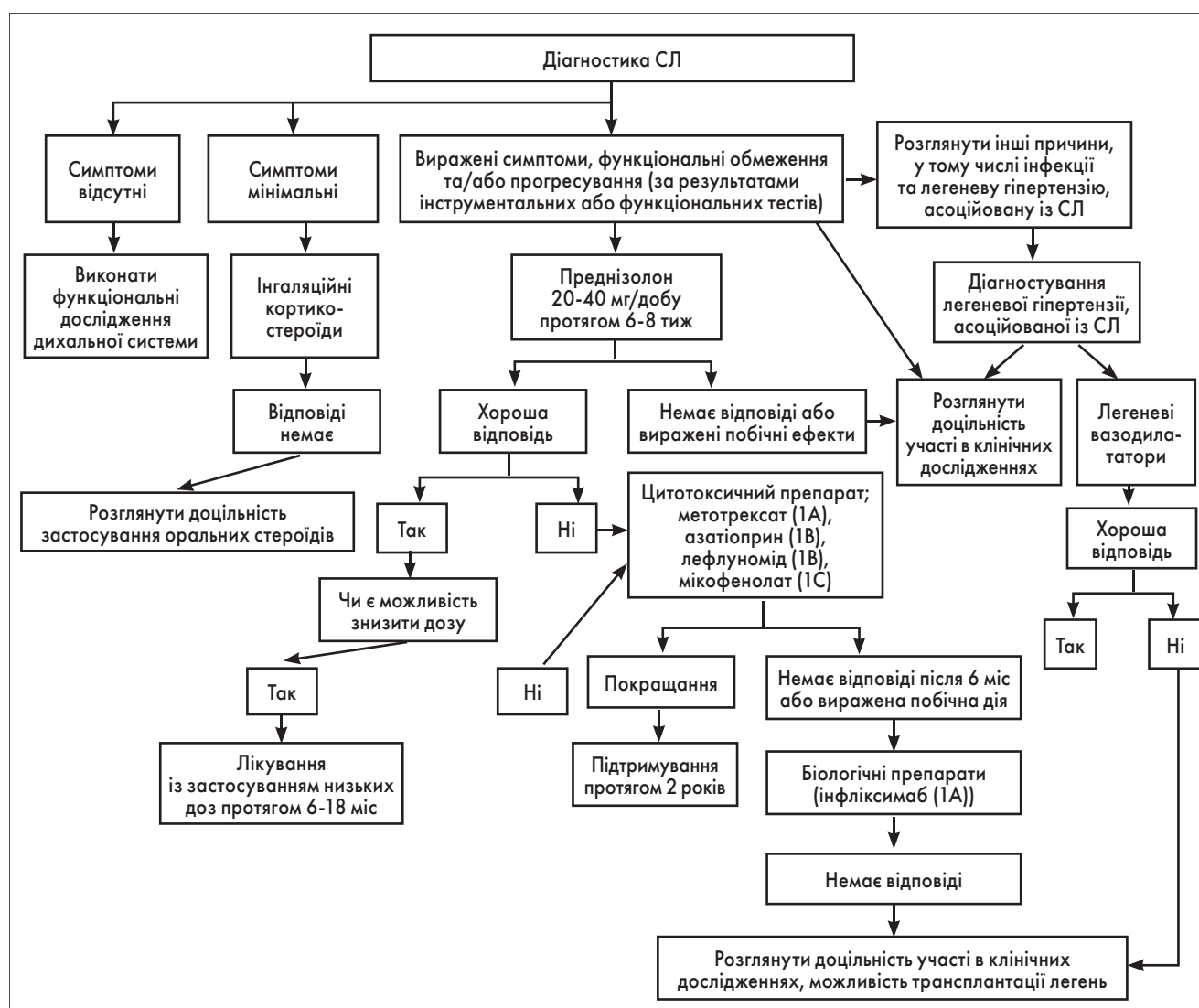


Рис. 2. Алгоритм лікування саркоїдозу легень



А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведуючий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

# Популяционный скрининг рака легкого в Украине

**Рак легкого является болезнью, которую, несомненно, «создал» сам человек. К 1898 г. в медицинской литературе имелось описание всего 140 случаев рака легкого, а к 1912 г. были известны только 374 официальные истории болезни (Adler, 1912). Сразу после окончания Первой мировой войны и на протяжении всего XX века заболеваемость раком легкого прогрессивно возрастала. В последнее время в мире ежегодно выявляют более 2,1 млн случаев легочного рака, т.е. за 100 лет заболеваемость возросла более чем в 14 тысяч раз. Сегодня рак легкого как у мужчин, так и у женщин является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей с плохим прогнозом и высокой смертностью. Каждый пятый онкологический пациент умирает от рака легкого. Всего регистрируют 1,7 млн смертей в год.**



А.А. Ковалев

## Табачный дым как причина рака легкого

Долгое время человечество не хотело признавать очевидный факт, что причиной рака легкого является курение табака, потребление которого увеличилось в XX веке в геометрической прогрессии. На конференции в Лондоне в 1950 г. возможными причинами рака легкого называли грипп, туманы, обычный холод, дорожный гул, дрон, бензиновые выхлопы — все, за исключением сигаретного дыма.

Известный американский торакальный хирург Evarts A. Graham (первым выполнивший пульмонэктомию по поводу карциномы) на вопрос, повышает ли курение табака частоту рака легкого, с сарказмом отвечал: не больше, чем ношение капровых чулок! Такую же корреляцию, говорил Graham, можно провести и с питьем молока. Курение табака считали здоровой привычкой практически все врачи, а их пациенты с гордостью заявляли: мой доктор курит Camel!



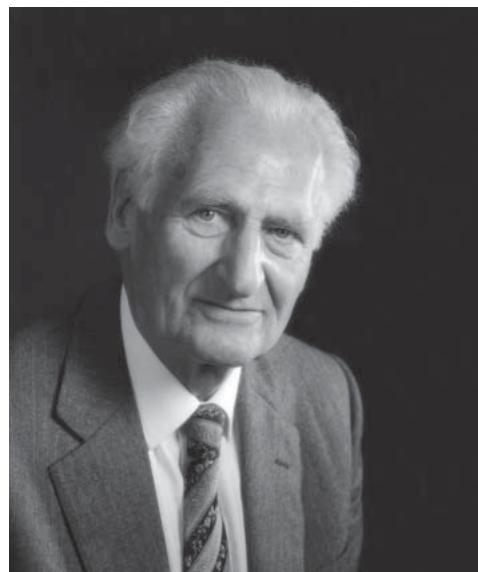
Evarts Graham, американский торакальный хирург, который считал курение здоровой привычкой и умер от плоскоклеточного рака легкого

снижению заболеваемости у мужского населения. Однако и сегодня этот вид рака по-прежнему остается главным онкологическим «киллером», отвечая за 26% онкологических смертей пациентов обоих полов и существенно опережая рак остальных локализаций.

## Рак легкого, не связанный с курением

Главной «онкологической загадкой» остается рост заболеваемости раком легкого в некоторых странах у молодых никогда не куривших женщин. В возрасте до 50 лет этот рак действительно развивается чаще у женщин, и заболеваемость продолжает расти.

Есть все основания утверждать, что рак легкого является гендерным онкологическим заболеванием с разными этиологическими причинами у мужчин и женщин. У мужчин чаще выявляют карциномы центральной локализации, проявляющиеся постоянным кашлем, кровохарканьем,



Richard Doll, английский эпидемиолог, совместно с Austin Hill доказал связь табачного дыма и рака легкого

респираторными инфекциями и обструкцией дыхательных путей.

У женщин чаще диагностируют периферические аденокарциномы, первыми симптомами которых является одышка и усталость (их иногда связывают с возрастом или увеличенной массой тела). Паранеопластические синдромы (гиперкальциемия, гипонатриемия, слабость в верхних конечностях, потеря координации, мышечные спазмы) также чаще возникают у женщин.

Существуют и молекулярные отличия, характерные исключительно для рака легкого у мужчин и у женщин.

Генетические ассоциации строгого риска развития рака легкого у мужчин включают гаплотип VEGF и аномалию CYP1A1. Для женщин риск ассоциирован с мутациями других генов — *MTHFR* и *GSTM1*, а защитные ассоциации — с хромосомой

15q25. Эти генетические аномалии носят исключительно гендерный характер.

Сегодня исследованиям «женского» рака легкого уделяют все больше внимания. Возможно, вирус папилломы человека (ВПЧ) может оказаться основной причиной немелкоклеточного рака легкого у молодых никогда не куривших женщин. Так, в США ДНК вируса папилломы человека при немелкоклеточном раке легкого обнаруживается у 15% больных женщин, в Европе — у 17%, в Греции и на Тайване — у 70%, в Японии — у 80%.

Вирусная ДНК чаще обнаруживается в клетках плоскоклеточного рака (85%), чем в клетках аденокарциномы (45%). В 30% случаев выявляются онкогенные штаммы вируса. Наличие ДНК и белков Е6, Е7 в опухолевых клетках свидетельствует о том, что вирус не только присутствовал, но и был активным. Наличие ВПЧ часто сочетается с мутациями в гене *EGFR*.

У курящих мужчин, а также при неопухолевых заболеваниях у лиц обоих полов ВПЧ-инфекция в тканях легких не обнаруживается.

## Семейный рак легкого

Существует еще одна редко обсуждаемая проблема — наследственный рак легкого. Принято считать, что в 8% случаев рак этой локализации является наследственным или возникает в результате генетической предрасположенности. Наследственный компонент с большей вероятностью присутствует при раке легкого у молодых никогда не куривших женщин.

Фактором риска развития наследственного заболевания является семейный анамнез. Наличие заболевшего члена семьи первой степени родства (родителя, родного брата или ребенка) повышает риск развития рака легкого у остальных членов семьи примерно на 50%. Наличие заболевшего родственника второй степени родства (тетя, дядя, племянница, племянник или прадед) увеличивает риск развития рака легкого примерно на 30%. Риск еще больше возрастает, если рак легкого развился у двух и более членов семьи, особенно если заболевшими были не курившие лица женского пола.

Наследственный характер рака можно также предположить, если у больного развился более чем один первичный рак легкого, а также если у пациента имеется второй, внелегочный рак. У лиц, имеющих генетическую предрасположенность к раку легкого, курение, по-видимому, усиливает этот риск.

Семейная предрасположенность к заболеванию выше при немелкоклеточном раке легкого (аденокарцинома). Наследственный мелкоклеточный рак легкого является большой редкостью.

В целом, особенностью рака легкого у женщин является генетическая

предрасположенность, отсутствие курения в анамнезе, фенотип аденокарциномы (80% случаев), мутации *EGFR* (50%), *ALK*, *ROSI*.

## Группы риска и скрининг рака легкого

Результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого в Украине являются крайне неудовлетворительными. Согласно данным бюллетеня Национального канцер-регистра (№ 20, 2019) из 13 тыс впервые выявленных за год больных раком легкого умирают 10 тыс человек. Почти у 40% больных рак легкого выявляют в IV стадии. 60% заболевших умирают в течение первого года после установления диагноза. Эти цифры обусловлены отсутствием программ ранней диагностики и популяционного скрининга в нашей стране.

До 2011 г. рак легкого не был объектом скрининга во всем мире. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (3-я версия), массовый онкологический скрининг необходимо было проводить только в отношении рака молочной железы, шейки матки и толстой кишки.

Первая публикация о снижении смертности от рака легкого в результате внедрения программ популяционного скрининга вышла в журнале *The New England Journal of Medicine* (4, 2011, vol. 365, № 5).

В 2018 г. было закончено новое исследование NELSON Study, которое показало, что скрининг снижает смертность от рака легкого на 26% у мужчин и на 40% у женщин. С этого момента программы скрининга рака легкого были окончательно введены в национальные стандарты большинства стран.

В скрининге рака легкого должны участвовать не все, а только лица с наличием факторов риска. Факторами риска развития рака легкого являются возраст старше 50 лет, история курения, бытовое облучение радоном, профессиональное облучение, история семейного рака легкого, пульмонарный фиброз, эмфизема легких, пассивное курение, высокий индекс массы тела.

На основании оценки этих факторов формируют группы риска. Высокий риск имеют люди в возрасте 55-75 лет со стажем курения больше 30 пачко/лет и прекратившие курить менее чем 15 лет назад. Для этой популяции участие в скрининге принесет несомненную пользу. К группе среднего риска относятся люди старше 50 лет с историей курения больше 20 пачко/лет или пассивные курильщики без дополнительных факторов риска. В этой группе также возможно проведение скрининга. Людям младше 50 лет со стажем курения меньше 20 пачко/лет скрининг не показан.

## Низкодозная компьютерная томография

Инструментом скрининга рака легкого является низкодозная компьютерная



томография (КТ). В скрининговом режиме она проводится без использования внутривенного контрастного усиления.

Обычное аналоговое двухмерное рентгенографическое изображение, в отличие от цифрового, не позволяет увидеть мелкие, несколько миллиметров в диаметре, очаговые поражения легочной паренхимы (рис. 1). С помощью КТ можно не только обнаружить малое образование в легком (рис. 2), но и провести дифференциальную диагностику этих малых опухолей, применив технику 3D-реконструкции (рис. 3).

Существует алгоритм наблюдения за участниками скрининга, у которых были обнаружены узелки в легких. Узелки диаметром менее 3 мм не представляют опасности для пациентов. При обнаруженном узелке диаметром 5 мм рекомендуется наблюдение с повторной низкодозной КТ (НДКТ) через 12 мес. Узелки диаметром 6-7 мм требуют повторной НДКТ через 6 мес. При узлах диаметром 8-14 мм НДКТ проводят каждые 3 мес или выполняют позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ)/КТ.

Обнаруженные узлы большего диаметра требуют более активной тактики. При узлах более 15 мм проводят КТ с контрастированием в обычном диагностическом, а не скрининговом режиме или выполняют ПЭТ/КТ. При низком уровне подозрений у этих пациентов НДКТ проводят каждые 3 мес, при высоком выполняют трансторакальную или торакоскопическую биопсию. Если с помощью НДКТ обнаружен эндобронхиальный узел, выполняется бронхоскопия.

Негативной стороной НДКТ-скрининга рака легкого является его возможные ложноположительные результаты, которые могут привести к избыточным медицинским вмешательствам, в том числе инвазивным.

В последнее время для проведения дифференциальной диагностики рака от доброкачественной «инциденталомы» начинают использовать искусственный интеллект, нейронные связи, глубокое машинное обучение и облачные технологии.

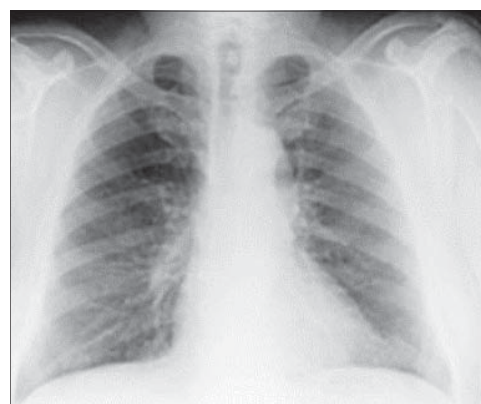


Рис. 1. Рентгенография грудной клетки: двухмерное аналоговое изображение объемного органа – опухоль не видна (Nature Reviews Cancer)

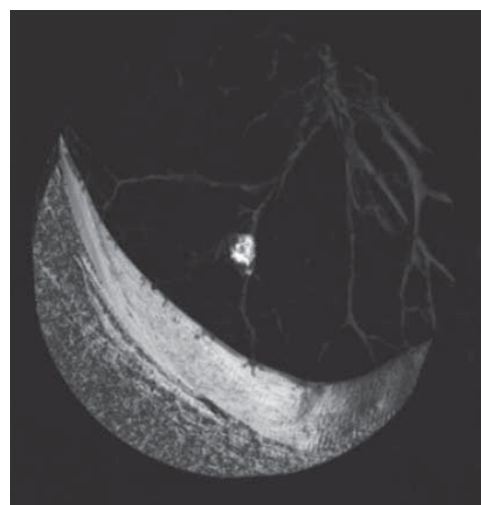


Рис. 2. КТ-изображение малого образования в легком у того же больного: новообразование требует уточненной диагностики (Nature Reviews Cancer)

### Технологии Liquid biopsy для скрининга рака легкого

На медицинском рынке уже присутствуют коммерческие программы анализа автоматического распознавания малых образований. Таковыми являются программы Veolity LungCAD, Riverian ClearRead CT и некоторые другие. Высокая стоимость этих программ пока не позволяет использовать их массово во всех скрининговых центрах, однако в ближайшем будущем роль искусственного интеллекта в принятии медицинских решений, несомненно, будет увеличиваться.

Еще одной современной тенденцией является развитие молекулярных технологий скрининга рака легкого. Выявление в биологических жидкостях опухолевой ДНК, РНК, микро-РНК, протеинов, аутоантител и метаболитов позволяет опережать клиническую диагностику рака легкого на несколько месяцев (или лет?), а также проводить дифференциальную диагностику доброкачественного образования в легком от «малого» рака.

Примером такого решения является гематологическая платформа для раннего обнаружения рака CancerSEEK, основанная на изучении мутаций в циркулирующей ДНК (80 пар оснований ДНК из 16 генов) и выявлении в плазме крови циркулирующих онкобелков – CA125, СЕА, СА19-9, пролактина, фактора роста гепатоцитов, остеопонтина, миелопероксидазы, тканевого ингибитора металлопротеиназ. С помощью этой уже коммерческой гематологической платформы с большой долей вероятности можно предположить развитие рака яичника, молочной железы, печени, желудка, пищевода, поджелудочной железы, колоректального рака и рака легкого.

### Метаболические маркеры выдыхаемого воздуха

Особенно перспективным направлением онкологического скрининга является обнаружение метаболомных маркеров человеческого рака. Сегодня, благодаря начатому в 2004 г. проекту Human Metabolome Project, создан каталог 2500 метаболитов для мониторинга генетических, инфекционных, эпидемических и онкологических заболеваний.

Метаболиты – это органические молекулы с молекулярной массой <1000 дальтон: пептиды, олигонуклеотиды, сахара, органические кислоты, кетоны, альдегиды, амины, аминокислоты, липиды, стероиды, алкалоиды, ксенобиотики.

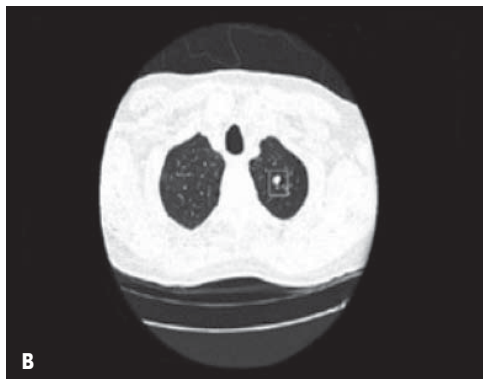
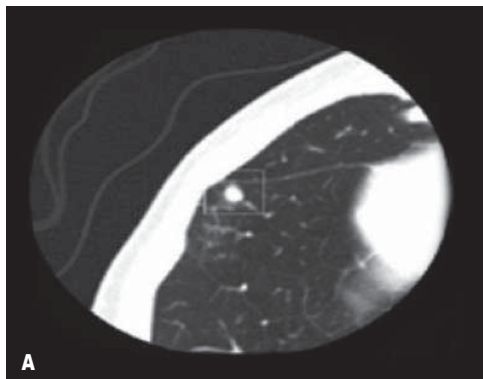


Рис. 3. КТ-изображение легких с 3D-реконструкцией: отличия доброкачественных узелков от карциномы (Nature Reviews Cancer)

Метаболиты находятся не только в тканях и биологических жидкостях, но и в выдыхаемом воздухе.

Еще в 1902 г. доктор Маккейси в своей публикации в газете Medical Times утверждал, что каждый врач, обладающий известным опытом, должен по запаху распознавать корь, дифтерию, чихотку, падучую болезнь, ревматизм и лихорадку. В зависимости от той или иной болезни пациенты могут пахнуть мускусом, кислым пивом, аммиаком, мышами, ананасом или даже фиалками. Alexander Graham Bell в 1914 г. писал: «Пока еще запахи остаются вне науки. Если у вас большие амбиции и вы хотите найти новую науку – измерьте запах».

Сегодня «измерить запах» оказалось возможным. С помощью масс-спектрометрии можно провести количественную оценку не только естественных компонентов выдыхаемого воздуха (кислород, углекислый газ, азот, пары воды), но и различных патологических примесей – ацетон, этан, аммиак, сероводород, окись углерода, алкоголь и метаболомные онкомаркеры.

К метаболомным маркерам раковой клетки, которые выдыхает онкологический больной, относятся Sarcosine, Uracil, Kynurenine, Glycerol-3-phosphate, Leucine, Proline, Lactat, Alanine, Succinate, Glutamate, Citrate, Aspartate. По всей видимости, количество новых известных метаболомных онкомаркеров будет увеличиваться, и «метаболическая дактилоскопия» станет таким же инструментом сверхточной диагностики рака, как функциональная геномика, транскриптомика и протеомика.

Для скрининга рака легкого сегодня активно разрабатываются облачные технологии, основанные на использовании масс-спектрометрии и искусственного интеллекта. Предполагается, что уже в ближайшие 2-3 года Sniffphone project, в реализации которого участвуют научные институты шести стран Евросоюза, станет доступным для населения, и каждый человек сможет самостоятельно с помощью личного «искусственного носа» периодически изучать состав выдыхаемого воздуха, используя для этого собственный айфон, портативную приставку – масс-спектрометр и соответствующую компьютерную программу распознавания опухолевых метаболитов (рис. 4).

Впрочем, для задач массового онкологического скрининга еще предстоит оценить роль жидкостной биопсии (Liquid biopsy), основанной на анализе онкогенных мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК, или роль метаболомных онкомаркеров

в выдыхаемом воздухе. Сегодня же существует метод скрининга рака легкого, основанный на проведении НДКТ и имеющий высокий уровень доказательности.



Рис. 4. Sniffphone project: облачные технологии и искусственный интеллект позволяют выявлять выдыхаемые метаболиты раковых клеток

### Возможен ли скрининг рака легкого в Украине

Несмотря на последние достижения фармацевтической онкологии, именно ранняя диагностика имеет решающее значение в снижении смертности от рака легкого.

Результаты крупных исследований показали, что скрининг с помощью НДКТ у лиц с высоким риском (нынешние или бывшие курильщики в возрасте от 55 до 74 лет) способствует снижению смертности от этого вида рака на 26% у мужчин и на 40% у женщин. На основе этих доказательств в последние годы несколько экспертных органов Северной Америки обнародовали руководящие принципы для скрининга групп высокого риска (рекомендации класса В).

Скрининг рака легкого активно развивается в Великобритании, Италии, многих странах Евросоюза. Технология НДКТ рекомендована Национальной онкологической сетью США, а также внесена в национальные стандарты стран с высоким уровнем развития здравоохранения.

Для обеспечения доступа к НДКТ оборудованы специальные передвижные трейлеры, обеспечивающие этот вид профилактической диагностики в отдаленных частях страны.

В Украине рак легкого не является объектом национальной программы онкологического скрининга, впрочем – как и рак других локализаций.

