



№ 2 (39)
травень 2017 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Доктор медичних наук,
професор

Василь Попович

**Алергологія
та оториноларингологія:
є контакт?**

Читайте на сторінці **11**



Доктор медичних наук,
професор

Сергій Зайков

**Алергія на алкогольні
напої: клініка, діагностика,
лікування**

Читайте на сторінці **25**



Доктор медичних наук,
професор

Владимир Гаврисюк

**Лимфогенный
карциноматоз легких:
клинические наблюдения**

Читайте на сторінці **32**



Доктор медичних наук,
професор

Микола Островський

**Актуальні проблеми
лікування пацієнтів
із хронічним обструктивним
захворюванням легень**

Читайте на сторінці **38**



Доктор
медичних наук

Инна Гогунская

**Алгоритмы оказания
помощи при острых
аллергических состояниях:
анафилактика**

Читайте на сторінці **22**



НИКСАР[®]

Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



Біластин відповідає критеріям діючих рекомендацій ARIA (робочої групи експертів BOOЗ «Алергічний риніт та його вплив на астму») щодо пероральних H₁-антигістамінних препаратів для лікування алергічного риніту¹

- **Ефективно усуває симптоми алергічного ринокон'юнктивіту***
- **Швидкий початок дії: протягом 1 години при сезонному алергічному риніті²**
- **Довга тривалість дії: протягом 24 годин***
- **Побічні ефекти на рівні плацебо***
- **Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо***

- **Відсутність метаболізму (CYP450)*,****
- **Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку***
- **Коригування дози не потрібно пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок*** або печінки***
- **Не впливає на здатність керування автотранспортом*, навіть в подвійній добовій дозі^{3,*},##**
- **Не впливає на психомоторні функції навіть в подвійній добовій дозі^{4,*},###,###**
- **Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем^{5,*},+**
- **Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцево-судинних ефектів^{6,*},++**
- **1 таблетка на добу***

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР[®] від 01.12.2016.

** Дослідження in Vitro*

*** Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функцій нирок помірного до важкого ступеня тяжкості.*

У клінічному дослідженні ліцензована добова доза біластину 20 мг. 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 Україні становить 20 мг один раз на добу.*

У клінічних дослідженнях.*

+ У порівнянні плацебо плюс алкоголь.*

++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноди (≥ 1/1,000 to < 1/100)*

¹ Bousquet J et al. Current medical Research & Opinion 2012; 28 (1): 131-139.

² Horak F et al. Inflamm Res 2010;59:391-8.

³ Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23.

⁴ Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85.

⁵ Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32.

⁶ Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

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

Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідиопатичної 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 01.12.2016 № 1299 РЛ. № UA/13866/01/01

UA_NBX-002-2017_21_03ua1. Затверджено до друку 6.02.2017.

Представництво «Берліні-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березинівська, 29, тел: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Нежить? Синусит?

Синупрет® екстракт



-  усуває нежить¹
-  полегшує носове дихання²
-  запобігає ускладненням³

Лікування гострого риносинуситу⁴

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

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.
4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при ГРС від 11.02.2016 №85.

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

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.

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



корінь
генціани



квітки
бузини



квіти
первоцвіту
з чашечкою



трава
вербени



трава
щавлю

GOLD-2017: что нового?

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) — Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD) — является документом, на который ориентируется сегодня каждый практикующий врач Европы, имеющий дело с больными ХОЗЛ. Распространенность заболеваний, протекающих с явлениями бронхообструктивного синдрома (БОС), в частности ХОЗЛ, с каждым годом растет.

При этом наука и медицина не стоят на месте, постоянно совершенствуются методы лечения БОС, создаются новые препараты и их комбинации, улучшаются приспособления для доставки лекарственных веществ, пополняется доказательная база по тем или иным препаратам. Именно поэтому авторы стратегии GOLD считают необходимым отражать динамику успехов мировой борьбы с ХОЗЛ регулярно, выпуская ежегодные обновления рекомендательного документа. Так, в феврале 2017 года вышло очередное обновление рекомендаций GOLD. Какие же изменения содержит обновленное руководство GOLD-2017? Попробуем детально разобраться.