В Запорожье на базе Клиники новой онкологии и семейной медицины в 2018 г. был открыт скрининговый центр, где начата реализация программы популяционного онкологического скрининга в регионе. Эта программа включает проведение ВПЧ-скрининга рака шейки матки с помощью метода Self Sampling (самозабор) по шведской технологии Qvintip Aptovix, проведение скрининга рака прямой и ободочной кишки с помощью неинвазивного теста Quik Read go CRP – количественное определение гемоглобина и гаптоглобина в фекальных массах (тест финской компании Orion Diagnostica), маммографический скрининг и скрининг рака легкого с помощью НДКТ.

Однако онкологический скрининг должен развиваться не в одной, а во всех областях Украины. Только массовый популяционный скрининг сможет повлиять на показатели онкологической заболеваемости и смертности и в конце концов снизить онкологическую нагрузку на общество. Это станет возможным лишь в том случае, если программы профилактической онкологии не будут ограничиваться декларативными заявлениями чиновников и организаторов здравоохранения, как это было все предшествующие годы, а на самом деле станут приоритетом нашего государства.





## НОВОСТИ FDA

### FDA одобрило систему для доставки тимпаностомических трубок для лечения ушных инфекций

25 ноября Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (The Food and Drug Administration – FDA) одобрило новую систему доставки тимпаностомических трубок Tubes Under Local Anesthesia (Tula System), которые могут быть вставлены в барабанную перепонку для лечения рецидивирующих ушных инфекций (среднего отита).

Tula System – это первое устройство, которое позволяет установить ушную трубку у детей под местной анестезией. В системе используется анестетик Tymblon, который под воздействием небольшого заряда электрического тока подается в барабанную перепонку до введения трубки.

«Данное решение обеспечит пациентам возможность лечения рецидивирующих ушных инфекций без применения общей анестезии. Поскольку миллионы детей ежегодно страдают от ушных инфекций, важно обеспечить безопасное и эффективное лечение, – сказал Джефф Шулен, руководитель Центра приборов и радиологического здоровья FDA. – Наше решение может расширить доступ пациентов к лечению, которое можно проводить с местной анестезией и минимальным дискомфортом».

Инфекции уха являются распространенными проблемами у детей. По данным Национального института глухоты и других расстройств коммуникации США, 5 из 6 детей будут иметь по крайней мере один эпизод ушной инфекции по достижении 3 лет. Основная терапия – это назначение антибиотиков. Однако в некоторых случаях антибиотикотерапия может быть неэффективной, тогда может возникнуть необходимость в хирургическом лечении. У детей младшего возраста доставка ушной трубки традиционно осуществляется в больнице, при этом необходима общая анестезия.

FDA оценило данные, предоставленные спонсором в рамках исследования применения устройства у 222 педиатрических пациентов. Процедура прошла успешно у 86% детей в возрасте до 5 лет и 89% – в возрасте от 5 до 12 лет. Наиболее частым нежелательным явлением во время процедуры была неадекватная анестезия. Система Tula не должна использоваться у пациентов младше 6 мес или с аллергией на некоторые местные анестетики. Устройство производит компания Tusker Medical.

### Одобрены первые генерики препарата Гиления для лечения рассеянного склероза

5 декабря FDA одобрило три заявки на первые генерики Гиления (финголимод) в виде капсул для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза (РС) у взрослых пациентов.

«Утверждение безопасных и эффективных генериков для выбора пациентами большего количества вариантов лечения остается приоритетом для FDA, – считает Джанет Вудкок, директор Центра по оценкам и исследованиям лекарственных средств FDA. – Доступ к методам лечения важен для пациентов с состояниями, требующими постоянного ухода. FDA имеет давнюю приверженность к расширению доступа пациентов к недорогим высококачественным непатентованным лекарствам».

РС представляет собой хроническое, воспалительное, аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, нарушающее связь между мозгом и другими частями тела. РС является одной из наиболее распространенных причин неврологической инвалидности у молодых людей и встречается чаще у женщин. У большинства пациентов за эпизодами ухудшения функций и появлением новых симптомов, так называемыми рецидивами или вспышками, первоначально следуют периоды восстановления (ремиссии). Со временем восстановление может быть неполным, что приводит к постепенному снижению функциональности и увеличению инвалидности.

Финголимод – это иммуносупрессивный препарат для лечения РС. Применяется для уменьшения частоты клинических обострений и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности. Гиления является широко используемым пероральным вариантом лечения. Наиболее распространенные побочные эффекты, зарегистрированные в клинических испытаниях, включают головную боль, повышение уровня ферментов печени, диарею, кашель, грипп, синусит, боли в спине, животе и конечностях.

FDA одобрило разрешения на применение универсальных финголимодов компаниям HEC Pharm Co. Limited, Biocon Limited и Sun Pharmaceutical Industries Limited.

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

## НОВОСТИ ВОЗ

### В результате всплеска заболеваемости корью в мире умерли 140 тыс человек

По новым оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), в 2018 г. от кори умерли свыше 140 тыс человек. Причиной их смерти стал резкий рост заболеваемости корью в мире, вызванный рядом вспышек во всех регионах.

Большинство случаев с летальным исходом приходится на детей в возрасте младше 5 лет. Для младенцев и детей самого раннего возраста заражение корью наиболее опасно, поскольку может привести к таким осложнениям, как пневмония и энцефалит (воспалительное поражение головного мозга), а также к пожизненной инвалидности в результате необратимых поражений головного мозга, слепоты или потери слуха.

Согласно последним опубликованным данным, вирус кори может вызывать и другие долгосрочные последствия, поскольку на многие месяцы и даже годы выводит из строя память иммунной системы. Такая «иммунная амнезия» наносит удар по защитным силам организма, в результате перенесшие корь пациенты становятся уязвимыми к другим потенциально смертельным болезням, таким как грипп или тяжелая диарея.

Корь можно предотвратить путем вакцинации. Однако уже почти десятилетие показатели вакцинации в мире остаются на прежнем уровне. По оценкам ВОЗ и ЮНИСЕФ, в 2018 г. службы плановой вакцинации в странах обеспечили первой дозой коревой вакцины 86% детей во всем мире, охватив второй рекомендованной дозой менее 70% детей.

Нынешние показатели охвата вакцинацией в мире не позволяют предупреждать вспышки кори. Для защиты населения от болезни ВОЗ рекомендует обеспечить двумя дозами коревой вакцины 95% жителей каждой страны и каждого населенного пункта.

Корь имеет наиболее неблагоприятные последствия для стран Африки к югу от Сахары, где многие дети систематически пропускают вакцинацию. В 2018 г. показатели заболеваемости были выше всего в Демократической Республике Конго (ДРК), Либерии, Мадагаскаре, Сомали и Украине. На долю этих пяти стран пришлось почти половина всех случаев кори в мире.

Наиболее тяжелым бременем вспышки кори ложатся на беднейшие страны, хотя с их тяжелыми последствиями для здоровья населения сталкиваются и благополучные страны. В этом году рекордное за последние 25 лет число случаев было зарегистрировано в США, а четыре страны Европы (Албания, Чехия, Греция и Великобритания) после затяжных вспышек болезни утратили статус элиминировавших корь.

ВОЗ, CDC, Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации, другие партнеры, в том числе участники межучрежденческой Инициативы по борьбе с корью и краснухой, к которым также относятся Американский Красный Крест, ЮНИСЕФ и Фонд ООН, помогают странам реагировать на вспышки кори, в частности путем проведения кампаний экстренной вакцинации.

Борьба с корью не ограничивается оперативной иммунизацией и включает в себя также меры по сокращению риска смерти пациентов за счет своевременной организации лечения, особенно в случае таких осложнений, как пневмония. ВОЗ предоставляет странам поддержку по вопросам ведения пациентов, в том числе обучая работников здравоохранения эффективным методам ухода за детьми, страдающими от последствий болезни.

Инициатива по борьбе с корью и краснухой – глобальное партнерство, созданное Американским Красным Крестом, CDC, Фондом ООН, ЮНИСЕФ и ВОЗ с целью освободить мир от кори, краснухи и синдрома врожденной краснухи. Со времени основания в 2001 г. инициатива содействовала вакцинации свыше 2,9 млрд детей и спасла более 21 млн жизней благодаря расширению охвата вакцинацией, повышению эффективности систем мониторинга, оценки и реагирования на болезни, а также укреплению доверия населения к иммунизации и повышению ее востребованности.

В Эпидемиологическом еженедельнике ВОЗ и Еженедельном отчете о заболеваемости и смертности CDC опубликован совместный документ организаций «Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000-2017» (Прогресс в региональной элиминации кори – весь мир).

Элиминация кори определяется как отсутствие случаев эндемичной передачи вируса в регионе или в пределах иной географической территории в течение не менее 12 мес. Наоборот, страна перестает считаться свободной от кори в случае возвращения вируса и непрерывного продолжения его передачи в течение более года.

Приведенные расчетные данные получены в результате статистического моделирования, проведенного ВОЗ. Данная модель ежегодно корректируется применительно ко всему временному ряду от 2000 и до текущего года. Согласно данным моделирования, проведенного в этом году, в 2018 г. в мире предположительно произошло 9 769 400 случаев кори и 142 300 случаев смерти от нее, что меньше 28 219 100 случаев заболевания и 535 600 случаев смерти в 2000 г. В 2017 г. произошло 7 585 900 случаев заболевания и 124 тыс случаев смерти.

Согласно оценкам ВОЗ в разбивке по регионам, в 2018 г. в Африканском регионе заболели 1 759 000 человек и 52 600 человек умерли; в Регионе стран Америки заболели 83 500 человек; в Регионе Восточного Средиземноморья заболели 2 852 700 и умерли 49 тыс человек; в Европейском регионе 861 800 человек заболели и 200 умерли; в Юго-Восточной Азии заболели 3 803 800 и умерли 39 100 человек; в Западной части Тихого океана заболели 408 400 человек и 1300 умерли.

Если расчетные данные позволяют делать полезные выводы о последствиях и долгосрочных тенденциях заболеваемости корью, то данные о зарегистрированных случаях позволяют в реальное время оценивать ситуацию и сопоставлять показатели. В 2018 г. ВОЗ получила уведомление о 353 235 случаях заболевания. По состоянию на середину ноября 2019 г. в мире было зарегистрировано уже более 413 тыс случаев и дополнительно 250 тыс случаев в ДРК (согласно отчетным данным национальной системы); это в 3 раза больше, чем в это же время в 2018 г.

### Связанные с климатом риски для здоровья усугубляются

Несмотря на то что вопрос об обеспечении защиты здоровья населения от воздействия климатических факторов стоит сегодня как никогда остро, согласно первому глобальному обзору хода работы по проблемам изменения климата и здоровья большинство стран не уделяет должного внимания осуществлению своих планов в этой сфере.

Страны придают все более приоритетное значение вопросу о влиянии изменения климата на здоровье населения, и более половины опрошенных стран подготовили национальную стратегию или план по проблемам изменения климата и здоровья. Тревожной новостью стало то, что только 38% стран выделили финансовые ресурсы на хотя бы частичное осуществление своей национальной стратегии или плана, а полное финансирование обеспечено лишь в 10% стран.

48% стран выполнили оценку риска для здоровья населения, связанного с климатическими факторами. Наиболее распространенными факторами риска были признаны тепловой стресс, травматизм или смертность в результате экстремальных погодных явлений, заболевания, передаваемые через пищу и воду, а также трансмиссивные болезни (такие как холера, денге и малярия). Тем не менее около 60% стран сообщили, что сделанные по итогам этой оценки выводы практически не повлияли на объем финансовых или кадровых ресурсов, выделяемых для выполнения приоритетных задач в области адаптации к изменению климата и защиты здоровья населения. Систематический учет вопросов здоровья в рамках национальных и международных процессов мог бы помочь в обеспечении доступа к необходимому финансированию.

По данным исследования, страны сталкиваются с трудностями в доступе к международному климатическому финансированию в целях охраны здоровья населения. Более 75% стран сообщили об отсутствии соответствующей информации или возможностей доступа к климатическому финансированию, более 60% – об отсутствии доступа субъектов сектора здравоохранения к процессам климатического финансирования, а более 50% – о нехватке экспертного потенциала для подготовки заявок.

Как следует из опыта, в глобальном масштабе отдача от принятия мер по снижению выбросов углерода для здоровья населения приблизительно в 2 раза превысит затраты, и достижение поставленных в Парижском соглашении целей только в отношении борьбы с загрязнением воздуха могло бы позволить к 2050 г. спасти порядка 1 млн жизней в год во всем мире.

Тем не менее многие страны не способны реализовать этот потенциал. Опрос показал, что менее чем в 25% стран налажено конкретное взаимодействие между сектором здравоохранения и секторами, являющимися главными субъектами загрязнения воздуха и изменения климата, такими как транспортный сектор, промышленное производство электроэнергии и бытовая энергетика.

Положительные последствия для здоровья населения, связанные с сокращением выбросов углерода, редко фигурируют в национальных обязательствах. Так, вопросы здоровья в контексте сокращения выбросов упомянуты только в одной пятой определяемых на национальном уровне вкладов, и только в 1 из 10 из них указаны ожидаемое повышение показателей здоровья населения.

Еще одной задачей является обеспечение учета проблематики в процессе принятия решений, касающихся сокращения выбросов углерода и других вопросов устойчивого развития, а также ожидаемого повышения показателей здоровья населения, которое будет обеспечено в результате принятия мер по борьбе с последствиями изменения климата.

Официальный сайт ВОЗ: [www.who.int](http://www.who.int)

Подготовила **Ольга Татаренко**





## НОВОСТИ FDA

### FDA одобрило первую таргетную терапию пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна с редкой мутацией

12 декабря Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (The Food and Drug Administration US – FDA) по ускоренной процедуре одобрило препарат Виондис 53 / Vyondys 53 (голодирсен) в форме инъекций для лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), у которых выявлена подтвержденная мутация гена дистрофина, поддающаяся пропуску экзона 53. Считается, что около 8% пациентов с МДД имеют эту мутацию.

«FDA признает насущную необходимость в новых методах лечения серьезных неврологических расстройств, и у нас есть давняя приверженность к сотрудничеству с исследователями, фармацевтическими компаниями и пациентами для содействия в разработке и утверждении методов лечения редких заболеваний. С сегодняшним ускоренным одобрением пациенты с дистрофией Дюшенна – редким и разрушительным заболеванием, которые имеют подтвержденную мутацию гена дистрофина, теперь смогут получить первое лечение, специально предназначенное для этого подтипа заболевания, – сказал Билли Данн (Billy Dunn), исполняющий обязанности директора Управления нейронаук Центра по оценкам и исследованиям лекарственных средств FDA. – Использование ускоренного пути одобрения сделает Виондис 53 доступным для пациентов на основе исходных данных, и мы с нетерпением ждем возможности узнать больше о преимуществах препарата в ходе продолжающегося подтверждающего клинического испытания».

МДД – редкое генетическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей слабостью в мышцах. Это наиболее распространенный тип мышечной дистрофии. Причиной МДД является отсутствие дистрофина – белка, помогающего сохранить мышечные клетки. Первые симптомы заболевания обычно наблюдаются в возрасте от 3 до 5 лет и со временем ухудшаются. Заболевание часто встречается у людей без известного семейного анамнеза этого состояния и в основном поражает мальчиков, но в редких случаях оно может развиться и у девочек. МДД встречается примерно у каждого из 3600 младенцев мужского пола во всем мире.

Люди с МДД постепенно теряют способность самостоятельно выполнять какие-либо действия и часто нуждаются в инвалидной коляске в раннем подростковом возрасте. По мере прогрессирования заболевания могут возникнуть опасные для жизни заболевания сердца и дыхания.

Виондис 53 был одобрен по ускоренной процедуре, предусмотренной для лекарственных средств, предназначенных для лечения серьезных или опасных для жизни заболеваний и дающих основания ожидать существенных преимуществ в сравнении с имеющимися методами лечения. Утверждение препарата по ускоренной процедуре может быть основано на адекватных и хорошо контролируемых исследованиях, показывающих, что препарат оказывает влияние на суррогатную конечную точку.

Ускоренное одобрение Виондис 53 как раз основано на достижении суррогатной конечной точки – увеличении выработки дистрофина в скелетных мышцах, наблюдаемой у некоторых пациентов, получавших препарат. По утверждению FDA, увеличение выработки дистрофина с достаточной вероятностью может свидетельствовать о потенциальной клинической пользе у пациентов с МДД, у которых подтвержденная мутация гена дистрофина поддается пропуску экзона 53. Принимая это решение, FDA учитывало потенциальные риски, связанные с препаратом, опасную для жизни и изнурительную природу заболевания и отсутствие доступной терапии.

Наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщали участники клинических исследований, получавшие Виондис 53, были головная боль, лихорадка (гипертермия), кашель, рвота, боль в животе, ринофарингит, тошнота, а также реакции гиперчувствительности.

Препарат выпускает компания Sarepta Therapeutics.

### Одобен препарат для снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов

13 декабря FDA одобрило применение препарата Васцепта/Vascepa (икосапент этил) в качестве дополнительной (вторичной) терапии для снижения риска сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов с повышенным ( $\geq 150$  мг/дл) уровнем триглицеридов в крови. У пациентов, кроме того, должны быть установлены сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) или сахарный диабет (СД), а также  $\geq 2$  дополнительных фактора риска развития ССЗ. Пациентам рекомендуется продолжать физическую активность и соблюдать здоровую диету.

Васцепта является первым одобренным FDA препаратом, снижающим риск развития ССЗ у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов в качестве дополнения к максимально переносимой терапии статинами.

Повышенный уровень триглицеридов способен обуславливать развитие атеросклероза сосудов, что может повысить риск сердечного приступа или инсульта. Однако механизмы действия, которые способствуют снижению сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимающих этил-эйкозапентаеновую кислоту, не полностью раскрыты.

Эффективность и безопасность Васцепты были установлены в исследовании с участием 8179 пациентов в возрасте  $\geq 45$  лет, с документированным атеросклерозом коронарных, церебральных, сонных артерий, заболеванием периферических артерий, или  $\geq 50$  лет, с СД и дополнительными факторами риска развития ССЗ. Пациенты, получившие Васцепту, были в статистически значимой степени менее подвержены сердечно-сосудистым событиям, таким как мозговой инсульт или инфаркт миокарда. Активным ингредиентом Васцепты в форме для перорального применения является эйкозапентаеновая кислота, полученная из рыбьего жира. Препарат принимается только перорально.

Одобрение дополнительной заявки проводилось по ускоренной процедуре. В клинических испытаниях прием Васцепты был связан с повышенным риском фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, требующих госпитализации. Частота ФП была выше у пациентов с ФП или трепетанием предсердий в анамнезе. Васцепта также связана с повышенным риском кровотечений, частота которых была выше у пациентов, также принимавших другие лекарства, повышающие риск кровотечения, такие как ацетилсалициловая кислота, клопидогрель или варфарин.

Пациенты с аллергией на рыбу или моллюски должны быть проинформированы о возможности аллергических реакций. Им следует прекратить лечение и обратиться к врачу, если возникнут какие-либо подобные явления.

Наиболее распространенными побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических испытаниях Васцепты, были скелетно-мышечная боль, периферические отеки, мерцательная аритмия и артралгия.

Одобрение на производство препарата получила компания Amarin Pharma Inc.

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

## НОВОСТИ ВОЗ

### Во всем мире снижается число потребителей табака среди мужского населения

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые прогнозирует важнейший сдвиг в течении глобальной табачной эпидемии – снижение количества потребителей табака среди мужской части населения. В опубликованном 19 декабря докладе содержатся выводы о том, каким образом инициативы государства могут защищать общество от этой вредной привычки, спасать жизни и оберегать людей от страданий, причиняемых вредом от курения табака.

В третьем издании доклада ВОЗ о мировых тенденциях распространенности потребления табака за 2000–2025 гг. отмечается, что за почти два последних десятилетия общее количество потребителей табака снизилось примерно на 60 млн человек: с 1,397 млрд в 2000 до 1,337 млрд в 2018 году. Во многом это произошло за счет сокращения количества потребителей среди женской части населения (с 346 млн в 2000 до 244 млн в 2018-м, или примерно на 100 млн). За этот же период количество потребителей табака среди мужского населения возросло примерно на 40 млн: с 1,050 млрд в 2000 до 1,093 млрд в 2018 году и составило 82% от 1,337 млрд нынешних потребителей табака в мире.

Но есть и положительная тенденция: в новом докладе показано, что рост численности потребителей табака среди мужчин остановился, а к 2020 году их, по сравнению с уровнем 2018 года, как ожидается, уменьшится на 1 млн (до 1,091 млрд), а к 2025 году – на 5 млн (до 1,087 млрд). Согласно прогнозу ВОЗ к 2020 году по сравнению с 2018-м количество употребляющих табак мужчин и женщин уменьшится на 10 млн, а к 2025-му – еще на 27 млн и составит 1,299 млрд человек. Примерно в 60% стран потребление табака снижается уже с 2010 года.

Несмотря на эти позитивные сдвиги, темпы достижения намеченной правительствами цели по сокращению глобального объема потребления табака на 30% к 2025 году остаются недостаточными. При сохранении нынешней динамики к 2025 году сокращение составит 23%. Достичь желаемого сокращения на уровне 30% смогут лишь 32 страны.

Доклад содержит ряд других важных выводов:

- Дети: в 2018 г. табак употребляли примерно 43 млн детей в возрасте 13–15 лет (14 млн девочек и 29 млн мальчиков).

- Женщины: в 2018 г. численность женщин, употребляющих табак, составляла 244 млн. К 2025 году она должна уменьшиться на 32 млн. Улучшение показателей наблюдается преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода. Медленнее всего сокращение потребления табака среди женщин происходит в Европейском регионе.

- Тенденции в Азии: в Юго-Восточной Азии отмечен самый высокий уровень потребления табака – свыше 45% мужского и женского населения в возрасте от 15 лет, однако ожидается, что данный показатель будет быстро снижаться и в 2025 г. составит приблизительно 25%, что примерно соответствует уровню, наблюдаемому в Европейском регионе и Регионе Западной части Тихого океана. Прогнозируется, что по показателю средней доли потребителей табака среди мужского населения Регион Юго-Восточной Азии уступит место Региону Западной части Тихого океана, к которому относится Китай.

- Тенденции в Регионе стран Америки: уверенными темпами к цели по сокращению потребления табака на 30% к 2025 году приближаются 15 стран Американского континента, благодаря чему данный регион является лидером шестерки регионов ВОЗ.

Курение табака уносит жизни примерно половины его потребителей и каждый год становится причиной смерти более 8 млн человек. Более 7 млн этих случаев смерти напрямую вызваны потреблением табака, и около 1,2 млн обусловлены воздействием так называемого пассивного курения на некурильщиков. Большинство связанных с табаком летальных исходов происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, то есть странах, служащих мишенью агрессивной пропаганды и маркетинга со стороны табачной промышленности.

### ВОЗ получила новые рекомендации по вопросам борьбы со смертельно опасными неинфекционными заболеваниями

10 декабря мировые лидеры и эксперты в области здравоохранения передали Генеральному директору ВОЗ доктору Тедросу Адханому Гебрейесусу 8 рекомендаций, выполнение которых могло бы спасти миллионы жизней и способствовать укреплению психического здоровья популяции. Независимая комиссия высокого уровня ВОЗ по неинфекционным заболеваниям (НИЗ) была учреждена доктором Тедросом в 2017 г. для выявления инновационных способов борьбы с основными причинами смертности в мире – ССЗ, раком, СД, респираторными заболеваниями и нарушениями психического здоровья.

Комиссия сообщила, что на НИЗ по-прежнему приходится  $>70\%$  случаев смерти в мире, и подчеркнула, что «для выполнения Повестки дня на период до 2030 года ход работы по борьбе с НИЗ и психическими расстройствами нуждается в решительном ускорении». Было также отмечено, что многие страны сталкиваются с трудностями в этой сфере и нуждаются в дополнительной поддержке практического осуществления имеющихся решений.

Доклад был представлен в Маскате (Оман) на Глобальном совещании ВОЗ по ускорению работы в отношении НИЗ и психического здоровья с участием более 600 представителей правительств, учреждений ООН, гражданского общества, частного сектора, благотворительных организаций и научных кругов.

Каждый год от НИЗ умирает 41 млн человек, причем из них 15 млн – люди в возрасте от 30 до 69 лет. Несмотря на наличие множества решений, доказавших свою эффективность, ход работы на глобальном уровне остается медленным и неравномерным. ВОЗ твердо намерена сотрудничать со всеми партнерами в интересах сокращения числа случаев преждевременной смерти от НИЗ посредством мер в области профилактики и лечения НИЗ, а также укрепления психического здоровья и благополучия.

Первый доклад комиссии – «Время выполнять обещания» был опубликован в июне 2018 года и содержал анализ текущих проблем и ряд рекомендаций, адресованных главам государств и правительствам, гражданскому обществу и частному сектору. Второй доклад комиссии подготовлен на основе результатов работы за предшествующий период и содержит предложения относительно действий ВОЗ по стимулированию и мониторингу глобальных усилий в области борьбы с НИЗ.

Сопредседателями комиссии являются президенты Финляндии, Шри-Ланки, Уругвая и Финляндии, министр здравоохранения Российской Федерации и доктор Санья Ништар, ведущий эксперт и активист по вопросам борьбы с НИЗ и бывший федеральный министр здравоохранения Пакистана. В состав комиссии входят лидеры в сфере здравоохранения и развития, представляющие правительства стран, гражданское общество и деловые круги, срок полномочий которых в качестве членов комиссии составляет 2 года.

Официальный сайт ВОЗ: [www.who.int](http://www.who.int)

Подготовила **Ольга Татаренко**



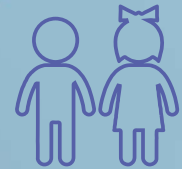
Imipenem/Cilastatin

# Імібацит

Надійний вибір для лікування ускладнених інфекцій



в/в краплинно

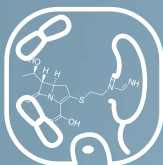


від 1 року



## Широкий спектр антибактеріальної дії

*Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis, Serratia, Enterobacter*



Стойкість до більшості  $\beta$ -лактамаз  
(включаючи ESBL)<sup>1</sup>



Монотерапія інфекційного ендокардиту  
як альтернатива іншим ЛЗ<sup>2</sup>

## ПОКАЗАННЯ

- внутрішньочеревні інфекції • інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію)
- інтранатальні та післяпологові інфекції • ускладнені інфекції сечостатевої системи • ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин • інфекції кісток і суглобів • септицемія • ендокардит

**Склад:** 1 флакон містить 500 мг іміпенему і 500 мг циластатину. **Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Іміпенем та інгібітор ферменту. Код АТХ J01D H51. **Показання.** Лікування інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію), інтранатальні та післяпологові інфекції, ускладнені інфекції сечостатевої системи, шкіри та м'яких тканин, інфекції кісток і суглобів, септицемія, ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іміпенему, циластатину (будь-якого іншого компонента препарату), карбапенемів, інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків. **Спосіб застосування та дози.** Вводити в/в краплинно (дозування див. інструкцію до медичного застосування). **Побічні реакції:** діарея, блювання, збільшення рівнів трансамінази, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, тромбофлебіт, тахікардія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, диспное, гостра ниркова недостатність, судоми, головний біль, втрата слуху, психічні порушення, псевдомембранозний коліт, кандидоз. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П. МОЗ України № UA/17123/01/01 від 18.12.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Виробник:** ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcpr.com.ua



<sup>1</sup>Imipenem and meropenem resistance amongst ESBL producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae clinical isolates. Ejikeugwu P.C. and co-authors. «International Research Journal of Microbiology». Vol. 3 (10) October 2012.

<sup>2</sup>Infective Endocarditis (Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of) ESC Clinical Practice Guidelines.



# Можливості карбапенемів у менеджменті нозокоміальних пневмоній

**Нозокоміальна пневмонія (НП) – гостра інфекція нижніх дихальних шляхів, яка виникає через 48 год або пізніше з моменту госпіталізації пацієнта (Kalil A.C. et al., 2016). Згідно з рекомендаціями IDSA (The Infectious Diseases Society of America – Американське товариство інфекційних хвороб) 2016 року сьогодні розрізняють НАР (hospital-acquired pneumonia – внутрішньолікарняна пневмонія) – пневмонію, яка не асоціюється з проведенням штучної вентиляції легень (ШВЛ), та VAP (ventilator-associated pneumonia – пневмонія, асоційована із ШВЛ) – пневмонію, яка розвивається через 48 год або пізніше після ендотрахеальної інтубації (Torres A. et al., 2017).**

## Нозокоміальна пневмонія: визначення та актуальність проблеми

НП – актуальна проблема національних систем охорони здоров'я, передусім через високий рівень летальності. У структурі нозокоміальних інфекцій на частку НАР і VAP – найбільш поширених захворювань – припадає 22% (Tablan O.C. et al., 2004). У свою чергу, НАР – друга за поширеністю нозокоміальна інфекція (від 5 до 20 на 1 тис госпіталізованих пацієнтів) та провідна причина смерті від нозокоміальних інфекцій серед тяжкохворих (Torres A. et al., 2017). Водночас VAP – друга за поширеністю інфекція відділень інтенсивної терапії (ВІТ) та перша в пацієнтів, які перебувають на ШВЛ (Kalanuriga A.A., 2014). Згідно з даними J. Timsit (2017), VAP – найбільш небезпечна інфекція для пацієнтів, які перебувають у ВІТ. Загальний рівень смертності в разі розвитку НП може сягати 70% (Torres A. et al., 2017).

Велика поширеність, високий рівень летальності та чималі матеріальні витрати, асоційовані з НП, зумовлюють необхідність визначення чіткої тактики менеджменту цієї патології. Разом із тим відсутність інформації щодо локальних збудників нозокоміальних інфекцій, неправильна емпірична оцінка можливої етіології НП, а також відтермінування призначення необхідної антибіотикотерапії (АБТ), зокрема карбапенемів, суттєво погіршують прогноз пацієнтів із НП.

## Етіологія нозокоміальної пневмонії

В етіології НП дуже важливе значення мають бактеріальні збудники. Наприклад, найчастіше зумовлюють розвиток НАР *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (у тому числі метицилін-чутливий (methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) та метицилін-резистентний (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) стафілокок, *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa* (відома також як синьогнійна паличка) – основний етіологічний збудник НАР (Cunha V.A., 2018). Менш поширеними, але не менш важливими етіологічними факторами НАР можуть бути *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* та *Acinetobacter species*. *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* можуть відігравати етіологічну роль при ранніх НАР (Cunha V.A., 2018).

До збудників, які найчастіше зумовлюють розвиток VAP, належать *P. aeruginosa*, MSSA, MRSA, *S. maltophilia* та *Acinetobacter species*. Треба зазначити, що ентеробактерії в етіології VAP, на відміну від НАР, відіграють меншу роль (Cunha V.A., 2018).

Як показують результати, отримані С. Tablan та співавт. (2003), застосування антибактеріальних препаратів напередодні розвитку НП суттєво підвищує ризик колонізації дихальних шляхів патогенами з множинною стійкістю до лікарських засобів (МСЛЗ) та розвитку НП, асоційованої з цими патогенами (зокрема, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та MRSA).

Ураховуючи, що полірезистентна флора може колонізувати відділення ВІТ, організація IDSA рекомендує проведення моніторингу антибіотикограм і створення локальних рекомендацій щодо оптимального вибору АБТ у разі НП для кожної лікувальної установи. Але в умовах обмежених ресурсів така тактика не завжди можлива, і менеджмент НП базується на ефективній стратегії емпіричної АБТ і подальшій її корекції відповідно до результатів культурального дослідження.

## Сучасні принципи емпіричної антибіотикотерапії нозокоміальних пневмоній

Надзвичайно важливою в лікуванні НП є раціональна, своєчасна та адекватна АБТ. Емпірична АБТ

перш за все має ураховувати наявність або відсутність чинників ризику розвитку НП, зумовлених збудниками з МСЛЗ. До факторів ризику та патологічних станів, наявність яких асоціюється з НП, спричиненими збудниками з МСЛЗ (зокрема MRSA), згідно з рекомендаціями American Thoracic Society (Американського торакального товариства), належать:

1. Антимікробна терапія впродовж попередніх 90 днів.
2. Септичний шок у хворого на VAP.
3. Гострий респіраторний дистрес-синдром, що передує VAP.
4. Тривалість госпіталізації  $\geq 5$  днів.
5. Невідкладна замісна ниркова терапія перед маніфестацією VAP.

**За відсутності в пацієнта чинників ризику розвитку НП, зумовлених патогенами з МСЛЗ**, емпірична антибіотикопневмонія має бути спрямована на найімовірніші збудники (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, MSSA, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus* або *Serratia marcescens*), що передбачає проведення монотерапії із застосуванням одного з наступних препаратів: **іміпенему/циластатину**, меропенему, цефепіму, цефтазидиму, левофлоксацину або піперациліну/тазобактаму (Kalil A.C et al., 2016; Franzetti F. et al., 2010; Heyland D.K. et al., 2008). Важливо зазначити, що в цьому разі аміноглікозиди не рекомендовані для лікування НП, оскільки ризики, пов'язані з їх застосуванням при НАР/VAP, перевищують потенційні переваги (Kim J.W. et al., 2012).

**За наявності в пацієнта чинників ризику розвитку НП, зумовлених патогенами з МСЛЗ**, найімовірнішими збудниками НП є *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (штами, які продукують бета-лактамази розширеного спектру), *Acinetobacter*, MRSA та *Legionella pneumophila*. Розвиток НАР/VAP, зумовленої збудником із МСЛЗ, асоціюється з високим рівнем смертності (Freire A.T. et al., 2010). Факторами, які можуть вказувати на *P. aeruginosa*, є виявлення грам-негативних бактерій під час фарбування матеріалу за Грамом та структурного захворювання легень. Наявність у хворого одного з цих факторів, а також септичного шоку та потреби в проведенні ШВЛ є підставою для призначення комбінованої АБТ. Перший її компонент має включати карбапенем (наприклад, іміпенем/циластатин), цефалоспорин (цефепім, цефтазидим), інгібітор бета-лактамаз (піперацилін/тазобактам) або монобактам (азтреонам), другий – фторхінолон (левофлоксацин або ципровлоксацин) або аміноглікозид (амікацин, гентаміцин або тобраміцин). За підозри на наявність MRSA (вживання антибіотиків протягом попередніх 90 днів, або потрапляння до відділення, де понад 20% ізолятів *S. aureus* є MRSA, або високий ризик смерті – потреба в проведенні ШВЛ унаслідок септичного шоку) до схеми лікування необхідно додати третій компонент АБТ – лінезолід або ванкоміцин (Forest W. et al., 2016).

При лікуванні хворих на VAP спектр емпіричної АБТ має покривати *S. aureus*, *P. aeruginosa* та інші грам-негативні бацили. Антибактеріальні препарати, ефективні проти MRSA, призначають за наявності у хворого на VAP таких факторів ризику (Cunha V.A., 2018):

- перебування у відділенні, де понад 20% ізольованих штамів *S. aureus* є MRSA;
- перебування у відділенні, де поширеність MRSA є невідомою.

Отже, відсутність будь-яких даних щодо поширеності у відділенні MRSA, а також інформація про високий рівень поширеності MRSA (>20% серед виявлених штамів *S. aureus*) є підставою для додавання

до схеми комбінованої емпіричної АБТ НП ванкоміцину або лінезоліду.

## Карбапенеми – золотий стандарт лікування нозокоміальних пневмоній

Згідно з даними доказової медицини, оптимальні властивості та широкий спектр антибактеріальної дії карбапенемів дає підстави вважати їх золотим стандартом у менеджменті тяжких інфекцій невідомої етіології, зокрема НП. Як було зазначено, застосування карбапенемів вважається ефективною стратегією при проведенні емпіричної АБТ як у вигляді монопрепарату (за відсутності факторів ризику патогенів із МСЛЗ), так і в складі комбінованої терапії НП (за наявності факторів ризику патогенів із МСЛЗ, у тому числі MRSA). Іміпенем/циластатин – представник карбапенемів з антипсевдомонадною активністю, який протягом багатьох років застосування в терапії НП довів свою високу ефективність та оптимальний профіль безпеки. З-серед усіх інших карбапенемів іміпенем/циластатин характеризується найбільш вивченим профілем клінічної та антибактеріологічної ефективності (Сидоренко С.В., 2013).

За своєю структурою іміпенем є похідним тіенаміцину – одного з найпотужніших антибактеріальних препаратів природного походження, відкритого в 1976 р. у процесі ферментизації бульйону *Streptomyces cattleya*. Попри широкий антибактеріальний спектр тіенаміцину, у нього, на жаль, є суттєвий недолік – нестійкість у розчиненому стані. Через це тіенаміцин не був впроваджений до застосування в клінічну практику, проте став основою для створення сучасних представників карбапенемів, зокрема іміпенему (затверджений до медичного використання в 1985 р. J. Fischer et al., 2006). Завдяки додаванню метильної групи стабільність іміпенему підвищує таку в тіенаміцину в 5-10 разів. Водночас іміпенем швидко руйнується в нирках під впливом ферменту дигідропептидази-1. Додавання до іміпенему циластатину – інгібітору дигідропептидази-1 – значуще підвищило стійкість антибіотику, сприяло досягненню високих терапевтичних концентрацій іміпенему в плазмі, а також запобіганню токсичному ураженню нирок, зумовленому впливом високих доз препарату (Сидоренко С.В., 2013). Сьогодні іміпенем застосовується в комбінації з циластатином у складі одного препарату (співвідношення компонентів 1:1) та є одним із найпотужніших бактерицидних антибіотиків серед усіх нині відомих.

Механізм дії іміпенему/циластатину пов'язаний з інгібуванням синтезу клітинної стінки бактерій, що призводить до їх загибелі. Антибактеріальний спектр активності іміпенему/циластатину охоплює широку низку збудників НП, зокрема *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* (MSSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* тощо. Численні дослідження продемонстрували високу результативність іміпенему/циластатину в менеджменті НП. Дослідження R.A. Salata (1985) та співавт. ефективності застосування іміпенему/циластатину в менеджменті бактеріальних пневмоній (29 нозокоміальних та 14 позагоспітальних) показало, що іміпенем/циластатин виявився ефективним у 93% випадків і характеризувався хорошим профілем безпеки. Науковці дійшли висновку, що застосування іміпенему/циластатину в менеджменті НП є доцільним і відносно безпечним. Інше дослідження, здійснене E. Laupen та співавт. (2016), щодо ефективності антибактеріальних препаратів у менеджменті VAP показало, що застосування іміпенему/циластатину асоціювалося з найвищим рівнем частоти клінічного видужання в порівнянні з іншими антибактеріальними препаратами. Результати роботи A. Cometta та співавт. (1994) засвідчили, що ефективність монотерапії із застосуванням іміпенему/циластатину зрівняна

Продовження на стор. 40.



## Можливості карбапенемів у менеджменті нозокоміальних пневмоній

Продовження. Початок на стор. 39.

з ефективністю комбінованої терапії з використанням іміпенему/циластатину та нетилміцину в менеджменті НП. Автори прокоментували, що висока ефективність монотерапії із застосуванням іміпенему/циластатину при НП, а також потенційна токсичність аміноглікозидів є переконливою причиною для відмови від комбінованої аміноглікоцид-вмісної АБТ при НП (якщо немає ризику наявності збудників із МСЛЗ), незважаючи на антипсевдомонадну активність аміноглікозидів (Kim J.W. et al., 2012).

Таким чином, широкий спектр антибактеріальної дії іміпенему/циластатину, зокрема доведена антипсевдомонадна активність, забезпечує очевидну доцільність використання препарату в менеджменті НП. Безсумнівною перевагою іміпенему/циластатину є також можливість його включення до складу комбінованої терапії (з ванкоміцином або лінезолідом) НП за підозри на наявність MRSA.

Понад 30 років застосування іміпенему/циластатину в клінічній практиці – доказ не лише його ефективності, але й безпечності. Побічні реакції в разі прийому іміпенему/циластатину реєструються рідко (Сидоренко С.В., 2013). Крім того, іміпенем/циластатин характеризується хорошим профілем безпеки в разі застосування в дітей раннього віку та літніх людей (Balfour J.A. et al., 1996).

Одним із найбільш відомих небажаних явищ, розвиток якого традиційно пов'язують із застосуванням іміпенему/циластатину, є судоми. Проте дослідження V.S. Коррел та співавт. (2001) показало, що прийом іміпенему/циластатину в адекватній дозі, яка відповідає масі тіла пацієнта та не перевищує 2 г/добу, повністю нівелює ризик розвитку згаданого побічного явища.

В іміпенему/циластатину відсутня нефротоксичність, але за наявності порушення функції нирок доза антибіотику має бути скоригована.

### Карбапенеми в лікуванні нозокоміальних пневмоній: актуальні проблеми та можливості їх рішення

Встановлено, що розвиток НАР та особливо VAP асоціюється з більшою тривалістю госпіталізації та, відповідно, її чималою економічною складовою. Так, у США виявлення VAP значуще впливає на середню вартість утримання одного пацієнта, збільшуючи її в деяких випадках на 40 тис. доларів США (Torges A. et al., 2017). Незважаючи на безсумнівну ефективність і безпеку препаратів групи карбапенемів, висока ціна обмежує їх застосування в менеджменті НП.

На фармацевтичному ринку України представлений препарат іміпенему/циластатину Імібацид (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ, Україна»). Препарат Імібацид представлений у вигляді флакону з розчинним порошком для інфузій (500 мл іміпенему та 500 мг циластатину відповідно). У хворих на НП із масою тіла  $\geq 70$  кг без порушення функції нирок (кліренс креатиніну (CrCL)  $>70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) Імібацид призначається в дозі 500 мг (за іміпенемом) внутрішньовенно кожні 6 годин. У пацієнтів із масою тіла  $<70$  кг дозування Імібациду розраховується як відношення між добутком фактичної маси тіла (кг) та стандартної дози препарату (мг) до стандартної маси тіла (70 кг). Для пацієнтів із порушеною функцією нирок доза Імібациду розраховується залежно від показників CrCL і становить 500 мг кожні 8 год у разі CrCL 41-70 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 250 мг кожні 6 год, якщо CrCL дорівнює 21-40 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, або 250 мг кожні 12 год, якщо CrCL дорівнює

6-20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно. Якщо CrCL становить  $\leq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та протягом найближчих 48 год не планується проведення гемодіалізу, потрібно відмовитися від застосування Імібациду в менеджменті НП.

Імібацид можна комбінувати з іншими антибактеріальними препаратами з антипсевдомонадною активністю (левофлоксацином, ципрофлоксацином, амікацином, гентаміцином або тобраміцином) за підозри на патоген із МСЛЗ, а також із ванкоміцином або лінезолідом у разі підозри на MRSA.

Тривалість лікування НП на сьогодні достовірно не встановлена. Згідно з даними, наведеними в Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (Санфордському довіднику антимікробної терапії) 2019 року, антибактеріальна терапія НП, не асоційованої з патогенами з МСЛЗ, триває 8 днів. За підозри чи виявленні *P. acinetobacter* або *P. aeruginosa*, а також за наявності ускладнень, асоційованих із НП (емпієми, ендокардиту), тривалість лікування має скласти 14 днів. Немає достатньо даних щодо доцільності продовження тривалості АБТ до 14 днів за підозри на MRSA, хоча така практика існує (Forest W. et al., 2016). Також можливе припинення АБТ, якщо рівень прокальцитоніну сироватки крові становить  $<25$  нг/мл (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2019).

Неадекватна емпірична АБТ значуще підвищує ризик розвитку антибіотикорезистентності – однієї з найактуальніших проблем світової медицини XXI сторіччя. Карбапенеми – високоефективні та безпечні препарати, які успішно застосовуються в менеджменті НП протягом багатьох років. Імібацид (діюча речовина іміпенем/циластатин) – саме один із таких лікарських засобів. Його можна використовувати в лікуванні НП і в якості монопрепарату, і в складі комбінованої АБТ. З огляду на зростання рівня антибіотикорезистентності внаслідок неадекватного проведення емпіричної АБТ, ситуацію з обмеженням ресурсів і складністю ідентифікації збудників НП, а також з урахуванням доступності препарату, є всі підстави вважати Імібацид золотим стандартом менеджменту НП.

Підготувала Анастасія Козловська

37

# Здоров'я України

МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

На нашому порталі

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

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



### Профиль альвеолярной микробиоты у пациентов с ТБ легких и ИП

У пациентов с различными заболеваниями легких было продемонстрировано наличие легочной микробиоты человека, главным образом в образцах мокроты. Однако для изучения альвеолярной микробиоты образец бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) представлен средой нижних дыхательных путей (НДП). В настоящее время неизвестно, существует ли специфический профиль альвеолярной микробиоты при заболеваниях легких человека, таких как туберкулез (ТБ) и интерстициальная пневмония (ИП).

**Методы.** Образцы БАЛ 6 пациентов с активной формой ТБ, 6 пациентов с ИП и 10 здоровых добровольцев были использованы для выделения ДНК с последующей амплификацией полного бактериального гена 16S рибосомальной РНК (16S рДНК). 16S рДНК секвенировали с помощью настольного секвенсора MiSeq, данные анализировали с помощью программного обеспечения QIIME для определения таксономической группы.

**Результаты.** Альвеолярная микробиота у больных ТБ, пациентов с ИП и здоровых добровольцев характеризовалась 6 доминирующими типами: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Cyanobacteria*. Значительное снижение представителей отдела *Firmicutes* наблюдалось у пациентов с ИП. У пациентов с ТБ и ИП альвеолярная микробиота характеризовалась значительным снижением численности рода *Streptococcus*, отмечалось увеличение численности микобактерий у больных ТБ и уменьшение распространенности *Acinetobacter* у пациентов с ИП по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев. При этом между пациентами с ТБ и участниками с ИП наблюдалось важное различие: у первых количество *Fusobacterium* было значительно ниже. Единичные роды, которые были менее многочисленными у пациентов, чем у здоровых добровольцев, были охарактеризованы для каждой исследуемой группы.