GOLD-2017: изменения в сравнении с версией 2016 года

Основные изменения:

- пересмотрено определение ХОЗЛ;
- представлен новый, усовершенствованный принцип оценки принадлежности к группам ABCD;
- представлен новый алгоритм фармакологического лечения с возможностью эскалации и деэскалации.

Пересмотренные рекомендации GOLD-2017 содержат существенные изменения в определении ХОЗЛ, оценке обострений и стратегии лечения.

Определение. «ХОЗЛ является распространенным заболеванием, которое можно предотвратить и лечить, характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, возникающих вследствие аномалий дыхательных путей и/или альвеол, как правило, вызванных значительным воздействием вредных частиц или газов».

Стратификация пациентов по группам ABCD для последующего выбора терапии происходит на основе оценки симптомов (с помощью стандартных опросников CAT или mMRC) и истории обострений. Данные спирометрии, вместе с симптомами и историей обострений, остаются важным аспектом диагностики, прогноза и решения о других необходимых терапевтических подходах.

Кроме того, впервые представлен **алгоритм фармакотерапии ХОЗЛ** — сдвиг в сторону более персонализированного подхода со стратегией эскалации или деэскалации терапии в рамках группы пациентов.

GOLD-2017: изменения в оценке

Основные принципы оценки тяжести ХОЗЛ образца 2017 года приведены на рисунке 1.

ОВФ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с;

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Классификация пациентов по GOLD-2017

- Группа А: низкий риск обострений, мало симптомов.
- Группа В: низкий риск обострений, много симптомов.
- Группа С: высокий риск обострений, мало симптомов.
- Группа D: высокий риск обострений, много симптомов.

mMRC 0-1 балл или CAT <10 баллов означает «мало симптомов».

mMRC ≥2 баллов или CAT ≥10 баллов означает «много симптомов».

«Низкий риск обострений»: 0 или 1 обострение (без госпитализации) за предшествующий год.

«Высокий риск обострений»: ≥2 обострения или ≥1 обострения, приведшего к госпитализации, за предшествующий год.

Основные изменения в алгоритме лечения

Фармакотерапия определяется на основе клинических характеристик, степень ограничения воздушного потока не является определяющим фактором.

В отличие от предыдущих версий, где рекомендации были даны только для инициальной терапии, впервые представлены схемы эскалации и деэскалации терапии в зависимости от выраженности симптомов.

Комбинация β-адреномиметики длительного действия (БАДД)/М-холинолитики длительного действия (МХДД) стала первым выбором для большинства пациентов.

Основные изменения в выборе терапии отражены на рисунке 2.

Группа А

- Всем пациентам группы А должны быть назначены бронходилататоры в зависимости от их влияния на одышку. Это могут быть как препараты короткого, так и длительного действия.

- Данное лечение может быть продолжено, если отмечается положительное влияние на симптомы.