**Выводы.** Это исследование показывает, что профиль альвеолярной микробиоты в образцах БАЛ больных с ТБ и ИП, представляющих инфекционные и неинфекционные заболевания легких соответственно, характеризуется меньшим разнообразием.

Vázquez-Pérez J.A. et al. Alveolar microbiota profile in patients with human pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia. *Microb Pathog.* 2019.

### Результаты биопсии легкого при тяжелой болезни легких, связанной с использованием электронных сигарет

Целью данной работы было описать результаты биопсии легкого при вейп-ассоциированном повреждении легких (EVALI).

**Методы.** Были проанализированы биопсии легких 8 пациентов с EVALI.

**Результаты.** Биопсия была проведена у 8 мужчин (в возрасте от 19 лет до 61 года) с респираторными симптомами после использования электронных сигарет. Исследование на наличие инфекций дало отрицательный результат во всех случаях, также не было получено никаких доказательств в пользу другой этиологии патологического состояния. Визуализационные методы показали диффузные двусторонние изменения в виде матового стекла у всех пациентов. Большинство пациентов выздоравливали при лечении кортикостероидами, был зарегистрирован один летальный исход. Биопсии легких (7 трансбронхиальных, 1 хирургическая) показали острое повреждение легких, включая организующую пневмонию и/или диффузное альвеолярное повреждение. Общей особенностью было наличие фибриновых пробок, гиалиновых мембран, фибринозного экссудата, гиперплазии пневмоцитов 2 типа и интерстициальной организации. В некоторых случаях отмечался скудный хронический интерстициальный воспалительный инфильтрат. Хотя во всех случаях отмечалось присутствие макрофагов в воздушных пространствах, эта особенность не была значимой, а свойства, типичные для экзогенной липоидной пневмонии, отсутствовали.

**Выводы.** Результаты гистопатологического исследования у пациентов с EVALI характеризуется наличием острых патологических изменений в легких. Это подтверждает мнение о том, что вейпинг может вызывать серьезное легочное повреждение.

Mukhopadhyay S. et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping). *Am J Clin Pathol.* 2019.

### Бронходилатационный тест с ингаляционным сальбутамолом в сравнении с бронхопровокационной пробой с метахолином при установлении диагноза астмы: одинакова ли диагностическая ценность?

Бронхопровокационная проба с метахолином и бронходилатационный тест с сальбутамолом являются ключевыми тестами в клинической практике для установления диагноза астмы. Целью данного исследования было оценить соответствие между двумя тестами и выяснить, действительно ли они идентифицируют одну и ту же популяцию пациентов с бронхиальной астмой (БА).

**Методы.** Было проведено ретроспективное исследование с использованием базы данных клиники, специализирующейся на лечении БА, чтобы оценить, насколько эффективна бронхопровокационная проба с метахолином по сравнению с бронходилатационным тестом с сальбутамолом у нелеченных пациентов с рецидивирующими или хроническими симптомами, позволяющими заподозрить БА. Было отобрано 194 нелеченных пациента с исходным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $\geq 70\%$ , которым с интервалом от 7 до 14 дней были проведены бронходилатационный тест с сальбутамолом и бронхопровокационная проба. Положительным ответом на бронхопровокационную пробу была концентрация метахолина, вызывающая 20% снижение ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 16$  мг/мл, тогда как положительный результат бронходилатационного теста выражался в обратимости бронхообструкции с 400 мкг ингаляционного сальбутамола  $\geq 12\%$  от исходного уровня и 200 мл.

**Результаты.** В целом диагноз БА был подтвержден в 91% случаев с отрицательными результатами обоих тестов у 9% пациентов. Изолированный положительный

ответ на метахолин был обнаружен у 71% лиц, двойные положительные ответы на оба теста – у 17%, в то время как значительный положительный ответ на бронходилатационный тест с сальбутамолом был редким (3%). Не было отмечено корреляции между провокационной концентрацией метахолина, вызывающей снижение ОФВ<sub>1</sub> на 20% (провокационная концентрация метахолина 20 – ПК20М), и величиной обратимости обструкции с сальбутамолом ( $p=0,10$ ). Исходное отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) обратно коррелировало с обратимостью обструкции с сальбутамолом ( $p<0,001$ ), но не с ПК20М ( $p=0,1$ ). Не было обнаружено различий между группами по демографическим и иммуновоспалительным признакам, включая долю эозинофильной БА.

**Выводы.** Бронхопровокационная проба с метахолином превосходит по диагностической ценности бронходилатационный тест с сальбутамолом при БА (не учитывая пациентов с выраженным воспалительным профилем). Исходная обструкция дыхательных путей является прогностическим фактором в отношении величины обратимости, но не гиперчувствительности.

Louis R. et al. Bronchodilation Test with Inhaled Salbutamol Versus Bronchial Methacholine Challenge to Make an Asthma Diagnosis: Do They Provide the Same Information? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019.

### Фатальная эмпиема плевры, ассоциированная с *Legionella pneumophila* серогруппы 1: описание случая

*Legionella pneumophila* – грамотрицательная внутриклеточная палочковидная бактерия, представленная 16 различными серогруппами. Известно, что чаще всего она вызывает пневмонию у лиц с такими факторами риска, как иммунодефицитные состояния, курение, хроническая органная недостаточность, возраст старше 50 лет. Хотя при легионеллезе часто встречается парапневмонический плевральный выпот, эмпиема плевры отмечается очень редко. В этом исследовании сообщается о фатальном случае эмпиемы плевры, вызванной *L. pneumophila* серогруппы 1 у 81-летнего мужчины с множественными факторами риска.

**Клинический случай.** Мужчина в возрасте 81 года поступил в отделение неотложной помощи с одышкой длительностью 3 нед, лихорадкой и болью в левой части груди. В числе сопутствующих патологических состояний были лимфоцитоз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, анамнез курения отсутствовал. Рентгенография грудной клетки и компьютерная томография подтвердили наличие массивного выпота в плевральной полости слева. При пункции обнаружен экссудат желтого цвета, в котором не выявлено стандартных бактериальных культур. Несмотря на внутривенную антибиотикотерапию цефотаксимом, состояние пациента ухудшалось, ввиду чего через 10 дней был проведен торакоцентез с эвакуацией 2 л гнойного экссудата. У больного прогрессировала тяжелая гипоксемия и возникла полиорганная недостаточность. Пациент получал антибиотикотерапию цефепимом и амикацином и адекватное лечение симптоматического шока, тем не менее он скончался вследствие неконтролируемого сепсиса. На следующий день из культур хирургических образцов плевральной жидкости был получен штамм *L. pneumophila* серогруппы 1, что согласуется с диагнозом легионеллезного поражения плевры.

**Выводы.** *L. pneumophila* следует учитывать в качестве этиологического фактора у пациентов с множественными факторами риска и эмпиемой плевры неуточненной этиологии, резистентной к обычной антибиотикотерапии.

Maillet F. et al. Fatal Legionella pneumophila serogroup 1 pleural empyema: A case report. *World J Crit Care Med.* 2019.

### Прогноз ХОЗЛ зависит от тяжести обострений в анамнезе: популяционный анализ

Различия в анамнезе обострений могут повлиять на прогноз хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Выдвинута гипотеза о том, что прогноз различается у лиц с анамнезом обострений, купированных медикаментозным лечением (обострения умеренной степени тяжести), и пациентов с наличием в анамнезе обострений, приведших к госпитализации (обострения тяжелой степени).

**Методы.** В исследовании принимали участие 98 614 взрослых. За период с 2003 по 2013 год на основании данных истории обострений оценивался риск обострений умеренной степени тяжести и тяжелых обострений, госпитализаций по поводу пневмонии, а также смерти от респираторной патологии и от всех причин.

**Результаты.** Из 6545 участников с ХОЗЛ 6290 не имели обострений в предыдущем году, у 109 было зафиксировано одно обострение умеренной степени тяжести, у 108 –  $\geq 2$  обострения умеренной степени тяжести, у 38 –  $\geq 1$  тяжелое обострение. За 9,4 года наблюдения имели место 926 обострений умеренной степени тяжести и 244 тяжелых обострения, 477 пневмоний и 707 случаев смерти, в том числе 69 – вследствие респираторных заболеваний. По сравнению с лицами без предшествующих обострений функция легких и скорректированные с поправкой на симптомы коэффициенты риска (КР) для будущего обострения умеренной степени тяжести составили 4,68 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,31-6,62) для лиц с одним предыдущим обострением умеренной степени тяжести, 21 (95% ДИ 13-33) – для пациентов с  $\geq 2$  предыдущими обострениями умеренной степени тяжести и 5,30 (95% ДИ 3,44-8,15) – для участников с  $\geq 1$  предшествующим тяжелым обострением. Соответствующие показатели КР составили 1,62 (0,78-3,34), 1,29 (0,57-2,89) и 5,43 (2,56-12) для обострений тяжелой степени, 1,86 (1,06-3,27), 1,74 (1,01-2,99) и 4,85 (2,94-8,02) для пневмонии, 0,53 (0,10-2,99), 1,65 (0,53-5,17) и 2,98 (1,14-7,83) для смерти от респираторных заболеваний и 1,34 (0,79-2,29), 1,57 (1,00-2,47) и 1,49 (0,85-2,62) для смерти от всех причин.

**Выводы.** У лиц с обострениями ХОЗЛ, приведшими к госпитализации, в анамнезе прогноз был намного хуже по сравнению с теми, у кого в анамнезе отмечались только обострения, купированные медикаментозным лечением без госпитализации.

Golak Y. et al. Prognosis of COPD depends on severity of exacerbation history: A population-based analysis. *Respir Med.* 2019.

Подготовила Дарья Мазепина



# Раціональне використання антибіотиків як метод подолання антибіотикорезистентності

**Резистентність збудників інфекційних захворювань до антибіотиків швидко зростає останніми десятиліттями. Наразі це вже проблема не майбутнього, а сьогодення. Обговоренню шляхів її вирішення був присвячений конгрес «Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», який відбувся 15-16 листопада в м. Києві. У рамках конгресу провідні вітчизняні спеціалісти розглядали причини формування антибіотикорезистентності, питання призначення антибіотиків при різних інфекційних захворюваннях і дискутували щодо можливостей подолання проблеми.**



Доповідь президента ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків», завідувача кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук, професора **Ігоря Геннадійовича Березняка** викликала дискусію щодо необхідності призначення антибіотиків для лікування гострого бронхіту.

Гострий бронхіт розвивається в пацієнта за відсутності хронічного захворювання легень і характеризується кашлем (продуктивним або непродуктивним), а також іншими скаргами чи симптомами, котрі свідчать про наявність інфекції нижніх відділів дихальних шляхів (відходження мокротиння, задишка, хрипи в легенях, дискомфорт або біль у грудній клітці) та не мають іншого пояснення (синусит, бронхіальна астма тощо).

Захворювання спричиняє переважно вірусна інфекція, тому призначати антибіотики в усіх випадках гострого бронхіту немає сенсу. У Кокранівському огляді, до якого ввійшли 17 рандомізованих клінічних досліджень, було проаналізовано ефективність антибіотикотерапії порівняно з плацебо у хворих на гострий бронхіт. Автори дійшли висновку про недоцільність застосування антибіотиків при гострому бронхіті, проте зазначили, що пацієнти старшої вікової групи з множинними супутніми хронічними захворюваннями майже не включалися в доступні наразі дослідження, тож автоматично поширювати цей висновок і на них не варто.

Утім, у деяких випадках використання антибіотиків може бути доцільним. Наприклад, спеціалісти Національного інституту охорони здоров'я й удосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) вказують, що хворим на гострий бронхіт у тяжкому стані антибіотики необхідно призначити негайно. Показана антибіотикотерапія й пацієнтам із високим ризиком ускладнень:

- підозра на пневмонію;
- супутні тяжкі серцево-судинні захворювання, хвороби легень, нирок, печінки, імуносупресія, муківісцидоз;
- вік понад 65 років – за наявності  $\geq 2$  критеріїв, вік понад 80 років – за наявності 1 критерію: госпіталізація торік, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність, поточний прийом системних глюкокортикоїдів.

Нарешті, антибактеріальна терапія дає змогу ефективно елімінувати *Bordetella pertussis* із носоглотки, тому показана при підозрі на коклюш.

Отже, здебільшого гострий бронхіт минає самостійно, проте в деяких категоріях пацієнтів використання антибіотиків є виправданим.

Інший свій виступ професор **І.Г. Березняков** присвятив обговоренню термінів припинення антибактеріальної терапії.

Припинення антибіотикотерапії має відбуватися при настанні клінічної стабілізації за умови, що тривалість курсу лікування відповідає чи перевищує мінімальну рекомендовану локальними/національними/міжнародними рекомендаціями, які ґрунтуються на результатах клінічних досліджень. Винятком можуть бути короткі курси окремими антибіотиками (азитроміцин, фосфоміцину трометамол) до настання клінічного ефекту.

Саме ефективність коротких курсів антибіотикотерапії як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі

останнім часом є предметом активного обговорення. Так, у дослідженні J.Z. Li та співавт. (2007) порівнювалася клінічна ефективність коротких і тривалих курсів пероральної антибіотикотерапії в дорослих з інфекціями дихальних шляхів в амбулаторних умовах. За результатами дослідження не було виявлено переваг тривалих (понад 7 днів) курсів антибіотикотерапії щодо зниження ризику смерті та клінічних невдач. Водночас результати інших систематизованих досліджень свідчать, що 3-денні курси антибактеріальної терапії циститу в жінок відповідають тривалішим курсам за клінічним, але не бактеріологічним ефектом (Katchman E.A. et al., 2005).



З доповіддю «Гострий риносинусит: лікування з доведеною ефективністю як засіб профілактики антибіотикорезистентності» виступила доцент кафедри загальної практики (сімейної медицини) **Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук Іванна Василівна Кошель**.

Проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема гострого риносинуситу (ГРС), є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Кожен п'ятий пацієнт отоларинголога, педіатра чи сімейного лікаря звертається з цією патологією.

Основними інфекційними збудниками ГРС є віруси. Збудниками бактеріального ГРС головним чином є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* і *Staphylococcus aureus*. Гострий бактеріальний риносинусит діагностується за наявності щонайменше 3 із таких симптомів/ознак: виділення з порожнини носа (переважно з одного боку); двофазність захворювання (погіршення після першої, більш легкої фази); значний локальний біль (переважно однобічний); гарячка ( $>38^\circ\text{C}$ ).

Через багатофакторність патогенезу гострого синуситу не доведено ефективність будь-якої монотерапії – як системної, так і місцевої. Запорукою успіху є комплексна терапія, спрямована на основні ланки етіопатогенезу. Антибіотикотерапія призначається емпірично пацієнтам, які відповідають критеріям бактеріального ГРС. Препаратами вибору є інгібіторозахищені амінопеніциліни (амоксцилін/клавуланат), альтернативними засобами – макроліди (азитроміцин, кларитроміцин), фторхінолони (левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин), цефалоспорини.

Доповідач нагадала, що важливими кроками в боротьбі з антибіотикорезистентністю є визначення строгих показань до антибактеріальної терапії, правильний вибір препарату згідно з національними рекомендаціями та комплексне лікування.



Про антибіотикотерапію в контексті поліфармації розповів завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації **Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Валентинович Хайтович**.

У результаті помилок застосування лікарських засобів щорічно лише в США завдається шкода здоров'ю 1,3 млн осіб, а щодня помирає 1 людина. У 2017 р. Всесвітня



організація охорони здоров'я (ВООЗ) розпочала кампанію «Ліки без шкоди» (Medication Without Harm), що має на меті протягом 5 років удвічі зменшити смертність унаслідок неправильного застосування лікарських засобів.

Факторами, що зумовлюють поліфармацію при антибактеріальній терапії, є поліморбідність і тяжкий стан пацієнта. За даними ВООЗ, розрізняють побічні реакції типу А (augmented) – дозозалежні; типу В (bizarre) – не залежні від дози (алергічні, псевдоалергічні, ідіосинкразія); типу С (continuing) – реакції при тривалому застосуванні препаратів; типу D (delayed) – відтерміновані реакції; типу E (end-of-use) – реакції відміни; типу F (failure of therapy) – не ефективність терапії.



Можливості застосування пробіотиків для боротьби з антибіотикорезистентністю висвітлив асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук **Владислав Ігорович Березняков**.

Використання антибіотиків для лікування вірусних і нетяжких

вірусно-бактеріальних інфекцій зумовлює поширення антибіотикорезистентності клінічно значущих збудників. Серед багатьох стратегій, спрямованих на обмеження антибіотикорезистентності, на особливу увагу заслуговує використання рослинних лікарських засобів і пробіотиків.

Пробіотики – це живі мікроорганізми, що при використанні в адекватних кількостях позитивно впливають на стан здоров'я організму-хазяїна. Серед частих ефектів пробіотиків важливе значення для боротьби з антибіотикорезистентністю мають колонізаційна резистентність, конкурентне виключення патогенів і прямий антагонізм. Наявність цих ефектів дає змогу використовувати пробіотики для профілактики колонізації слизових антибіотикорезистентними бактеріями, з лікувальною метою, для профілактики інфекцій (і наступного використання антибіотиків), а також для ускладнень антибіотикотерапії.

У систематичному огляді, підготовленому авторами Кокранівського товариства, було проаналізовано 12 досліджень (усього 3720 дітей і дорослих), в яких призначення пробіотиків порівнювали з плацебо чи відсутністю лікування. Було виявлено, що пробіотики зменшують середню тривалість епізоду інфекцій верхніх дихальних шляхів – ІВДШ (Нао Q. et al., 2015). В іншому Кокранівському огляді (Allen S.J. et al., 2010) проаналізовано 63 дослідження, в яких для лікування гострої інфекційної діареї використовувалися різні варіанти антибіотиків. Автори зазначили, що пробіотики є важливим і корисним доповненням до регідраційної терапії при лікуванні гострої інфекційної діареї, проте ще належить вивчити, яким саме групам хворих і які саме пробіотики слід призначати, а також проаналізувати вартість та ефективність терапії.





**Голова ГО «Інфекційний контроль в Україні», керівник Національної експертної групи з інфекційного контролю, кандидат медичних наук Андрій Валерійович Александрін** розповів про організацію інфекційного контролю при наданні медичної допомоги.

За даними А. Cassini та співавт. (2018), серед 671 689 випадків антибіотикорезистентних інфекцій

63% асоційовані з наданням медичної допомоги. Відсутність системи інфекційного контролю призведе до підвищення вартості послуг на 30%, збільшення селекції антибіотикорезистентності та перебування в лікарні на 11 діб.

Особливу увагу доповідач приділив двом проблемам — призначенню антимікробної терапії без наявності інфекції та відсутності гігієни рук. Призначення антибіотиків із профілактичною метою зумовлює пригнічення чутливої й умовно патогенної флори та селекцію антибіотикорезистентності. Відсутність гігієни рук спричиняє перенесення мультирезистентних патогенів на «стерильних» хворих. Разом це призводить до збільшення мультирезистентних штамів та інфекцій без можливості їх контролювати. Отже, через низький рівень інфекційного контролю збільшується кількість інфікованих пацієнтів та утворюється замкнене коло, коли вимушене призначення антибіотиків зумовлює широку лікарську резистентність.



**Голова комітету вторинної допомоги ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей», голова правління ГО «Центральноукраїнська академія педіатрії» Олексій Аркадійович Риков** присвятив свій виступ антибактеріальній терапії ІВДШ у дітей.

У 90% випадків ІВДШ у дітей мають вірусну природу. Переважно це самолітовані захворювання, що потребують симптоматичної терапії.

Необхідність призначення антибактеріальної терапії виникає при гострому бактеріальному синуситі, гострому гнійному середньому отиті та гострому стрептококовому фаринготонзиліті. Основними збудниками бактеріальних ІВДШ є *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*.

При гострому бактеріальному риносинуситі показаннями для антибіотикотерапії є виражений початок захворювання, погіршення перебігу гострої респіраторної інфекції (ГРІ) чи поновлення симптоматики після покращення. При тривалому перебігу ГРІ (денний кашель, закладеність носа понад 10 днів) показане спостереження протягом 10 днів, а за потреби — відстрочена антибіотикотерапія. Препаратом вибору для дітей віком понад 2 роки, котрі не отримували антибіотики протягом останніх 4 тиж, є амоксицилін. Дітям до 2 років і тим, які отримували антибіотики протягом останніх 4 тиж, показані інгібіторозахищені пеніциліни — амоксицилін/клавуланат. Рекомендована тривалість лікування становить 10 днів. У разі неможливості пероральної терапії призначається цефтріаксон внутрішньовенно з подальшим переходом на пероральний антибіотик, при алергії на амоксицилін — пероральні цефалоспорино III-IV покоління.

При встановленому діагнозі гострого отиту дітям до 2 років у всіх випадках показана антибіотикотерапія. Дітям віком понад 2 роки при нетяжкому перебігу рекомендоване спостереження за умови можливості подальшої консультації та негайного старту антибактеріальної терапії в разі продовження чи погіршення симптомів. Препаратами першої лінії при лікуванні гострого середнього отиту є амоксицилін або амоксицилін/клавуланат, у разі алергії — цефдинір, цефуроксим, цефподоксим, цефтріаксон.

Більшість гострих фаринготонзилітів мають вірусну природу, у дітей 20-30% випадків захворювання спричинені  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи А (БГСА). Проблема діагностики БГСА-фарингіту полягає в тому, що ані культуральний, ані експрес-тест не можуть відокремити пацієнтів із гострим БГСА-фарингітом від носійства БГСА на тлі інтеркурентного вірусного захворювання. Для лікування показані цефалоспорино I-III покоління (цефалексин, цефадроксил, цефуроксим, цефподоксим, цефдинір).

Отже, більшість ІВДШ не потребують антибактеріальної терапії, призначити антибіотики необхідно за чіткими показаннями при бактеріальній природі захворювання.



Доповідь професора кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук **Сергія Вікторовича Зайкова** була присвячена гіперчутливості до антибіотиків.

Схожість реакцій гіперчутливості з іншими побічними реакціями на лікарські засоби, виникнення їх у зв'язку з прийомом великої кількості різних препаратів, складність і недостатня вивченість механізмів розвитку, ризик перехресної реактивності, тяжкість клінічних проявів зумовлюють особливу актуальність проблеми.

Гіперчутливість до лікарського засобу, або медикаментозна алергія, являє собою патологічну реакцію, в основі якої лежать імунологічні механізми. Серед населення медикаментозна алергія трапляється у 2% випадків, серед категорій, які часто та тривало лікуються, — у 5-15%, серед медпрацівників — у 30%. За розрахунковими даними, щорічно в Україні від медикаментозної алергії вмирає від 100 до 1 тис осіб.

Найчастіше медикаментозну алергію спричиняють антибіотики ( $\beta$ -лактами), анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби, місцеві анестетики, вітамінні препарати, препарати з йодом і бромом, вакцини, сироватки.

Алергія на цефалоспорино найчастіше проявляється у вигляді еозінофілії, макулопапульозних висипань, позитивної реакції Кумбса. У порядку зниження ризику гіперчутливості цефалоспорино розташовуються так: цефтріаксон > цефоперазон > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим. Імовірність розвитку перехресних реакцій на цефалоспорино в пацієнтів з алергією на пеніцилін найвища для цефалоспоринів I покоління (10-15%) і мінімальна для цефалоспоринів III-IV покоління (1-2%).

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, одними з найбезпечніших антибіотиків є макроліди. Алергічні реакції при їх застосуванні зазначаються дуже рідко й зазвичай проявляються у вигляді кропивниці й макулопапульозної екзантеми.

При використанні фторхінолонів алергічні реакції виникають у 0,4-2,2% пацієнтів. Особливої уваги заслуговують анафілактичні реакції, які реєструються з частотою 1,8-2,3 випадку на 1 млн хворих. Зареєстровані поодинокі випадки розвитку синдрому Лаелла, шкірного васкуліту, алергічної нефропатії при використанні ципрофлоксацину.

Насамкінець доповідач нагадав, як фіксувати діагноз у медичній документації, та звернув увагу на те, що медикаментозна алергія є супутнім діагнозом на все життя.



Про шляхи подолання антибіотикорезистентності та прогнози на майбутнє розповіла доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук **Людмила Володимирівна Юдіна**.

Винайдення антибіотиків можна назвати революційним досягненням людства, оскільки завдяки їм удалося подолати більшість інфекційних захворювань. На сьогодні розроблено близько 200 різних антибіотиків, проте



в клінічній практиці їх використовується значно менше через недостатню ефективність, високу токсичність і зростання резистентності.

На початку XXI ст. проблема антибіотикорезистентності набула такого масштабу, що це зумовило потребу в проведенні низки досліджень. В Україні в рамках проекту SOAR (Survey Of Antibiotic Resistance) проведено проспективне багатоцентрове мікробіологічне дослідження з метою вивчення поширеності резистентних штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. Встановлено зростання резистентності *S. pneumoniae* до пеніциліну (17%), амоксициліну й амоксициліну/клавуланату (3%), цефуроксиму (11%). Різко зменшилася чутливість до макролідів: якщо 3 роки тому резистентність до азитроміцину та кларитроміцину становила 12,6%, то сьогодні — 16%, унаслідок чого макроліди були вилучені з переліку препаратів першого ряду. Щодо *H. influenzae*, то значно зросла резистентність до кларитроміцину (38,5%).

Також доповідач звернула увагу на причини виникнення резистентності. Відомо, що самі мікроорганізми пристосовуються до несприятливих умов і діляться генами резистентності з іншими бактеріями. До зростання резистентності призводить також нераціональне та надмірне застосування антибіотиків, що пов'язане з їх легкою доступністю та високою частотою самолікування. Серед лікарів спостерігаються недостатня обізнаність в аспектах раціональної антибіотикотерапії, відсутність просвітницької діяльності щодо важливості завершення курсу лікування, нездатність відмовити пацієнту в призначенні протимікробного препарату. Часом через високу частоту спонтанних одужань лікарі переоцінюють ефективність антибіотикотерапії, можлива також недооцінка небажаних ефектів лікування. Крім того, значними проблемами на шляху подолання антибіотикорезистентності є недостатній контроль використання антибіотиків у ветеринарії та сільському господарстві, викиди антибіотиків у довкілля фармацевтичними компаніями, застосування протимікробних агентів у косметичних засобах.

Очевидно, що при виборі антибактеріального засобу важливо знати рекомендації щодо лікування, але не меншого значення має індивідуальний підхід, оскільки бувають випадки, коли рекомендації йдуть у розріз із клінічною ситуацією. Для унаочнення цієї тези доповідач навела клінічні випадки, в яких для лікування був обраний макролідний антибіотик спіраміцин, який показав свою ефективність і високий профіль безпеки в лікуванні хворих.

Стійкість мікроорганізмів до макролідів у більш як 90% випадків визначається 2 механізмами: синтезом бактеріями ферменту метилази або активним виведенням антибіотика з мікробної клітини (ефлюксом). На відміну від 14- та 15-членних макролідів (азитроміцину, кларитроміцину), спіраміцин — 16-членний макролід — не виштовхується з клітини, тому резистентність до нього мінімальна порівняно з іншими макролідами (Сидоренко С.В. і співавт., 2007). Особливість спіраміцину полягає в тому, що за рахунок нестійкого зв'язування з білками плазми він добре проникає в тканини, його концентрація в декілька разів перевищує МПК 90 для більшості збудників інфекцій дихальних шляхів.

Отже, проблема антибіотикорезистентності має бути вирішена шляхом раціонального призначення терапії антибактеріальними препаратами з врахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. Щодо макролідів, то вони мають призначатися за підозри на атипову природу захворювання як альтернативні засоби в разі відсутності ефекту від препаратів вибору, а також непереносимості  $\beta$ -лактамів.



# 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



# Аерофілін® — бронходилататор нового покоління з поліпшеним профілем безпеки і вираженими протизапальними властивостями

**Синдром бронхіальної обструкції (СБО) – це об'єднаний спільним патогенезом комплекс симптомів, результатом яких є порушення прохідності дихальних шляхів (ДШ). Указаний симптомокомплекс характерний як для гострої (гострий бронхіт, ГБ), так і для хронічної респіраторної патології, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми (БА).**

Згідно з даними, які висвітлюють глобальний вплив респіраторних захворювань за 2017 рік «велику п'ятірку» респіраторних захворювань, які є найчастішими причинами втрати працездатності та смертності, очолюють саме ХОЗЛ, БА та гострі захворювання ДШ. За оцінками, 65 млн світової популяції страждають від ХОЗЛ, а майже 3 млн помирає щороку внаслідок цієї хвороби, що робить ХОЗЛ третьою провідною причиною смерті у всьому світі. Загальне число хворих на БА складає приблизно 334 млн осіб, причому лівова частка пацієнтів представлена педіатричною популяцією. Поширеність БА в дітей становить 14% і продовжує зростати [1].

Виникнення СБО, особливо за умови його несвоечасної або неадекватної терапії, негативно впливає на клінічний перебіг та прогноз захворювання, які призводять до його розвитку. Ось чому питання належної діагностики та лікування СБО продовжує залишатись актуальним.

Основними складовими механізмами патогенезу, спільними для СБО будь-якої етіології, є [2-4]:

- дискринія, унаслідок якої відбувається накопичення надмірної кількості бронхіального секрету зі змінними реологічними властивостями;
- запалення, яке супроводжується набряком слизової ДШ;
- бронхоспазм, який виникає в результаті впливу на гладку мускулатуру бронхів низки прозапальних медіаторів: гістаміну, брадикініну, тромбоксану та лейкотрієнів.

Зазначені механізми так чи інакше присутні при будь-якому гострому респіраторному захворюванні, та можуть призвести до «транзитної» (факультативної) бронхообструкції. При ХОЗЛ та БА, у основі якої лежить стійке запалення, обструкція є стійкою, з різним ступенем варіабельності.

Згідно з глобальними рекомендаціями основою лікування бронхообструкції вважається інгаляційна терапія. З одного боку, перевагами цієї форми препаратів є низька терапевтична доза, локальність дії та швидкість розвитку лікувального ефекту. У результаті, за умови правильного використання, мінімізують системне всмоктування препаратів, що знижує ризик розвитку побічних реакцій та позитивно впливає на співвідношення «користь-ризик». З другого боку, усі ці переваги втрачаються за відсутності прихильності до лікування. Психологічне несприйняття пацієнтом інгалятора, доволі висока вартість препарату та незрозуміння способу використання та важливості лікування призводять до низького комплаєнсу, особливо в пацієнтів із легкими та помірними симптомами БА та ХОЗЛ.

Так, у дослідженні Rifaat та співавт. було показано, що лише 21% хворих на БА, які не були належним чином інформовані щодо свого захворювання, дотримувалися призначеної інгаляційної терапії ( $\beta_2$ -агоніст короткої дії + інгаляційний глюкокортикоїд). Але після навчання цей показник зріс до 60,25% у пацієнтів, які отримували комбінацію вказаних засобів в одному флаконі, і до 34,5% у хворих, які ці самі засоби отримували в двох окремих інгаляторах [5]. Проте навіть розуміння можливих наслідків не забезпечувало 100% комплаєнс. З огляду на це, важливо мати ефективну й безпечну альтернативу інгаляційним бронходилататорам, представлену більш зручною та зрозумілою для пацієнтів пероральною формою препарату.

Сьогодні в Україні фармацевтичний ринок пропонує доволі багато препаратів для усунення бронхіальної обструкції. Представляємо деякі з них.

## Сальбутамол у комбінації з муколітиком

Сальбутамол – це  $\beta_2$ -агоніст короткої дії. Його молекула не проникає всередину клітини, а взаємодіє з рецептором на її мембрані. Це призводить до активації вбудованого в мембрану ферменту аденілатциклази, яка каталізує перетворення [аденозинтрифосфату] АТФ у [циклічний аденозинмонофосфат] цАМФ – «вторинний месенджер», чия концентрація визначає тону гладком'язових клітин. Підвищення концентрації цАМФ запускає каскад реакцій, які сприяють розслабленню гладкої мускулатури.

Згідно з результатами Кокранівського огляду, опублікованого в 2015 р., немає доказів того, що використання системних (пероральних)  $\beta_2$ -агоністів (сальбутамолу) має переваги при лікуванні ГБ як у дітей, так і в дорослих. Водночас є

висока вірогідність розвитку побічних реакцій: хиткості при ходьбі, тремору, нервозності (ВР 7,94; 95% ДІ 1,17-53,94) [6].

Сумніви щодо належного співвідношення ефективності та безпеки знайшли відбиток у низці європейських та міжнародних рекомендацій, зокрема в Глобальній ініціативі з лікування бронхіальної астми (GINA 2014) [7].

## Монтелукаст

Монтелукаст – селективний антагоніст цистеїніл-лейкотрієнового рецептора CysLT<sub>1</sub>. Цистеїніл-лейкотрієни (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) – це продукти метаболізму арахідонової кислоти, які виділяються з різних клітин, у тому числі тучних та еозинофілів. Вони зв'язуються з цистеїніл-лейкотрієновими рецепторами (CysLT), локалізованими в респіраторних шляхах людини. Зв'язування цистеїніл-лейкотрієнів із лейкотрієновими рецепторами напряму корелює з патофізіологічними механізмами виникнення астми, включаючи набряк ДШ, скорочення гладких м'язів та порушення клітинної активності, асоційованої із запальним процесом. Монтелукаст має високу спорідненість і селективність до рецептора CysLT<sub>1</sub>, не зв'язуючися при цьому з простаноїдними, холінергічними або  $\beta$ -адренергічними рецепторами [8]. Препарат має вагомий доказову базу щодо ефективності та безпеки в лікуванні БА та алергічного риніту, але дані щодо його користі в терапії ГБ чи ХОЗЛ на сьогодні відсутні [9,10].

## Фенспіриг

Оригінальний фенспіриг був представлений в Україні під торговою назвою Ереспал. Препарат було відкликано з ринку після отримання результатів доклінічних досліджень, які давали підстави припустити, що діюча речовина здатна подовжувати інтервал QT і таким чином стати причиною виникнення загрозливих життю поліморфних шлуночкових тахікардій [11].

## Теофілін

Теофілін зменшує бронхообструкцію шляхом стимуляції розслаблення гладкої мускулатури і пригнічення реактивності ДШ на подразники. Препарат належить до ксантинів 1-го покоління, основними субстратами його фармакодинамічного впливу є фосфодіестераза (ФДЕ) та аденозинові рецептори. Бронходилатація опосередковується пригніченням двох ізоферментів ФДЕ: ФДЕ<sub>III</sub> і, меншою мірою, ФДЕ<sub>IV</sub>. Негативним наслідком інгібування ФДЕ<sub>III</sub> є розвиток небажаних реакцій, наприклад гіпотонії, тахікардії, головного болю та блювання, а антагонізм рецепторів аденозину може спричинити порушення кровопостачання мозку [12]. У Глобальній ініціативі з лікування бронхіальної астми GINA 2019 наголошується на тому, що теофілін не має використовуватися рутинно в лікуванні БА через слабку ефективність, а також не рекомендується для контролю симптомів астми в дітей [13].

## Доксофілін

Доксофілін – це єдиний представник нового покоління ксантинів із поліпшеним профілем безпеки та яскраво вираженими протизапальними властивостями. Завдяки додаванню в молекулу діоксоланової групи доксофілін позбавлений спорідненості до більшості аденозинових рецепторів, окрім A<sub>2A</sub>, а також високоселективно блокує тільки один тип ФДЕ – ФДЕ<sub>2A1</sub>. Ця особливість унеможливує виникнення таких характерних для теофіліну негативних реакцій, як серцебиття, порушення ритму, тахіаритмії, безсоння, підвищення секреції соляної кислоти та гіпотензія [14].

Механізм протизапальної дії доксофіліну пов'язаний із депресією фактору активації тромбоцитів (PAF), тромбоксану A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), LTC<sub>4</sub> і антигістамінною активністю, а також зі зменшенням міграції нейтрофілів, пригніченням лімфоцитів, нейтрофілів та активації моноцитів [14].

Ще одним позитивним фармакодинамічним ефектом доксофіліну є його потенційний вплив на протизапальну активність глюкокортикостероїдів. У доклінічних дослідженнях було виявлено, що протизапальний ефект низької дози дексаметазону в присутності низької дози доксофіліну посилювався вдвітьох [16].

З фармакокінетичної точки зору доксофілін відрізняється від теофіліну ще й тим, що не впливає на ферменти цитохрому CYP1A2, CYP2E1 і CYP3A4 і тому не взаємодіє з препаратами, що метаболізуються в печінці за їх участю [17].

Молекула доксофіліну вперше була синтезована італійською фармацевтичною компанією ABC farmaceutici, а оригінальний препарат доксофіліну представлений на ринку України під назвою Аерофілін®.

Ефективність і безпека цього препарату в пацієнтів різних вікових груп підтверджені в ході численних контрольованих клінічних досліджень.

Так, у рандомізованому клінічному дослідженні Rajanandh та співавт. взяли участь понад 100 пацієнтів (віком від 46 до 62 років) із легкою і середньою БА. Хворих було рандомізовано в 2 групи. Протягом 120 днів 1-ша група отримувала інгаляційний будесонід у комбінації з монтелукастом, 2-га – інгаляційний будесонід у комбінації з доксофіліном. Результати досліджень щодо клінічної та лабораторної ефективності й безпеки виявилися порівняними в обох групах [18].

У багатоцентрових подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях DOROTHEO I і DOROTHEO II, проведених на базі 37 клінічних центрів у США, оцінювалась ефективність доксофіліну в порівнянні з теофіліном і плацебо. У кожному з досліджень був тижневий період, протягом якого суб'єкт приймав плацебо, після чого проводилися 12-тижневий період лікування та однотижнева сліпа фаза виведення плацебо. У DOROTHEO I всі пацієнти були рандомізовані 1:1:1 для отримання 200 мг доксофіліну, 400 мг доксофіліну, 250 мг теофіліну і плацебо. У DOROTHEO II пацієнти були рандомізовані 1:1:1 для отримання 400 мг доксофіліну, 250 мг теофіліну і плацебо. Усі препарати приймалися перорально 3 рази на день протягом усіх фаз дослідження.

Результати досліджень показали, що доксофілін у дозі 400 мг достовірно (p>0,05) не підвищував ризик виникнення небажаних явищ у порівнянні з плацебо. Навпаки, у пацієнтів, які отримували терапію теофіліном у дозі 250 мг, ризик побічних ефектів був значно вище в порівнянні з плацебо (p<0,05). Це дозволило авторам дослідження зробити висновок, що доксофілін є перспективною альтернативою теофіліну і при цьому має поліпшений профіль «ефективність/безпека» в лікуванні пацієнтів із БА.

У ще одному масштабному порівняльному метааналізі, опублікованому в тому ж році, порівнювали терапевтичний ефект теофіліну та препарату Аерофілін®. Було проаналізовано 14 клінічних досліджень (n=998). Оцінка ефективності та безпеки (ризик виникнення побічних явищ) проводилася за допомогою аналізу поверхні під кривою сукупного ранжирування (SUCRA) (зміна ОФВ<sub>1</sub> від вихідних показників). Було виявлено, що доксофілін перевищує амінофілін (порівнянна ефективність і достовірно кращий профіль безпеки), баміфілін (достовірно вища ефективність і порівняний профіль безпеки) та теофілін (порівнянна ефективність і достовірно кращий профіль безпеки). З огляду на загальний профіль ефективності/безпеки досліджуваних препаратів, науковці дійшли висновку, що доксофілін є найкращим ксантином для лікування ХОЗЛ [20].

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям Аерофілін® зменшує спазм бронхів та активність запального процесу, має протикашльову та антигістамінну дію. Відсутність лікарської взаємодії дозволяє лікарю в разі необхідності комбінувати Аерофілін® із кортикостероїдами,  $\beta_2$ -агоністами, зменшуючи потребу пацієнта в цих засобах у періоди загострень ХОЗЛ або БА, зокрема тих, що спровоковані гострими респіраторними вірусними інфекціями. Препарат має селективний вплив на ФДЕ<sub>2A1</sub> та практично не взаємодіє з аденозиновими рецепторами, що зумовлює надзвичайно високий профіль безпеки. Цей лікарський засіб з успіхом використовується в лікуванні будь-яких захворювань із бронхоспастичним компонентом (ГБ, комплексна терапія загострень ХОЗЛ і БА) у пацієнтів віком від 6 років, що підтверджено результатами досліджень високого ступеня доказовості та тривалим досвідом застосування препарату в умовах реальної клінічної практики.

## Література

1. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease. Second Edition, 2017.
2. William J. Hueston, Arch G. Mainous III. Acute Bronchitis. Am Fam Physician. 1998 Mar 15;57(6):1270-1276.
- ... 20. Mario Cazzola, Luigino Calzetta, Peter J. Barnes et al. Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis. European Respiratory Review 2018 27: 180010; DOI: 10.1183/16000617.0010-2018.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



# V Академічна школа з педіатрії: міжнародний досвід та вітчизняні набуття

15-17 жовтня у м. Львів, у рамках реалізації Національної стратегії Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України щодо безперервного професійного розвитку лікарів, відбулася щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «V Академічна школа з педіатрії». Довгоочікуваний освітній захід пройшов за підтримки МОЗ України, Міністерства охорони здоров'я Федеративної республіки Німеччини, Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика (м. Київ), Асоціації педіатрів м. Києва разом з ГО «Міжнародна академія медичної освіти». У роботі симпозиуму взяли участь педіатри, сімейні лікарі та вузькі спеціалісти з різних куточків України. Протягом трьох днів учасники конференції мали змогу обговорити з провідними вітчизняними та іноземними фахівцями з Німеччини, Польщі, Великої Британії та Данії проблемні питання педіатрії, дитячої та підліткової ревматології, гастроентерології, пульмонології, алергології, отоларингології, дерматології, нефрології, сомнології, офтальмології, гематології, інфектології, генетики. Ідейним натхненником та науковим керівником «V академічної школи з педіатрії» стала голова Асоціації педіатрів м. Києва, заслужений лікар України, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.

З вітальним словом від Міністерства охорони здоров'я Німеччини виступив професор Томас Ерлер, який очолив німецьку делегацію спеціалістів із дитячої ревматології, остеології, імунології, гематології та онкології, дитячої гастроентерології, дитячої пульмонології та муковісцидозу, дитячої дерматології, алергології та екологічної медицини. Основними напрямками наукової діяльності Томаса Ерлера є неонатологія, інтенсивна терапія в педіатрії та медицина сну. На необхідності постійно вдосконалювати свої знання в різних галузях медицини наголосила провідний консультант клініки алергології й імунології Королівського шпиталю Університету Ліверпуля (Велика Британія) професор Алла Наконечна.

Гарного настрою, наснаги, успіхів та задоволення від своєї роботи лікарям та почесним гостям міжнародного українсько-німецького симпозиуму також побажали представники департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, Національної академії наук України, НМАПО імені П.Л. Шупика, Асоціації педіатрів України.

Про патофізіологію синдрому неспокійних ніг (Restless Legs Syndrome, RLS), або хворобу Вілліса – Екбома, діагностичні підходи і терапію у дорослих, особливості проявів у дитячому віці, результати власного наукового дослідження патології у дітей і підлітків розповів доктор медичних наук, професор Томас Ерлер.

– RLS – неврологічне захворювання, пов'язане з розладами сну. Поширеність у світі складає від 1 до 15%, з віком частота захворювання збільшується. До основних симптомів RLS належать неконтрольовані рухи ногами, парестезії, посилення дискомфорту в спокої, особливо ввечері та вночі, що призводить до стійкого порушення сну та низької працездатності

вдень, поліпшення стану під час фізичного навантаження. Виділяють хронічний персистентний синдром неспокійних ніг (поява симптомів із частотою мінімум 2 рази на тиждень за минулий рік) та переривчастий (менше ніж 2 рази на тиждень, принаймні 5 епізодів за минулий рік). Наразі виявлені одонуклеотидні поліморфізми SNP у шести різних генах, які асоціюються з підвищеним ризиком цього захворювання: MEIS1, BTBD, MAP2K5, PTPRD, SKOR1, TOX3. У пацієнтів із RLS центральний



синтез допаміну збільшується, а експресія переносника допаміну в пресинаптичну мембрану зменшується. У патогенезі захворювання також розглядаються периферичні гіпоксичні механізми (Salminen A.V., 2014). Міжнародна дослідницька група з вивчення RLS виділила 5 основних критеріїв, які дозволяють встановити діагноз:

- неконтрольоване бажання рухати ногами (можливо, також руками) у довільному режимі, дискомфорт у кінцівках;



- поява або посилення скарг у стані спокою, в основному в нерухомому та/або лежачому положенні, при будь-якій формі іммобілізації (тривалий авіапереліт, гіпсова пов'язка, під час діалізу). Що цікаво, під час діяльності, яка вимагає суворого дотримання сидячого положення, бажання рухатися сприймається як менш стресове;
- поліпшення стану пацієнта або відсутність скарг під час руху (вставання з місця, ходіння навколо), після масажу, холодного душу, скрабування шиткою, розтирання;

- посилення скарг ввечері або вночі. Циркадний компонент має значення для диференційної діагностики поліневропатії або акатизії, викликані медикаментозними препаратами;
- ці характеристики не є проявами іншого захворювання/стану або особливостями поведінки.

Є також додаткові діагностичні критерії: відповідь на дофамінергічну терапію, позитивний сімейний анамнез, відсутність сонливості вдень, при проведенні полісомнографії виявляються періодичні рухи ногами, затримка засинання, збільшення Arousal-індексу, зниження глибини та загальної тривалості сну.

Клінічні симптоми RLS у дитинстві значно відрізняються від клініки в дорослому віці. Лише у 52% дітей були симптоми, схожі з тими, що виникають у дорослих. Частина пацієнтів описує відчуття мураш на ногах, розтягнення або поштовхів. Усі діти протягом дня почували себе втомленими та сонними, а також повідомляли про потребу рухатися. У 61% було безсоння, у 81% полісомнографія виявила аномальний періодичний індекс руху кінцівок (A. Weerd et al., 2013).