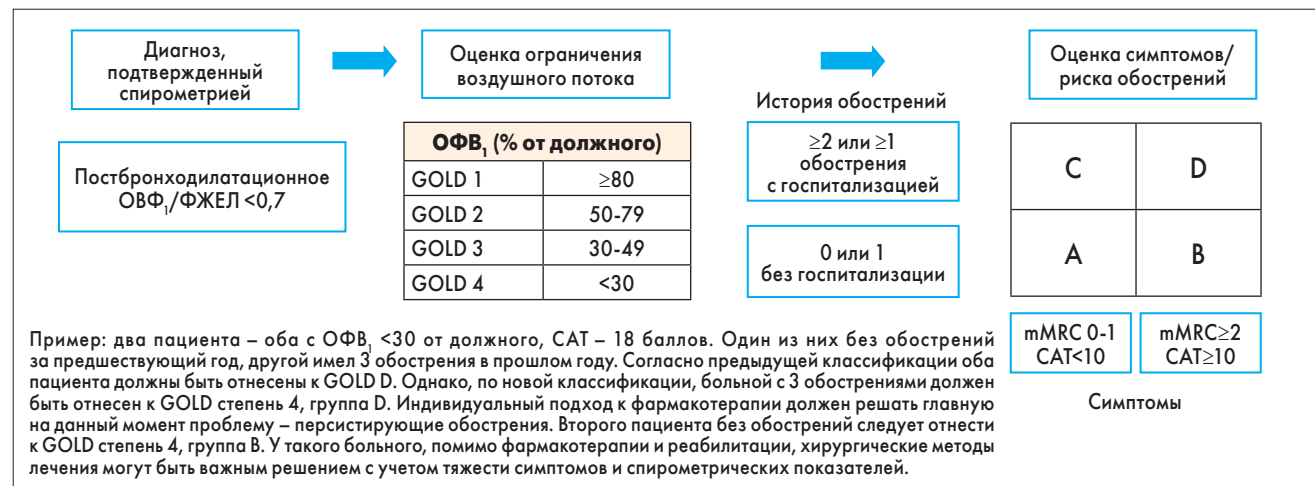


Рис. 1. GOLD-2017: изменения в оценке

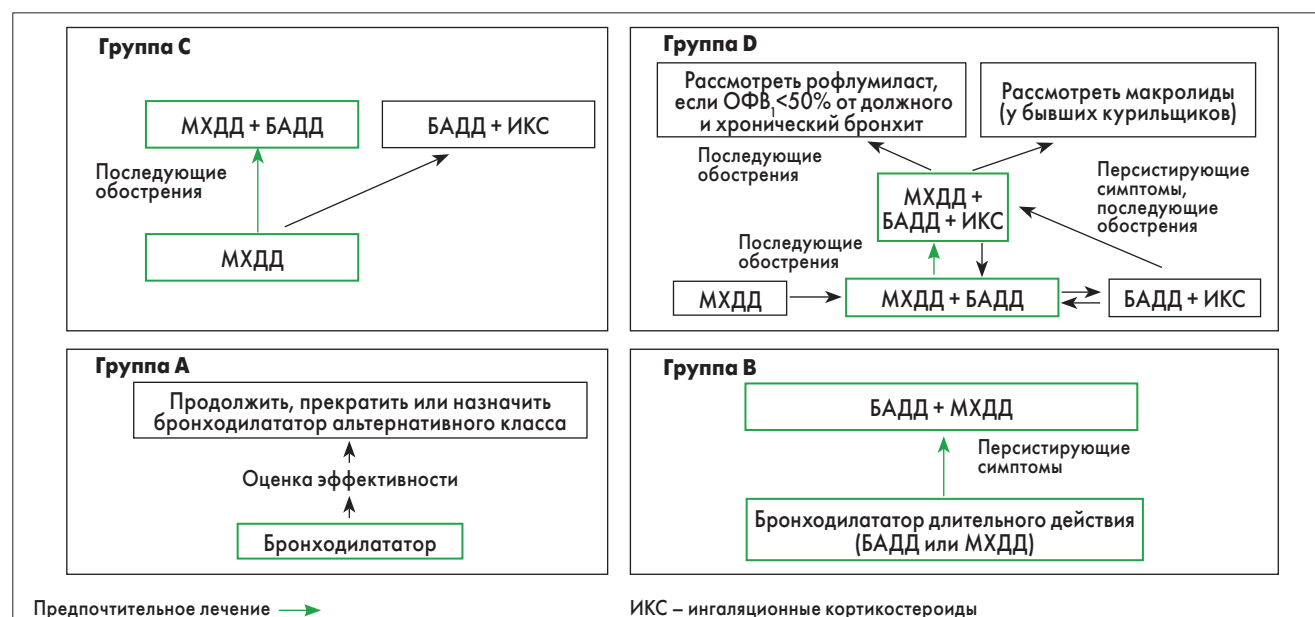


Рис. 2. GOLD-2017: изменения в выборе терапии

Группа В

- В качестве инициальной терапии следует выбрать бронходилататор длительного действия.