До супутніх захворювань в асоціації з ідіопатичним RLS у дитячому та підлітковому віці належать: депресивні розлади, тривожність та панічні атаки; хвороби, що супроводжуються порушенням дихання уві сні (синдром обструктивного або центрального апное, синдроми гіпервентиляції); синдром Туретта; захворювання спинного мозку; наслідки терапії при злоякісних новоутвореннях; епілепсія; синдром дефіциту уваги та гіперактивності. Лікування RLS у дорослих включає симптоматичну медикаментозну терапію допамінергічними препаратами, антиконвульсантами, бензодіазепінами, опіоїдами. Вибір лікарських засобів залежить від тяжкості захворювання по шкалі IRLS: 1-10 – низька, 11-20 – середня, 21-30 – сильна, 31-40 – дуже сильна. У дітей з ідіопатичним RLS застосовується немедикаментозна (масаж, контрастний душ, методи релаксації, оптимізація гігієни сну) та медикаментозна (мелатонін для поліпшення циклу сон/активність, препарати магнію, заліза, кальцію, гомеопатичні або натуральні засоби для покращення засинання) лікування. Підхід до терапії RLS у дітей завжди має бути індивідуальним, вибір препаратів залежить від ступеню вираженості скарг (не від результатів полісомнографії). При легкому перебігу хвороби можна вживати неспецифічних заходів, у тяжких випадках призначають стандартну дозу леводопи.

Про клініко-психологічні аспекти функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) у малюків доповіли завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова, завідувач кафедри психосоматики та психологічної реабілітації факультету психології Національного педагогічного університету імені М. Драгоманова, доктор психологічних наук, професор Галина Петрівна Мозгова, завідувач кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Ольга Степанівна Яблонь.

– Згідно з IV Римськими критеріями (2016) ФГІР є порушенням цереброінтестинальної взаємодії. Класифікація ФГІР заснована на клінічних симптомах, пов'язаних між собою в будь-яких комбінаціях: порушення моторики, вісцеральна гіперчутливість, дисфункція мукозального імунітету, зміна мікробіому кишечнику, розлади обробки (процесингу) інформації на рівні центральної нервової системи (Drossman D.A. et al., 2016). Формування





такої невідповідності може розвинути в дорослих, дітей та підлітків (від 4 до 18 років) та малюків. Функціональні гастроінтестинальні розлади в новонароджених (G) і дітей до 4 років зустрічаються у вигляді:

- G1 – регургітація в малюків;
- G2 – синдром рум'яніц в малюків;
- G3 – синдром циклічного блювання;
- G4 – кольки в малюків;
- G5 – функціональна діарея;
- G6 – дисхезія в малюків (болюча/утруднена дефекація);
- G7 – функціональний запор.

Поширеність ФГП у новонароджених та дітей раннього віку становить 27,1-38% і є доволі частою причиною звернення до педіатра. Незрозумілі симптоми в маленьких дітей викликають у батьків занепокоєння, тому лікарі мають брати до уваги не тільки клінічні прояви, але й спостереження батьків.

Порушення в церебро-інтестинальній взаємодії викликають генетичні фактори, анатомо-фізіологічні особливості дитини (незрілість центральної та ентеральної нервових систем, травного тракту та його ферментативних систем), особливості формування кишечного мікробіому, становлення ритму сну та активності. Також на це впливають соціально-психологічні чинники, особливості харчування тощо. Доведено, що від стресу в дитини з нормальним фізіологічним стереотипом функціонування організму він може трансформуватися в патологічний.

З точки зору психології стрес – це не стільки шкода від перенапруження організму, скільки найважливіший процес адаптації, мобілізації та тренування захисних механізмів тіла та психіки, запорука нашого еволюціонування. Стрес є неспецифічною системною генетично детермінованою реакцією організму на будь-які впливи ззовні. Розрізняють гострий та хронічний стрес. Різновидами гострого стресу є ситуація конфлікту (умови суперечливих вимог), фрустрація (блокування реалізації актуальної проблеми), криза («епоха змін», коли виникає необхідність різкої зміни стереотипів діяльності). При хронічному стресі людина стикається з помірними чи навіть слабкими впливами на психіку, але вони постійно повторюються та діють тривало, що є підґрунтям формування різноманітної функціональної патології. Центральною концепцією стресу є порушення внутрішнього балансу організму (гомеостазу). Найважливішу роль у регулюванні гомеостазу та прагненні до виходу зі стресового стану відіграє центральна і вегетативна нервова система (ВНС). За допомогою симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС у сукупності з ендокринними механізмами відбуваються фізіологічні реакції, спрямовані на порятунок організму та його адаптацію до змінених умов існування. Головний результат активації стрес-системи – це викид стрес-гормонів, які запускають цілу низку патофізіологічних механізмів: гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового відділу – адренкортикотропний гормон (АКТГ) та кортизон, зниження

синтезу мозкового нейротрофічного фактору, зміну метаболізму фосфоліпідів та субстанції Р, зміну чутливості глутаматних NMDA- та AMPA-рецепторів із посиленням цитотоксичної дії на нейрони глутамату, порушення взаємодії глутаматергічних та моноамінергічних систем, порушення кальцієвого гомеостазу, інгібіцію транспорту глюкози та надмірну продукцію вільних радикалів.

Таким чином, головний мозок – основний інструмент регуляції гомеостазу, окремі його ділянки відповідають за той чи інший вид діяльності у стресовій ситуації. Інтенсивність стрес-реакції залежить від особливостей стрес-фактора, його значущості, функціонального стану людини до впливу фізіологічного, фізичного або психологічного чинника. Під час стресу відбувається активація захисних механізмів з одночасним пригніченням функцій, не пов'язаних із виживанням: ріст, травлення, репродуктивні функції.

Отже, в умовах виникнення реакції на стрес будь-який подразник отримує подвійну інтерпретацію – об'єктивну (у корі великих півкуль) та суб'єктивну (у лімбічній системі). У випадку, коли почуття суб'єктивно оцінюється як загрозливе, тобто має негативне афективне забарвлення (страх, тривога, гнів), воно набуває ролі триггеру, автоматично запускаючи



послідовність відповідних фізіологічних реакцій, і змінює нормальний стереотип функціонування організму на патологічний, що є основою формування ФГП у дітей. Американські психологи вважають, що «життя починається не з народження, а з зачаття» і те, що дитина відчуває за періоду зачаття, буде істотно впливати на її фізичний та психологічний розвиток. При стресі у вагітної жінки такі ж стресові зміни будуть відбуватися і в дитини з формуванням антенатальної пам'яті. Відповідно тривалий вплив стресового чинника може стати причиною розвитку ФГП, наприклад кольок у новонароджених та малюків ще до народження. Надзвичайно важлива задача сімейного лікаря та педіатра з'ясувати умови, за яких виникла проблема зі здоров'ям пацієнта, оскільки все починається зі способу життя (модифікація стереотипів поведінки, харчування,



відпочинку, сну, відносин із найближчим оточенням).

Причинами появи кольок у малюків є також обтяжений акушерський анамнез, емоційна лабільність жінки та емоційні негативні стосунки в родині, погіршеність у харчуванні, порушення техніки годування, неправильне розведення молочних сумішей, порушення травлення в матері, що годує дитину грудним молоком.

Одним з аспектів ефективного лікування є підтримка лікарем гармонійних стосунків немовляти та сім'ї, психологічна підтримка батьків, яка допоможе впоратися із симптомами функціональних

діагностики дитячого псоріазу, atopічного дерматиту (Б. Радке); класифікації розладів сну в дітей та показання до проведення полісомнографії (проф. Т. Ерлер); сучасні підходи до корекції нутритивної недостатності в дітей із хронічною діареєю, алергічними ентероколітами (проф. О. Шадрін); новітні рекомендації ведення та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в дітей (проф. Т. Крючко); питання патогенетичної терапії респіраторних алергозів, гострих та хронічних захворювань органів дихання (акад. В. Майданик, проф. О. Охотнікова, Л. Беш, Г. Бекетова, Е. Супрун); аспекти інфекційної та паразитарної патології (проф. Н. Банадига, проф. К. Бодня, доц. Л. Палатна, Л. Гречанська, Г. Потьомкіна).

Надзвичайно цікавим підходом до вирішення спірних моментів у лікуванні багатьох захворювань та зменшення «одновимірності» медичної оцінки хвороби є оцінювання проблеми лікарями різних спеціальностей. На симпозиумі були розглянуті такі актуальні питання: сучасні виклики антибіотикотерапії з точки зору педіатра, клінічного фармаколога та дитячого імунолога (проф. О. Абатуров, Г. Бекетова, Г. Зайченко), клініко-психологічні аспекти функціональних гастроінтестинальних розладів у малюків із позиції неонатолога, педіатра, психолога (проф. Г. Бекетова, Г. Мозгова і О. Яблонь), власний досвід застосування лантібіотиків у педіатрії (проф. О. Абатуров, Т. Крючко), диференційна діагностика риносинуситів (проф. Л. Беш, доц. Н. Молочек і Ф. Юрочко), синдром «червоного ока» (доц. І. Деряпа, Л. Палатна).

Великою популярністю в учасників конференції користувалася «Школа практичної майстерності лікаря» – майстер-класи з відпрацюванням практичних навичок з безпечного видалення кліщів у дитини (доц. Н. Алексеєнко), алгоритму надання невідкладної допомоги при анафілаксії у дітей (доц. О. Солдатова), навичок небулайзерної терапії (доц. М. Нехаєнко), отоскопії (Ф. Юрочко), діагностики та лікування atopічного дерматиту (доц. Л. Гречанська), клінічного розбору випадку правця (Л. Палатна). Також розглядалися сучасні аспекти діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби в дітей (Н. Завгородня).

За три дні роботи конференції учасники заходу не лише ознайомилися з новими рекомендаціями щодо ведення педіатричних пацієнтів, але й закріпили базові знання з етіології, патогенезу дитячих хвороб, удосконалили необхідні для кожного лікаря практичні навички, розглянули низку клінічних ситуацій із позиції міждисциплінарного підходу. Академічна школа з педіатрії закріпила статус інформаційного інтенсиву для багатьох спеціалістів, метою якого є підвищення кваліфікації лікарів та покращення якості медичної допомоги дітям в Україні.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**





# Вейпинг и состояние здоровья у курильщиков с ХОЗЛ: есть ли взаимосвязь?

Давно известно, что курение табака (традиционных сигарет – ТС) является ведущей причиной преждевременной смерти от рака легких, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) во всем мире. В настоящее время пульмонологи уделяют пристальное внимание ХОЗЛ – патологии, прогрессирующее течение которой приводит к появлению респираторных симптомов, прогрессирующему снижению функциональной активности легких, развитию дыхательной недостаточности, легочного сердца, преждевременному летальному исходу.

Доказано, что воспалительный ответ при ХОЗЛ обусловлен хроническим воздействием токсических веществ и продуктов горения, содержащихся в табачном дыме, а отказ от курения табака является единственным действенным методом, позволяющим улучшить прогноз у больных ХОЗЛ и имеющим убедительную доказательную базу (Hersh C. et al., 2004). Согласно данным Национального центра США по предотвращению хронических болезней и укреплению здоровья (2014), поддержание длительной абстиненции ассоциировано с замедлением ухудшения респираторной функции, нивелированием клинических симптомов дыхательной недостаточности, улучшением состояния здоровья.

## Воздержание от сигарет с помощью вейпинга

Несмотря на то что снижение негативного бремени курения ТС является приоритетом при ведении курящих больных ХОЗЛ, попытки отказаться от этой вредной привычки часто оказываются неудачными. В то же время стандартная программа по прекращению курения, предполагающая назначение никотинзаместительной терапии, бупропиона, варениклина, не всегда позволяет воздерживаться от курения ТС на протяжении длительного времени (Tashkin D. et al., 2015). Именно поэтому подавляющее большинство курильщиков считает прекращение курения либо невозможным, либо чрезвычайно сложным процессом, требующим длительных временных и экономических затрат. Многие исследователи полагают, что уменьшить вредное воздействие табака (ВВТ) можно посредством применения современных средств доставки никотина без горения – электронных сигарет (ЭС). Вейпинг, как полагают, может стать логичным компромиссом, способным улучшить состояние здоровья у курильщиков с ХОЗЛ. Противники курения

ТС подчеркивают, что никотин является сильнейшим психостимулятором, а большинство заболеваний / летальных случаев среди курильщиков обусловлено не пагубным воздействием никотина, а продуктами горения. Последователи вейпинга указывают, что использование ЭС кардинально отличается от ТС именно отсутствием токсического влияния потенциально вредных компонентов, образующихся во время горения.

По сравнению с обычными сигаретами ЭС, специально разрабатывавшиеся как потенциальный способ уменьшения ВВТ, достаточно быстро завоевывали популярность во всем мире благодаря своей эффективности в снижении потребления табака, экономической доступности и большей безопасности (Farsalinos K. et al., 2014). Одним из объяснений популярности ЭС у курильщиков является возможность сохранения «чувства курения» без использования ТС. Другими преимуществами вейпинга, по мнению J. Margham и соавт. (2016), считаются отсутствие табака, специфического табачного дыма и вкуса, необходимости поддержания процесса горения для функционирования ЭС. Хотя вейпинг не ассоциирован с полным отсутствием риска неблагоприятных последствий, как правило, уровень содержания химических веществ в аэрозоле, создаваемом ЭС, в десятки

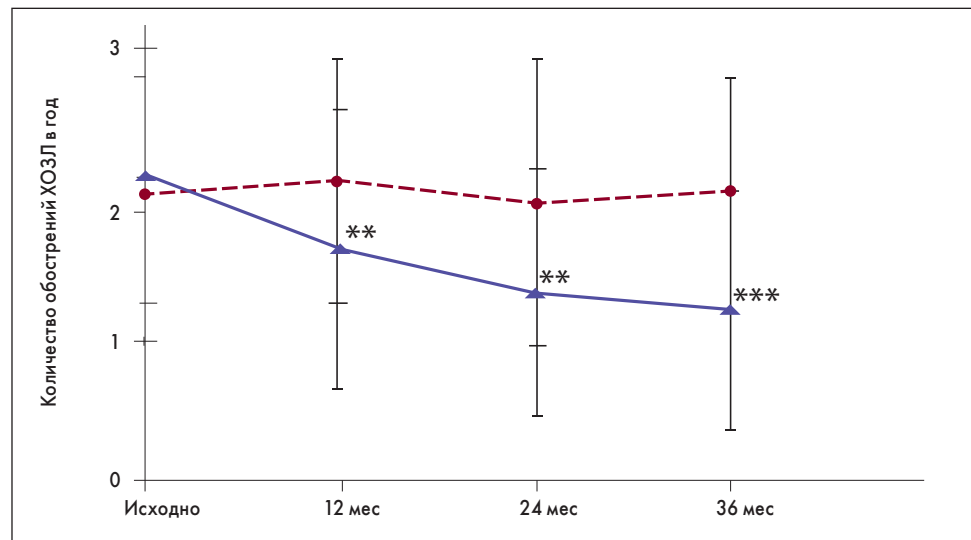


Рис. 1. Влияние вейпинга на частоту обострений ХОЗЛ (Polosa R. et al., 2018)

Примечание: \*\*, \*\*\* межгрупповые различия достоверны.

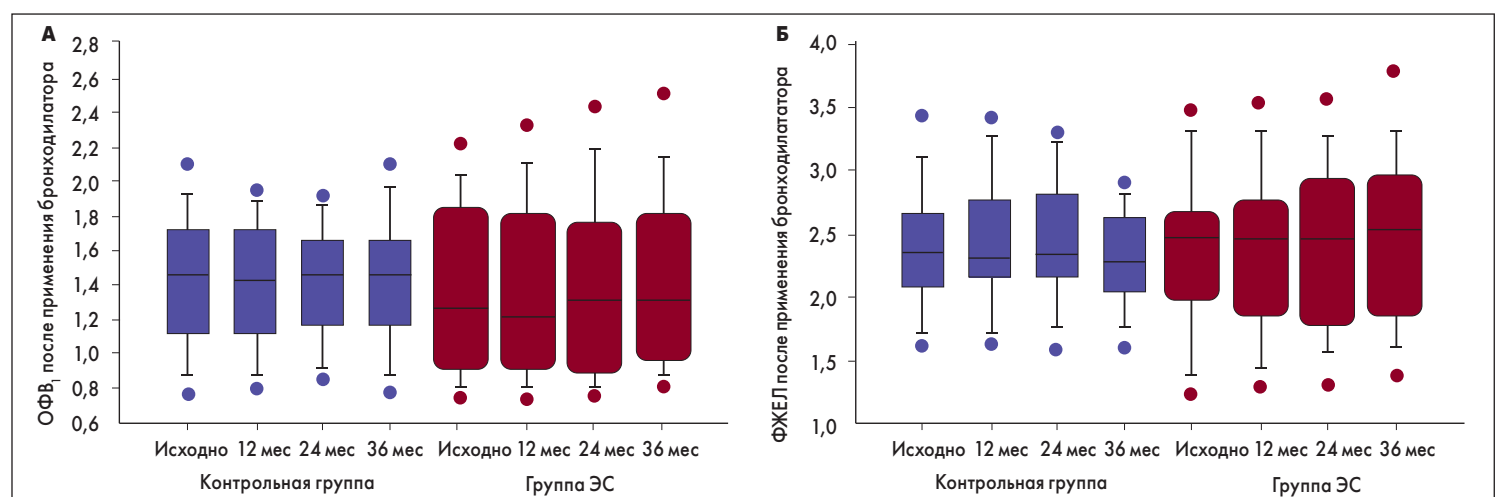


Рис. 2. Изменения ОФВ<sub>1</sub> (А) и ФЖЕЛ (Б) в динамике наблюдения (Polosa R. et al., 2018)

Таблица 1. Динамика исследуемых параметров на протяжении 36-месячного наблюдения в основной и контрольной группах

Исследуемый показатель	Исходно	Спустя 12 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Спустя 24 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Спустя 36 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Объединенное межгрупповое значение p по сравнению с исходными данными
Количество сигарет/сут**	20,8±4,6	20,4±3,7	0,776	20,1±5,0	0,657	19,5±3,8	0,330	<0,001
Значения САТ-теста*	20 (17,3-24,8)	20 (20-24,8)	0,162	20 (15,3-24)	0,512	20 (18-23,5)	0,662	0,019
Количество обострений ХОЗЛ**	2,1±1,1	2,2±0,9	0,740	2,1±1,1	0,825	2,1±0,9	1,000	0,004
Проба с 6МХ (м)*	284,5 (217,5-365)	270 (211-392)	0,087	277,5 (235-401,5)	0,133	277 (220,5-425)	0,087	0,001
Основная группа: вейперы, больные ХОЗЛ (n=22)								
Количество сигарет/сут**	21,9±4,5	21,9±4,5	2±2,2	<0,001	1,6±2	<0,001	1,5±2,4	<0,001
Значения САТ-теста*	21,0 (17,3-25,0)	21,0 (17,3-25,0)	17,5 (16-20)	<0,001	18 (15-20)	<0,001	15,5 (12,5-23,5)	0,007
Частота обострений ХОЗЛ**	2,3±0,9	1,7±1	0,002	1,4±0,9	0,002	1,3±0,9	<0,001	
Проба с 6МХ (м)*	289,5 (186,5-344,8)	310 (218,3-371,8)	0,004	333 (230,3-374,8)	0,004	359,5 (251-399,8)	0,003	

Примечание: \* медиана (межквартильный размах); \*\* средние значения ± стандартное отклонение.

Таблица 2. Динамика исследуемых параметров на протяжении 36-месячного наблюдения у участников, пользовавшихся только ЭС, и двойных пользователей

Исследуемый показатель	Исходно	Спустя 12 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Спустя 24 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Спустя 36 мес	Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем	Объединенное межгрупповое значение p по сравнению с исходными данными
Количество сигарет/сут**	23,9±4,9	4±1,2	<0,001	3,6±1,3	<0,001	3,8±1,1	<0,001	<0,001
Значения САТ-теста*	24 (21-27)	20 (18-22)	<0,001	19 (16-22)	0,005	20 (14-25)	0,022	0,019
Количество обострений ХОЗЛ**	2,7±0,9	2,3±0,8	0,104	1,5±0,9	0,002	1,2±0,8	0,001	0,004
Вейперы	n=13	n=11	-	n=12	-	n=13	-	
Количество сигарет/сут**	20,5±3,8	-	-	-	-	-	-	
Результаты САТ-теста*	18 (17-24)	16 (15-18)	0,002	16 (15-19)	0,004	14 (12-20)	0,018	
Частота обострений ХОЗЛ**	2,0±0,9	1,2±1	0,012	1,3±1	0,021	1,3±1	0,044	

Примечание: \* медиана (межквартильный размах); \*\* средние значения ± стандартное отклонение.



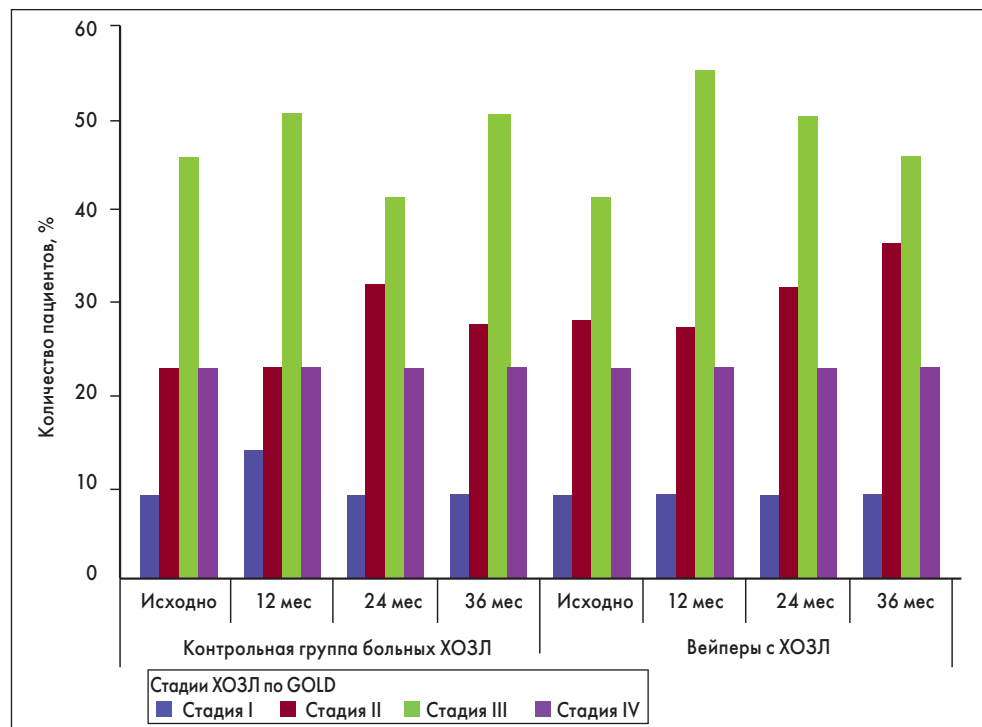


Рис. 3. Изменения степени тяжести ХОЗЛ по классификации GOLD в динамике наблюдения (Polosa R. et al., 2018)

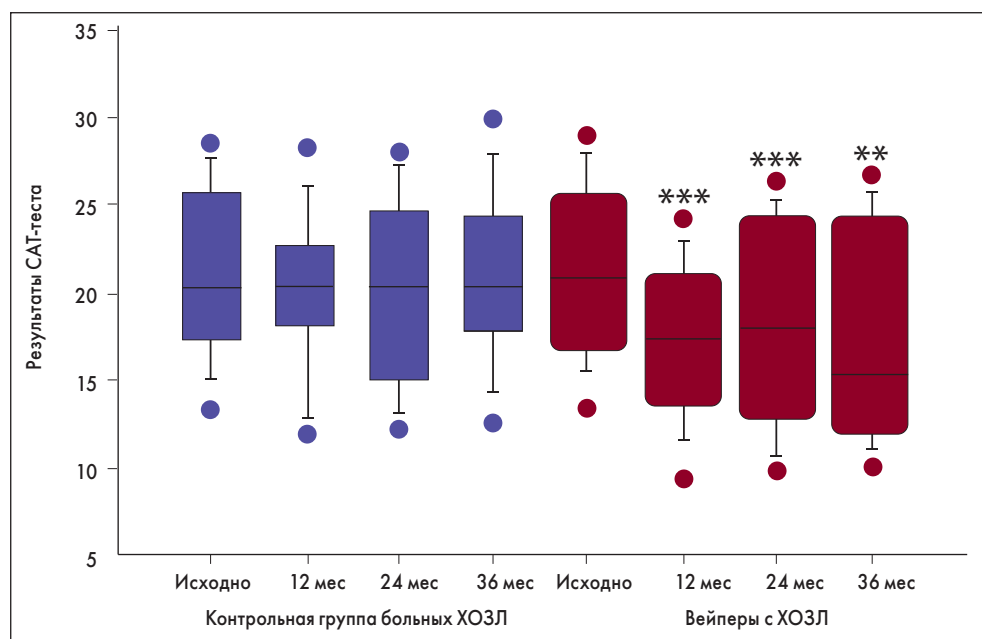


Рис. 4. Изменение результатов САТ-теста в динамике наблюдения (Polosa R. et al., 2018)

Примечание: \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

и даже сотни раз ниже такового в дыме ТС. Поэтому многие ученые и курильщики полагают, что сокращение использования горящих ТС за счет применения ЭС может способствовать значимому улучшению состояния здоровья людей с никотиновой зависимостью.

Данный постулат подтверждается результатами некоторых исследований: согласно итогам американского национального обследования, больные ХОЗЛ, пользовавшиеся ЭС, чаще отказывались от курения, чем приверженцы ТС (Kruse G. et al., 2017), подтверждая тем самым, что ЭС могут предотвратить рецидив табакокурения. В еще одной работе K. Farsalinos и соавт. (2014) отмечается, что курильщики с ХОЗЛ, отказавшиеся от курения / сократившие количество ТС благодаря переходу на вейпинг, смогли значительно улучшить состояние своего здоровья. Согласно данным этого широкомасштабного перекрестного исследования ( $n=1190$ ), 75,7% парильщиков с ХОЗЛ констатировали уменьшение интенсивности проявлений заболевания, усиление патологической симптоматики отметили только 0,8% обследованных.

#### Вейпинг при ХОЗЛ: доказательные данные

Особый интерес представляет ретроспективное исследование, проведенное под руководством R. Polosa (2016), в ходе которого анализировалось влияние активного двухлетнего вейпинга на состояние здоровья у курильщиков, больных ХОЗЛ. Авторы зафиксировали достоверное уменьшение частоты ежегодных обострений ХОЗЛ и улучшение общего состояния здоровья (оцененного при помощи COPD Assessment Tool – САТ-тест), уровня физической активности (измеренной посредством пробы с 6-минутной ходьбой – 6МХ) у парильщиков ЭС по сравнению с курильщиками ТС. Однако ученые решили продлить длительность наблюдения за сформированной когортой

больных еще на 1 год. Относительно недавно они представили результаты уже 3-летнего наблюдения за больными ХОЗЛ, пользовавшимися ЭС или ТС (Polosa R. et al., 2018).

Согласно протоколу исследования, основную группу составили вейперы, больные ХОЗЛ, контрольную – пациенты с ХОЗЛ, пользовавшиеся ТС. ХОЗЛ диагностировали согласно критериям Глобальной инициативы по ХОЗЛ (GOLD); в данной работе за состоянием пациентов наблюдали на протяжении 12 мес, таким образом, суммарная длительность динамического наблюдения составила 36 мес.

Состояние участников оценивали несколько раз: перед включением в исследование, спустя  $12 \pm 1,5$  мес (первый контрольный визит; КВ),  $24 \pm 2,5$  мес (второй КВ) и  $36 \pm 1,2$  мес (третий КВ). В ходе каждого осмотра определяли выраженность респираторной симптоматики, статус курения и количество используемых ТС в течение суток, частоту обострений ХОЗЛ на протяжении предыдущих 12 мес, функцию легких после применения бронходилататора (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub>), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub>, а также значения САТ-теста и результаты пробы с 6МХ. Анализ перечисленных показателей проводили на протяжении  $36 \pm 3$  мес. Динамику суточного потребления табака оценивали при помощи биохимического метода (определяли концентрацию оксида углерода в выдыхаемом воздухе), дополнительно регистрировали частоту использования ЭС.

Степень тяжести обострения ХОЗЛ определяли, учитывая необходимость назначения антибиотиков и/или пероральных кортикостероидов при оказании медицинской помощи специалистами первичного звена, потребность в обращении в отделение неотложной помощи / госпитализации. В последних двух

случаях допускалось проведение небулайзерной терапии для нивелирования симптомов заболевания. Полный отказ от курения констатировали на основании самостоятельных сообщений пациентов о прекращении использования любой табачной продукции (ни одной затяжки) с момента предыдущего контрольного визита. Данное утверждение участников исследования подтверждали, определяя концентрацию СО ( $\leq 7$  мкмоль) в выдыхаемом воздухе в ходе третьего КВ. Вейперов, страдавших ХОЗЛ и соответствовавших указанному критерию, считали успешно отказавшимися от курения табака. Участников, пользовавшихся ЭС и ТС, классифицировали как двойных пользователей; спустя 36 мес исследование по протоколу завершили 44 пациента (37 мужчин, 7 женщин).

#### Использование табачной продукции и ЭС

Исследователи установили, что вейперы с ХОЗЛ смогли значительно сократить количество используемых ТС с  $21,9 \pm 4,5$  до  $2 \pm 2,2$  шт./сут на первом КВ, затем – до  $1,6 \pm 2$  и  $1,5 \pm 2,4$  шт./сут на втором и третьем КВ соответственно (во всех случаях  $p < 0,001$ ). В контрольной группе подобные изменения не зафиксированы. На третьем КВ полностью отказаться от курения смогли 59,1% вейперов, исключительно/преимущественно пользовавшихся ЭС; в когорте двойных пользователей этот показатель составил 40,9% (табл. 1, 2). Двойным пользователям удалось значительно сократить потребление ТС с первоначального  $23,9 \pm 4,9$  шт./сут до  $4 \pm 1,2$ ;  $3,6 \pm 1,3$  и  $3,8 \pm 1,1$  шт./сут на первом, втором и третьем КВ соответственно (во всех случаях  $p < 0,001$ ). Интересно, что участники, пользовавшиеся как ЭС, так и ТС, на всех трех КВ смогли снизить суточное потребление ТС на 75% по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,001$ ).

#### Обострения ХОЗЛ

В группе вейперов, страдавших ХОЗЛ, зафиксировано достоверное уменьшение количества обострений ХОЗЛ; при этом среднее число обострений снизилось с исходных  $2,3 \pm 0,9$  случая/год до  $1,7 \pm 1$  на первом КВ ( $p = 0,002$ ),  $1,4 \pm 0,9$  ( $p = 0,002$ ) и  $1,3 \pm 0,9$  случая/год на втором и третьем КВ соответственно. В контрольной группе подобной положительной динамики не отмечали. Спустя 36 мес исследователи констатировали достоверные межгрупповые различия в уменьшении обострений ХОЗЛ (рис. 1). Подобное сокращение частоты обострений ХОЗЛ наблюдалось у двойных пользователей: исходная частота обострений с  $2,7 \pm 0,9$  случая/год уменьшилась до  $1,5 \pm 0,9$  ( $p = 0,002$ ) и  $1,2 \pm 0,8$  случая/год ( $p = 0,001$ ) на втором и третьем КВ соответственно.

#### Оценка функции легких и стадия ХОЗЛ

Исследователи не отмечали достоверных изменений каких-либо спирометрических показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ) после применения бронходилататоров в динамике исследования в обеих группах (рис. 2). Однако на последнем контрольном визите зафиксировано достоверное возрастание ОФВ<sub>1</sub> на 23,3 мл у вейперов по сравнению со снижением данного показателя на 4,7 мл в контрольной группе ( $p = 0,139$ ).

На рисунке 3 отображено изменение тяжести течения ХОЗЛ согласно классификации GOLD в основной и контрольных группах. По истечении 3-летнего периода наблюдения в группе вейперов зарегистрирована тенденция к уменьшению степени тяжести заболевания: у многих парильщиков, исходное состояние которых соответствовало IV стадии ХОЗЛ, по окончании 36 мес наблюдения диагностировали III стадию заболевания. Подобная ситуация отмечена у вейперов с ХОЗЛ III стадии: к концу исследования тяжесть заболевания соответствовала II стадии по GOLD. В контрольной группе подобные изменения отсутствовали.

#### Результаты САТ-теста и пробы с 6МХ

В основной группе у больных, пользовавшихся ЭС, констатировано улучшение значений САТ-теста на протяжении всего исследования (во всех случаях  $p \leq 0,01$ ). Достоверное изменение результатов САТ-теста на 3,5; 3 и 5,5 балла на первом, втором и третьем КВ соответственно сопровождалось положительной динамикой клинического состояния. В контрольной группе подобные изменения отсутствовали. Спустя 36 мес наблюдения межгрупповые различия приобрели характер достоверных ( $p = 0,019$ ; рис. 4). Клинически

значимое снижение результатов САТ-теста также наблюдалось у двойных пользователей.

По окончании динамического наблюдения в группе вейперов отмечалось также достоверное улучшение значений пробы с 6МХ (медиана – 70 м;  $p = 0,003$ ) по сравнению с исходными значениями, тогда как в контрольной группе этот показатель снизился на 7,5 м ( $p = 0,087$ ). На последнем КВ зафиксированы достоверные межгрупповые различия ( $p = 0,001$ ) в значении пробы с 6МХ.

#### Обсуждение

По данным R. Polosa и соавт. (2018), качество жизни вейперов, которые страдали ХОЗЛ и смогли отказаться от курения либо значительно сократить количества потребляемых ТС, значительно возросло, а выраженность симптомов заболевания существенно уменьшилась. Эти сведения подтверждают первоочередную значимость отказа от курения как ключевой стратегии предотвращения развития и прогрессирования ХОЗЛ.

На протяжении 3-летнего периода наблюдения только 2 (8,3%) пациента-вейпера (пользовавшиеся как ЭС, так и ТС) вернулись к курению табака. Поэтому R. Polosa и коллеги (2018) к достоинству вейпинга относят также профилактику рецидивов курения, благодаря чему можно улучшить состояние здоровья каждого курильщика, так и общества в целом. Авторы предполагают, что низкий уровень рецидивов среди вейперов обусловлен способностью ЭС имитировать использование ТС как на физическом, так и на поведенческом уровне. Данный вывод, учитывая низкую приверженность курильщиков ТС к традиционным программам отказа от курения, является особенно значимым для рассмотрения вейпинга с точки зрения действенной медицинской стратегии по прекращению использования табачной продукции.

В работе R. Polosa и соавт. (2018) также подчеркнут факт отсутствия неблагоприятного влияния вейпинга на функциональную активность легких у больных ХОЗЛ, отказавшихся от ТС / сокративших потребление ТС при помощи ЭС. Не менее важным является вывод о способности ЭС уменьшать частоту обострений ХОЗЛ. Эти данные соответствуют результатам других крупных популяционных исследований, в одном из которых зафиксировано снижение риска ХОЗЛ-обусловленной госпитализации на 43% (Godtfredsen N. et al., 2002), а в другом – уменьшение вероятности обострений ХОЗЛ на 22% у бывших курильщиков по сравнению с лицами, продолжающими курить (Au D. et al., 2009). Ученые предположили, что отказ от курения ТС и переход на использование ЭС сопровождают значимым сокращением количества респираторных инфекционных заболеваний, что и приводит к уменьшению числа обострений ХОЗЛ. Еще одной сильной стороной вейпинга, по мнению R. Polosa и соавт. (2018), является положительная динамика САТ-теста и пробы с 6МХ у вейперов, полностью отказавшихся от ТС / значительно сокративших количество потребляемых ТС, которая свидетельствует о значимом улучшении состояния здоровья и уровня физической активности. Однако небольшой размер исследования ( $n=44$ ) не позволяет рассматривать данные, полученные этими учеными, применительно к общей популяции.

Таким образом, в настоящее время данные доказательной медицины подтверждают способность вейпинга улучшать состояние здоровья курильщиков, больных ХОЗЛ. Активный вейпинг позволяет не только существенно сократить количество выкуриваемых ТС в течение суток, уменьшая тем самым токсическое воздействие табака, но и оказать положительное влияние на общее состояние здоровья вейперов (бывших курильщиков) и течение ХОЗЛ. Имеются серьезные основания рассматривать ЭС как доступную стратегию уменьшения вреда от курения, которая обладает потенциальной способностью улучшать течение ХОЗЛ, уменьшать риск развития заболеваний/осложнений, ассоциированных с курением табака. В ближайшем будущем ожидается проведение широкомасштабных многоцентровых исследований, которые смогут подтвердить или опровергнуть точку зрения итальянских ученых.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Татьяна Можина

Партнерский проект при содействии «Джуэл Лабс Украина»



# Лауреати Нобелівської премії з медицини та фізіології — 2019



У Стокгольмі стартував Нобелівський тиждень. Нобелівську премію з медицини та фізіології присудили групі науковців за відкриття того, як живі клітини реагують на присутність кисню й адаптуються до його рівня. Це допоможе розробити нові способи боротьби з раком та іншими захворюваннями. Нагороду отримають американські вчені – 61-річний Вільям Келін-молодший і 63-річний Грегг Семенца, а також їхній британський колега – 65-річний Пітер Реткліфф. Вільям Келін є професором Гарвардської медичної школи, сер Пітер Реткліфф – Оксфордського університету, а Грегг Семенца – Університету Джонса Гопкінса.

## Рішення експертів

Як зазначають у комітеті, про фундаментальне значення кисню знали давно, але як клітини адаптуються до змін його рівня, залишалося невідомим. І цього річ нарешті було пролито світло на це питання, адже робота розкриває молекулярні механізми, що лежать в основі того, як клітини адаптуються до змін у постачанні киснем.

На думку шведських експертів, відкриття лауреатів допомагає зрозуміти процеси, що відбуваються при фізичному навантаженні, а також при недокрів'ї та інсульті, коли клітини відчувають нестачу кисню.



«Ця нагорода – трьом ученим, які винайшли молекулярний регулятор, що визначає, як наші клітини адаптуються, коли рівень кисню знижується», – сказав професор Рандал Джонсон, член Нобелівської асамблеї.

Вільям Келін-молодший народився 1957 року в Нью-Йорку. Отримав ступінь бакалавра з математики та хімії в Університеті Дьюка. У 1982 році став доктором медицини. Пройшов терапевтичну підготовку в госпіталі Університету Джонса Гопкінса, а також стажування в Інституті раку «Дана-Фарбер». В Інституті раку «Дана-Фарбер» Келін заснував лабораторію (1992), де досліджував спадкові форми раку. Із 1998 року є дослідником Медичного інституту Говарда Г'юза. У 2002 році став професором Гарвардської медичної школи.



Вільям Келін, американський онколог, професор Гарвардської медичної школи

Із 2008 року Келін – заступник директора з фундаментальних наук в Інституті раку «Дана-Фарбер». Його дослідження зосереджені на ролі мутацій у генах-супресорах пухлин у розвитку раку. Основна його робота присвячена ретинобластомі, генам-супресорам пухлини фон Гіппеля – Ліндау і р53.

Келін удостоєний престижної нагороди разом із британцем Пітером Реткліффом і американцем Греггом Семенцою за відкриття механізму чутливості клітин до кисню та їх адаптації до його нестачі. В. Келін зазначив, що в дослідженнях важливу роль відіграє випадок, а результати бувають несподіваними. «Я біолог, який вивчає рак, і лікар, проте перший метод лікування, що запропонувала моя лабораторія, був від анемії. Я завжди стверджую, що в науці буває саме так», – підкреслив він. Дослідник не виключає, що таке

велике відкриття, яке стосується раку, може стати результатом наукових пошуків у суміжній сфері.

«Коли я був молодий, улюбленим дозвіллям мого батька була риболовля. Один із її секретів полягає в тому, щоб знати, де риба, а в цьому велику роль відіграють гіпотези, – вважає Келін. – Думаю, одна річ, щодо якої я мав рацію, полягає в тому, що я зрозумів: хвороба Гіппеля – Ліндау є хорошим місцем для лову».

Як пояснили представники Гарвардського університету, дослідження Келіна спочатку стосувалися зазначеної хвороби.

Грегг Семенца народився 1956 року в Нью-Йорку. Захоплення наукою з'явилося у хлопчика завдяки шкільному вчителю біології, а народження у друга його сім'ї дитини із синдромом Дауна спонукало до вивчення педіатричної генетики. У 1978 році він успішно закінчив Гарвардський університет.



Грегг Семенца, американський педіатр, генетик, професор Університету Джонса Гопкінса, першовідкривач білка HIF-1α

У 1984 році Семенца отримав ступінь доктора медицини й доктора філософії у Пенсильванському університеті. Потім займався педіатрією, зокрема, пройшов інтернатуру в медичному центрі Університету Дьюка. Із 1986 року був постдоком із медичної генетики в Університеті Джонса Гопкінса, а з 1990 – перебуває у його штаті.

Грегг Семенца обіймає професорські посади у школі медицини

## Про лауреатів

Університету Джонса Гопкінса. Він є директором – засновником програми із судинної біології Інституту клітинної інженерії цього університету, членом Інституту медичної генетики та Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, а також афілійований в Інституті нанобіотехнологій.

Пітер Реткліфф народився 1954 року в м. Моркам, Велика Британія. Вивчав медицину в коледжі Гонвілл-енд-Кіз, де отримав ступінь бакалавра медицини (1978). Пройшов клінічну підготовку в найстарішій лікарні Лондона, госпіталі Святого Варфоломія. У 1987 році здобув ступінь доктора медицини в Кембриджському університеті.



Пітер Реткліфф, британський молекулярний біолог, директор Оксфордського Target Discovery Institute

Реткліфф працював у London postgraduate hospitals. Пізніше вивчав нефрологію в Оксфорді, а згодом – молекулярну біологію. В Оксфорді заснував (1990) лабораторію біології гіпоксії, яку очолював понад двадцять років. У 1996 році отримав звання професора.

Із 2003 по 2016 рік Пітер Реткліфф був професором Оксфордського університету. Потім обійняв посаду директора оксфордського Target Discovery Institute і там же став членом Інституту Людвіга з дослідження раку. Також був призначений директором із клінічних досліджень Інституту Френсіса Крика.



## Хіт досліджень

Усім тваринам необхідний кисень, щоб на клітинному рівні перетворювати їжу на корисну енергію. Життєва важливість кисню була зрозумілою сторіччями, проте як саме клітини пристосовуються до зміни його рівня, довго залишалося нез'ясованим. Нинішні нобелівські лауреати відкрили, яким чином клітини можуть відчувати й адаптуватися до зміни доступності кисню. Вони визначили молекулярні механізми, що регулюють активність генів у відповідь на коливання концентрації кисню. Їхні дослідження розкрили особливості одного з найважливіших адаптаційних життєвих процесів. Вони заклали основу для нашого розуміння того, як рівень кисню впливає на клітинний метаболізм і фізіологічні функції.

Так, ключовою фізіологічною відповіддю на нестачу кисню є підвищення рівня гормону еритропоєтину, що призводить до підвищеного вироблення червоних кров'яних тілець, які переносять кисень (еритропоєз). Важливість гормонального контролю еритропоєзу встановлено ще на початку XX сторіччя, але як саме цей процес контролювався киснем, було невідомо.

Грегг Семенца вивчав відповідальний за вироблення еритропоєтину ген (*EPO*-ген) і те, як саме цей процес регулюється зміною рівня кисню. Використовуючи генетично модифікованих мишей, він виявив особливі сегменти ДНК, розташовані поруч з *EPO*-геном, які відповідають за реакцію організму на гіпоксію. Його колега, сер Пітер Реткліфф, також вивчав кисневозалежну регуляцію *EPO*-гена. Їхні дослідницькі групи встановили, що механізм сприйняття кисню присутній практично в усіх тканинах, а не лише у клітинах нирок, де зазвичай безпосередньо виробляється еритропоєтин. Це важливі відкриття, які показують, що механізм є повсюдним і функціональним у багатьох різних типів клітин.

Семенца пішов далі: він хотів встановити клітинні компоненти, які беруть участь у цій відповіді. У культивованих клітинах печінки дослідник виявив білковий комплекс, який зв'язується



з ідентифікованим сегментом ДНК кисневозалежним чином. Він назвав цей комплекс фактором, індукованим гіпоксією (HIF). У цьому випадку під фактором розуміються особливі види білків, які контролюють перенесення генетичної інформації, а конкретно – фактори, робота яких безпосередньо залежить від рівня кисню. Розпочалася інтенсивна робота з виділення комплексу HIF, і 1995 року Семенца зміг опублікувати деякі свої ключові результати, наприклад щодо виявлення генів, що кодують HIF. Як виявилось, HIF складається з двох різних ДНК-зв'язуючих білків, так званих факторів транскрипції, які отримали назви HIF-1 $\alpha$  і ARNT. Тепер учені могли провадити подальші дослідження, щоб зрозуміти, які додаткові компоненти залучені у процес і як працює весь механізм.

Механізм, за допомогою якого клітини реагують на концентрацію кисню, відіграє певну роль у розвитку різних захворювань людини. Наприклад, пацієнти з нирковою недостатністю страждають від анемії, оскільки нирки не справляються з виробленням еритропоєтину. Багато пухлин, навпаки, виробляють надмірну кількість білків, які пов'язані з гіпоксією, а не стимулюють ріст судин. Детальне розуміння сигнального каскаду, що лежить в основі цих процесів, може допомогти в розробленні лікарських засобів для посилення або пригнічення відповіді на гіпоксію в клітинах.

Як відбувається робота факторів, індукованих гіпоксією? Якщо рівень кисню

високий, у клітинах міститься дуже невелика кількість HIF-1 $\alpha$ . Проте якщо він низький – вміст HIF-1 $\alpha$  починає підвищуватися так, що він може зв'язуватися і таким чином регулювати *EPO*-ген, а також інші гени з HIF-зв'язуючими сегментами ДНК. Дослідницькі групи показали, що HIF-1 $\alpha$ , який зазвичай розпадається швидко, в умовах гіпоксії захищений від розпаду. За нормального рівня кисню білковий комплекс (протеасома) руйнує HIF-1 $\alpha$ . За нормальних умов до білка HIF-1 $\alpha$  приєднується маленький пептид убіквітин, а він, своєю чергою, слугує мішенню для протеасоми, яка доводить процес розпаду до кінця. Однак як саме убіквітин приєднується до HIF-1 $\alpha$  залежно від рівня кисню, залишалося для дослідників незрозумілим.