- Нет доказательств преимущества того или иного класса бронходилататоров длительного действия в уменьшении симптомов у данной группы пациентов. Выбор между классами препаратов осуществляется на основе индивидуального восприятия пациентом уменьшения симптомов.

- Пациентам с персистирующей одышкой, находящимся на монотерапии рекомендовано применение двух бронходилататоров.

- У пациентов с тяжелой одышкой два бронходилататора могут рассматриваться в качестве начальной терапии.

- Если добавление второго бронходилататора не привело к уменьшению симптомов, следует вернуться к монотерапии.

- Пациенты группы В, вероятно, имеют коморбидность, которая может добавить симптоматики, повлиять на прогноз и требовать дополнительного обследования.

Группа С

- Стартовая терапия должна состоять из монотерапии бронходилататором. В двух прямых сравнениях МХДД лучше профилактировал обострения, чем БАДД. Таким образом, рекомендовано начинать терапию в данной группе с МХДД.

- Пациенты с персистирующими обострениями могут иметь преимущества от добавления второго бронхолитика или от приема комбинации БАДД/ИКС. Так как ИКС увеличивают риск развития пневмоний у некоторых пациентов, первым выбором является комбинация БАДД/МХДД.

Группа D

- Рекомендовано начинать терапию с комбинации БАДД/МХДД, поскольку:

- БАДД/МХДД в исследованиях оценивались пациентами как более эффективное лечение, чем монопрепараты. Если для инициальной терапии выбран монобронходилататор, то МХДД предпочтительней в плане профилактики обострений, чем БАДД.

- БАДД/МХДД эффективнее профилактируют обострения, чем БАДД/ИКС, а также имеют преимущества по влиянию на другие конечные точки у пациентов группы D.

- Пациенты группы D имеют высокий риск развития пневмоний при приеме ИКС.

- У некоторых пациентов первым выбором могут рассматриваться ИКС/БАДД. Это касается пациентов с историей или признаками, указывающими на наличие ACOS. Высокий уровень эозинофилов крови также может рассматриваться как критерий, поддерживающий назначение ИКС, однако данный вопрос находится в процессе обсуждения.

- У пациентов с обострениями, несмотря на терапию БАДД/МХДД, существуют два альтернативных пути:

- Эскалация до БАДД/МХДД/ИКС. Сравнение эффективности профилактики обострений БАДД/МХДД и БАДД/МХДД/ИКС находится в процессе исследования.

- Переключение на БАДД/ИКС. Однако нет доказательств того, что переключение с БАДД/МХДД на БАДД/ИКС приведет к лучшей профилактике обострений. Если терапия БАДД/ИКС не имела положительного влияния на симптомы/обострения, может быть добавлен МХДД.

- Если у пациента при приеме БАДД/МХДД/ИКС сохраняются обострения, следует рассмотреть:

- Добавление рофлумиласта. Решение может быть принято у пациентов с ОВФ₁ <50% от должного и хроническим бронхитом, в частности, в случае минимум одной госпитализации в связи с обострением за предшествующий год.

- Добавление макролида. Лучшей из существующих доказательных баз обладает азитромицин. Возможность развития резистентности также следует учитывать при принятии решения.

- Отмена ИКС. Недостаток эффективности, повышение риска нежелательных явлений (включая пневмонии) и доказательная база, демонстрирующая их отмену без какого-либо ущерба, поддерживают данную рекомендацию.

Как видим, новая редакция GOLD достаточно ощутимо отличается от версии 2016 года. Большое количество новых исследований, накопление данных об эффективности тех или иных схем терапии в различных «квадратах» ХОЗЛ дает надежду на то, что в ближайшие годы мы сможем говорить о полном контроле над таким заболеванием, как ХОЗЛ.

GOLD-2017: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD
//<http://goldcopd.org/gold-2017>

Реферативный перевод с англ. Александры Меркуловой



Школа доказательной медицины: в фокусе тонзиллит

В Украине ежегодно проводятся сотни научно-практических мероприятий и конференций различного уровня. Однако наибольший интерес практикующих врачей вызывают конференции, проходящие в формате школ. Именно в ходе подобных мероприятий можно получить прикладные знания, основанные на современной концепции доказательной медицины, помогающие в каждодневной работе врача.