Відповідь виявили несподівано. У той самий час, коли Семенца і Реткліфф вивчали регуляцію *EPO*-гена, онколог Вільям Келін-молодший займався дослідженням спадкового синдрому – хвороби Гіппеля – Ліндау (хвороби *VHL*). Цей синдром значно підвищує ризик розвитку деяких видів раку в сім'ях зі спадковими мутаціями *VHL*-гена. Келін встановив, що *VHL*-ген кодує білок, який запобігає виникненню раку. Вчений також довів, що пухлинні клітини, які позбавлені функціонального *VHL*-гена, демонструють аномально високий рівень генів, регульованих гіпоксією. Утім, коли *VHL*-ген знову вводили в пухлинні клітини, цей рівень нормалізувався. Це було важливою зачіпкою, яка показала, що *VHL* якимось чином бере участь

у контролі реакції клітини на гіпоксію. Додаткові відомості надали кілька дослідницьких груп, які виявили, що *VHL* є частиною того самого означеного комплексу, який маркує білки убіквітином. Іншими словами, «вказує» протеасомі, що саме їй необхідно зруйнувати. Реткліфф із колегами згодом дійшов важливого висновку: *VHL* може фізично взаємодіяти з HIF-1 $\alpha$  і є необхідним для руйнування цього фактора за нормального рівня кисню. Це остаточно довело зв'язок *VHL* із HIF-1 $\alpha$ . У подальших дослідженнях було виявлено, що функція активації гена *HIF-1 $\alpha$*  регулюється кисневозалежним гідроксилюванням.

Отже, нобелівські лауреати з'ясували механізм визначення рівня кисню і показали, як він працює. Завдяки їхнім новаторським дослідженням ми дізналися набагато більше про те, як зміна рівня кисню регулює фундаментальні фізіологічні процеси в організмі. Чутливість до кисню дозволяє клітинам адаптувати свій метаболізм і до зниження його рівня. Це відбувається постійно, наприклад у м'язах під час інтенсивних тренувань. Інші приклади адаптивних процесів, контрольованих чутливістю до кисню, включають утворення нових кровоносних судин і вироблення еритроцитів. Імунна система й чимало інших фізіологічних функцій людського організму також налаштовуються за допомогою механізмів чутливості до рівня кисню. Він, як виявилось, серйозно впливає і на внутрішньоутробний період – з його допомогою контролюється нормальне формування кровоносних судин плода і розвиток плаценти.

## Ключ до регулювання клітинних процесів

Чутливість до рівня кисню є ключовим фактором багатьох захворювань. Так, у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю часто наявна тяжка анемія через зниження вироблення еритропоєтину. Цей гормон, як зазначено вище, виділяється клітинами нирок і необхідний для контролю утворення червоних кров'яних тілець – еритроцитів. Крім того, механізми, регульовані за допомогою кисню, відіграють важливу роль у розвитку злоякісних пухлин. Саме ці механізми дають можливість злоякісним новоутворенням «вироснути» необхідні їм кровоносні судини й змінювати метаболізм для значного розмноження пухлинних клітин. Отже, праці нобелівських лауреатів-2019 розкрили особливості одного з найважливіших адаптаційних життєвих процесів. Дослідники заклали основу для розуміння того, як рівень кисню впливає на клітинний метаболізм і фізіологічні функції. Їхні відкриття також проклали шлях до багатообіцяючих нових стратегій боротьби з анемією, раком і багатьма іншими захворюваннями.

Фармацевтичні компанії, спираючись на ці дані, спрямовуватимуть свої зусилля на виготовлення лікарських засобів, здатних впливати на різні хворобливі стани шляхом активації або блокування механізмів чутливості до кисню.

Минулого року Нобелівську премію з фізіології та медицини отримали вчені-імунологи Джеймс Еллісон і Тасуку Хондзе за відкриття терапії раку шляхом активації імунної відповіді.

Підготувала **Олександра Завидович**

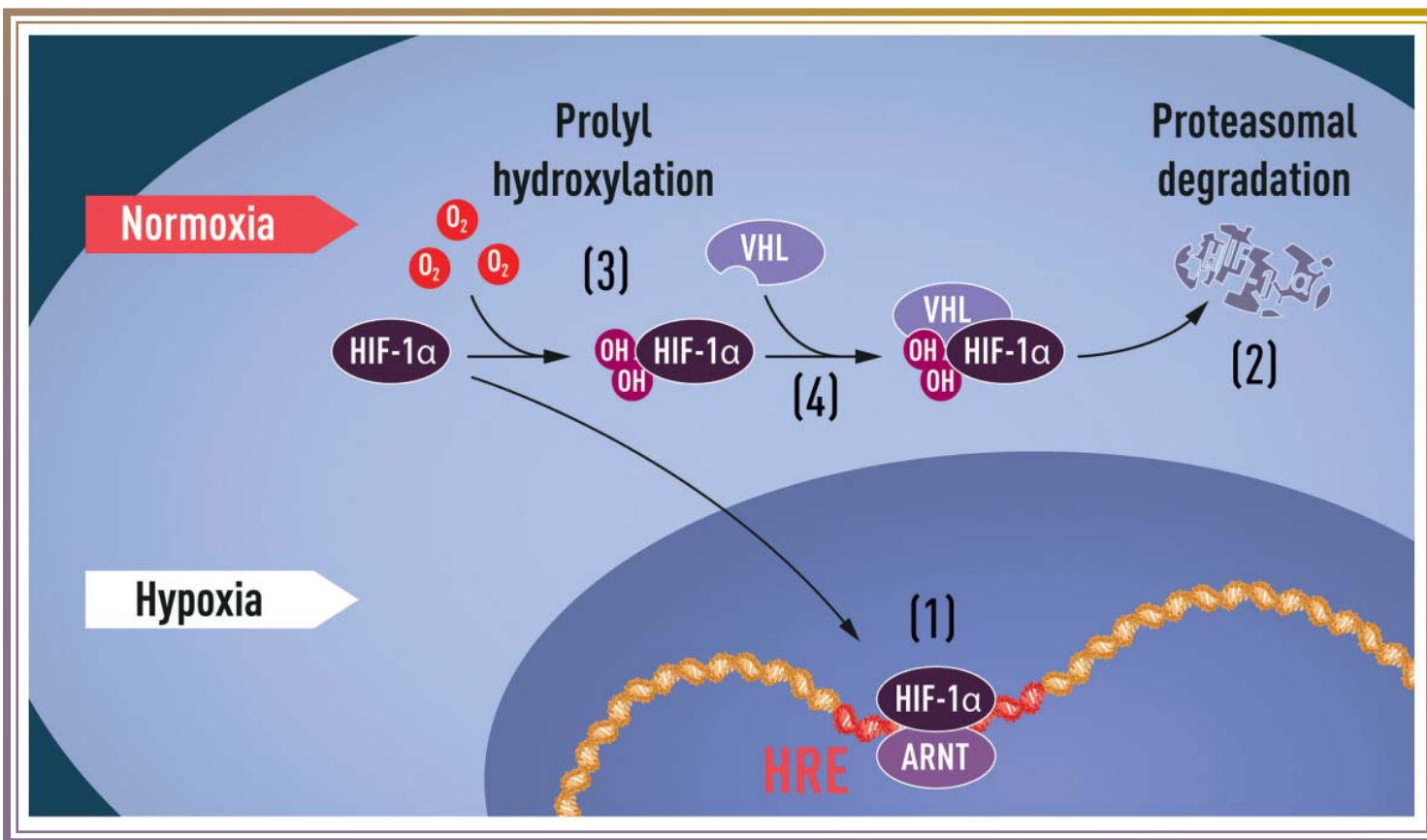


Рис. Дослідження механізму визначення рівня кисню та його впливу на клітинний метаболізм і фізіологічні функції





## НОВОСТИ ВОЗ

**С 18 по 24 ноября** проводилась **Всемирная неделя правильного использования антибиотиков** под лозунгом «Будущее антибиотиков зависит от нас». Целью проведения мероприятия является повышение осведомленности общественности во всем мире о проблеме антибиотикорезистентности (АБР) и пропаганда передового опыта в этой сфере среди общественности, работников здравоохранения и лиц, ответственных за выработку политики, с тем чтобы не допустить дальнейшего развития и распространения устойчивости к антибиотикам (АБ). С момента открытия АБ эти лекарственные средства стали краеугольным камнем современной медицины. Вместе с тем постоянное нерациональное и неправильное использование АБ в практике охраны здоровья человека и животных способствует возникновению и распространению АБР, которая возникает тогда, когда микроорганизмы, например бактерии, становятся устойчивыми к действию лекарственных средств, применяемых для их лечения.

### Охрана здоровья слуха: требования к системам здравоохранения

Потеря слуха является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) умеренной и более тяжелой потерей слуха страдают 466 млн мировой популяции, а при сохранении нынешних демографических тенденций к 2050 г. число таких людей может удвоиться. О масштабах проблемы свидетельствует тот факт, что одно лишь воздействие громких звуков подвергает риску потери слуха свыше 1 млрд молодых людей. Во всем мире потеря слуха занимает 5-е место среди ведущих причин инвалидности, в основном из-за негативного воздействия глухоты на межличностные отношения, когнитивную деятельность, образование, трудоустройство и участие в жизни общества. Кроме того, неоказание помощи при потере слуха оборачивается гигантским финансовым бременем и ежегодно обходится более чем в 750 млрд долларов США.

Воздействие многих факторов, вызывающих потерю слуха, можно предупреждать в рамках профилактических мер по охране здоровья населения. Важно обеспечить раннее выявление проблем и оказание помощи уже пострадавшим лицам. К числу доступных технологий, позволяющих повсеместно решать проблему потери слуха, относятся слуховые аппараты, кохлеарные имплантаты, использование жестовых языков и ассистивных технологий. Принятая в 2017 г. резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения «Предупреждение глухоты и потери слуха» содержит призыв к государствам активизировать действия в этой области. Благодаря принятию резолюции несколько государств укрепили свою службу охраны здоровья слуха; другие страны приступают к разработке стратегий общественного здравоохранения в отношении потери слуха. При этом, однако, нерешенными остаются такие вопросы, как недостаток квалифицированных кадров, дефицит финансовых ресурсов и низкая информированность общества.

Эти проблемы могут быть решены путем интеграции профилактики и лечения болезней органов слуха в работу систем здравоохранения в рамках усилий по достижению всеобщего охвата услугами здравоохранения (ВОУЗ). В 2015 г., после принятия Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций Целей в области устойчивого развития, ВОЗ и ее государства-члены обязались обеспечить ВОУЗ к 2030 г. Постановка указанной цели свидетельствует о важности укрепления как систем первичной медико-санитарной помощи, так и систем здравоохранения в целом, а это основные подходы, позволяющие добиться предоставления комплексной помощи, ориентированной на нужды людей и не создающей финансовых трудностей. Интеграция задач по профилактике и лечению болезней органов слуха в эти направления развития общественного здравоохранения – ключевое условие обеспечения стабильного и справедливого доступа к услугам для каждого человека. ВОЗ разработала научно обоснованные рекомендации по снижению риска потери слуха, а также инструменты, которые помогут государственным органам планировать и внедрять услуги по профилактике и лечению болезней органов слуха.

Данный тематический выпуск призван привлечь дополнительное внимание к этой теме, продемонстрировав последствия неоказания помощи лицам с потерей слуха и проявления неравенства в доступе к услугам по профилактике и лечению болезней органов слуха. В нем также предлагаются возможные механизмы интеграции профилактики и лечения болезней органов слуха в общий спектр услуг, предоставляемых в рамках систем здравоохранения, и освещается проблематика укрепления потенциала медицинских учреждений в области охраны здоровья органов слуха. В ряде статей описываются технические решения, позволяющие расширять доступ к профилактике и лечению органов слуха и более эффективно включать эту деятельность в работу систем здравоохранения, и приводятся примеры инновационных мер политики, которые можно использовать в качестве моделей для расширения доступа к услугам в недостаточно охваченных ими районах мира.

Тематический выпуск выходит в преддверии первой ассамблеи членов Всемирного форума по проблемам слуха, которая пройдет в декабре этого года в штаб-квартире ВОЗ в Женеве (Швейцария). В работе ассамблеи примут участие представители всех сторон, заинтересованных в развитии сотрудничества по этим вопросам в целях укрепления охраны здоровья органов слуха во всем мире. Материалы данного выпуска также предваряют собой выход Всемирного доклада по проблемам слуха, в котором будет представлен комплекс научно обоснованных мер по совершенствованию профилактики и лечения болезней органов слуха в рамках укрепления систем здравоохранения.

Официальный сайт ВОЗ: [www.who.int](http://www.who.int)

## НОВОСТИ FDA

### FDA одобрило первые контактные линзы, замедляющие прогрессирование близорукости у детей

15 ноября Агентство по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило первые контактные линзы MiSight, предназначенные для замедления прогрессирования миопии у детей в возрасте от 8 до 12 лет. Это мягкие контактные линзы одноразового использования. Они не предназначены для ношения в течение ночи и должны быть выброшены в конце дня.

«Линзы MiSight являются первым одобренным FDA продуктом, который замедляет прогрессирование миопии у детей, что в конечном итоге может означать снижение риска развития других проблем со зрением», – отметила Малвина Эйдельман (Malvina Eydelman), директор отделения офтальмологических, анестезиологических, респираторных, ЛОР-аппаратов и стоматологических устройств в Центре приборов и радиологического здоровья FDA.

Близорукость часто встречается у детей, и с возрастом она нередко прогрессирует. Развитие тяжелой близорукости в детстве увеличивает риск возникновения других проблем со зрением в зрелом возрасте (например, ранняя катаракта или отслоение сетчатки). Мягкие контактные линзы MiSight для ежедневного ношения предназначены для коррекции близорукости и замедления прогрессирования миопии у детей. Линзы не только исправляют ошибку преломления, подобно стандартной корректирующей линзе, но и посредством концентрических

периферических колец фокусируют часть света перед сетчаткой. Считается, что это уменьшает стимул, вызывающий прогрессирование близорукости.

Линзы получили одобрение на основе результатов проспективного клинического исследования. В рамках трехлетнего рандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 135 детей в возрасте от 8 до 12 лет было показано, что у детей, носивших в течение трех лет линзы MiSight, наблюдалось замедление прогрессирования миопии по сравнению с теми детьми, которые пользовались обычными мягкими контактными линзами. В дополнение, чтобы оценить уровень развития инфекции роговицы у детей и подростков, ежедневно использующих мягкие контактные линзы, FDA проанализировало данные, полученные в ходе ретроспективного анализа медицинских записей 782 детей в возрасте от 8 до 12 лет в семи глазных клиниках, также продемонстрировавшие эффективность линз MiSight.

Линзы MiSight производит компания CooperVision Inc.

### FDA разрешило производство первого таргетного препарата для лечения серповидноклеточной анемии с болевыми осложнениями

15 ноября FDA одобрило Адаквео/Adakveo (кризанлизумаба-tmca) – препарат, предназначенный для снижения частоты вазоокклюзионного криза. Это распространенное болезненное осложнение серповидноклеточной анемии, возникающее при затруднении кровообращения серповидными эритроцитами у пациентов в возрасте старше 16 лет.

Кризанлизумаба-tmca – первый таргетный препарат, одобренный для лечения серповидноклеточной анемии как лекарственное средство, ингибирующее селектин – вещество, способствующее слипанию клеток и приводящее к вазоокклюзионному кризу. Лекарственное средство прошло рассмотрение в приоритетном порядке и получило статус орфанного.

Серповидноклеточная анемия – наследственное заболевание крови, при котором происходит синтез аномального гемоглобина S, в результате чего эритроциты приобретают серповидную форму. Это ограничивает поток в кровеносных сосудах и доставку кислорода к тканям организма, что приводит к сильной боли и повреждению органов. Заболевание также характеризуется тяжелым хроническим воспалением, результатом которого является вазоокклюзионный кризис, сопровождающийся эпизодами сильной боли и повреждением органов. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, серповидноклеточная анемия поражает примерно 100 тыс. американцев. Заболевание чаще всего развивается у афроамериканцев: 1 из каждых 365 рожденных детей имеет это заболевание.

«Adakveo – это первая таргетная терапия, одобренная для лечения серповидноклеточной анемии, которая, в частности, ингибирует селектин – вещество, способствующее слипанию клеток и приводящее к вазоокклюзионному кризису», – сказал Ричард Паздур (Richard Pazdur), директор Онкологического центра передового опыта FDA и исполняющий обязанности директора Управления онкологических заболеваний в Центре оценки и исследований лекарственных средств FDA. «Вазоокклюзионный кризис может быть чрезвычайно болезненным и является частой причиной посещений отделения неотложной помощи и госпитализации пациентов с серповидноклеточной анемией».

Решение об одобрении препарата было сделано на основе результатов рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, в котором приняли участие 198 пациентов с серповидноклеточной анемией и вазоокклюзионным кризом в анамнезе. У пациентов, получавших препарат, наблюдалось меньшее количество обращений за медицинской помощью из-за вазоокклюзионного криза в год по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Кроме того, 36% пациентов, получавших Adakveo, не испытывали вазоокклюзионный кризис во время исследования, и это продлило время, когда пациенты впервые испытали его после начала лечения, с 1,4 до 4,1 мес.

У пациентов, принимающих Adakveo, в качестве побочных эффектов были зафиксированы боль в спине, тошнота, лихорадка и артралгия. Медицинским работникам рекомендуется контролировать пациентов на наличие инфузионных реакций и при их проявлении прекратить назначение Adakveo.

Препарат производит компания Novartis.

### FDA одобрило препарат для лечения устойчивых инфекций мочевыводящих путей

14 ноября FDA выдало разрешение на одобрение препарата Фетроджа/Fetroja (цефидерокол) – антибактериального препарата для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с осложненными инфекциями мочевыводящих путей (ИМП), включая инфекции почек, вызванные чувствительными грамотрицательными микроорганизмами, альтернативные варианты лечения которых недостаточны или отсутствуют.

«Сегодняшнее одобрение предоставляет дополнительный вариант терапии у пациентов с ИМП, альтернативные варианты лечения которых недостаточны или отсутствуют, – считает Джон Фарли (John Farley), исполняющий обязанности директора Управления инфекционных заболеваний Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. «Ключевой глобальной проблемой, с которой FDA сталкивается как агентством общественного здравоохранения, является борьба с угрозой инфекций, например ИМП, устойчивых к противомикробным препаратам. Это одобрение представляет собой еще один шаг вперед в общих усилиях FDA по обеспечению безопасных и эффективных противомикробных препаратов для лечения пациентов».

Безопасность и эффективность препарата Fetroja были продемонстрированы в исследовании с участием 448 пациентов с осложненными ИМП. Из числа пациентов, которым вводили препарат, 72,6% имели разрешение симптомов и эрадикацию бактерий приблизительно через семь дней после завершения лечения, по сравнению с 54,6% у пациентов, получавших альтернативный АБ. Частота клинического ответа была одинаковой между двумя группами лечения.

В инструкции цефидерокола имеется предупреждение относительно более высокой смертности от всех причин, наблюдаемой у пациентов, получавших цефидерокол, по сравнению с теми, кто принимал другие АБ в клиническом исследовании, у критических больных с инфекциями, вызванными грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Причина повышения смертности не установлена. Некоторые из смертей наступили в результате осложнений или сопутствующих заболеваний.

Более высокий уровень смертности от всех причин наблюдался у пациентов, которых лечили по поводу приобретенной в больнице / связанной с искусственной вентиляцией легких пневмонии (то есть нозокомиальной пневмонии), инфекций кровотока или сепсиса. Безопасность и эффективность цефидерокола не были установлены для лечения этих типов инфекций, предупреждает FDA.

Наиболее частые побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, получавших препарат, включали диарею, запор, тошноту, рвоту, повышение уровня печеночных ферментов, сыпь, реакции в месте инфузии, кандидоз, кашель, головную боль и гипокалиемию. Fetroja не следует использовать у лиц с тяжелой гиперчувствительностью к бета-лактамам антибактериальным препаратам в анамнезе.

Препарат производит компания Shionogi & Co., Ltd.

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

Подготовила **Ольга Татаренко**



Ви не можете собі уявити  
скільки пацієнтам  
з хронічним обструктивним  
захворюванням легень  
потрібна...

# інгаляція

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>1,2</sup>**

Це забезпечує потрапляння лікарського засобу глибоко  
в легені Вашого пацієнта.<sup>2-4</sup>

1) Ciciliani AM et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1565-1577. 2) Anderson P et al. Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(3):251-259.  
3) Pitcairn G et al. J Aerosol Med. 2005;18(3):264-272. 4) 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 моногідрату), 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 фармакологічні 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, симпозіумів 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-ingenheim.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-ingenheim.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





# НИКСАР®

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



## БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ<sup>1-3</sup>

- Біластин — сучасний H<sub>1</sub>-антигістамінний препарат 2-го покоління<sup>4</sup>
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки<sup>5, \*</sup>
- Швидкий початок та тривалий період дії<sup>6</sup>
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо<sup>\*, \*\*</sup>
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК<sup>2, 3</sup>
- Відсутність метаболізму (CYP450)<sup>\*, \*\*\*, \*\*</sup>
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку<sup>\*</sup>
- Один з найнижчих показників зайнятості H<sub>1</sub>-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H<sub>1</sub>-АГП 2-го покоління<sup>7, 8</sup>
- Коригування дози не потрібно пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок<sup>\*\*\*\*</sup> або печінки<sup>\*</sup>
- Не впливає на здатність керування автотранспортом<sup>9, 10, \*, #, ##</sup>
- Не впливає на психомоторні функції<sup>11, \*, ##, ###</sup>
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем<sup>12, \*, ##, +</sup>
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцевосудинних ефектів<sup>13, \*, ++</sup>

\* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019. \*\* У клінічних дослідженнях. Побічні реакції: сонливість - часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), втомлюваність - іноді ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ). \*\*\* Дослідження in Vitro\*. \*\*\*\* Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного до важкого ступеня тяжкості \*. # У клінічному дослідженні. Проте пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами \*. ## Ліцензована доза біластину в Європі та в Україні становить 20 мг один раз на добу \*. ### У клінічних дослідженнях \*. + У порівнянні плацебо плюс алкоголь \*. ++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноді ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ).<sup>1</sup> Jáuregui I et al. J Invest 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. <sup>4</sup> Zuberbier T et al. Allergy. 2018;73:1393-1414. <sup>5</sup> Scaglione F. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005. <sup>6</sup> Horak F, et al. Inflamm Res. 2010;59:391-398. <sup>7</sup> Jáuregui I, et al. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:89-98. <sup>8</sup> Farre M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980. <sup>9</sup> Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. <sup>10</sup> Demonte A et al. Eur Rev Pharmacol Sci. 2018;22(3):820-828. <sup>11</sup> Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85. <sup>12</sup> Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32. <sup>13</sup> Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

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

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