Важно отметить, что оториноларингологические школы, идейным вдохновителем и руководителем которых является главный внештатный специалист Министерства здравоохранения (МЗ) Украины по специальности «Оториноларингология», заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Василий Иванович Попович, отличает неизменный принцип: рассмотрение актуальных проблем специальности строго с позиций доказательной медицины. Несмотря на активный переход украинского здравоохранения на рельсы медицины западноевропейского образца, многие отечественные врачи по-прежнему используют в своей работе сведения, почерпнутые из устаревших студенческих учебников либо основанные исключительно на своем или чужом субъективном опыте. Демонстрация преимуществ использования в рутинной практике принципов доказательной медицины — одна из основных черт школы. При этом организаторы мероприятия неизменно предоставляют гостям возможность ознакомиться с содержанием украинских и европейских клинических рекомендаций, рассказать о новых направлениях в диагностике и терапии тех или иных состояний, задать вопросы и поделиться собственным взглядом на разные вопросы. Еще одной особенностью школ является проблемно ориентированный подход, который основан на междисциплинарном взаимодействии, то есть в решении проблемы принимают участие все причастные к ней специалисты — оториноларингологи, терапевты, педиатры, семейные врачи. В прошлом году ведущей темой школы был острый риносинусит, которому посвящены принятые в Украине совсем недавно адаптированные клинические рекомендации и унифицированный протокол. В этом году состоялся дебют школы другой тематики: 21 апреля в г. Харькове состоялось мероприятие на тему «Междисциплинарный подход к диагностике и лечению тонзиллита с позиций доказательной медицины».

Несмотря на кажущуюся очевидность поднятой темы, в ходе конференции выяснилось, что далеко не все так однозначно с проблемой тонзиллитов, как многие себе представляют. Существует ряд полярных мнений касательно терминологии, подходов к диагностике и терапии тонзиллитов и назофарингитов. Однако прийти к общему мнению участникам школы помогла доказательная медицина, принципы которой легли в основу документа «Адаптированные клинические рекомендации. Тонзиллит». Основные положения документа последовательно были изложены докладчиками мероприятия. Такой детальный разбор рекомендаций, подкрепленный комментариями и уточнениями ведущих оториноларингологов страны, бесспорно, позволил участникам мероприятия не просто ознакомиться с содержанием документа, но и оценить значение нововведений, изучить основы современного менеджмента пациентов с тонзиллитом, фундаментом которых является лучший мировой опыт. Также в ходе школы был поднят ряд вопросов, касающихся подходов к ведению пациентов с назофарингитом. Хотелось подчеркнуть, что инновационный подход к проведению школы позволил показать практикующим специалистам единую картину такой сложной нозологической единицы.

Спикерами мероприятия выступили заведующий отделом ЛОР-патологии детского возраста ГУ «Институт оториноларингологии им. А.С. Коломойченко НАМН Украины» (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Григорий Елизарович Тимен; заведующий кафедрой оториноларингологии Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Сергей Борисович Безшапочный; заведующий кафедрой оториноларингологии Одесского национального

медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Пухлик; заведующий кафедрой оториноларингологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Васильевич Березнюк; заведующий кафедрой детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Анатолий Лукьянович Косаковский и, конечно же, профессор Василий Иванович Попович.

Итак, представляем концептуальные положения, изложенные в ходе школы доказательной медицины по проблеме тонзиллита.

Небные миндалины и воспаление

Распространенность патологии глотки в мире составляет от 2 до 15% всего населения. Болезнь особенно распространена среди детей: 50% таких больных — в возрасте от 5 до 15 лет, чаще всего — в раннем школьном возрасте. Такие пациенты составляют значительную долю амбулаторного приема как оториноларингологов, так и педиатров, а диагноз «заболевание лимфоидного аппарата» устанавливается в 19-20% случаев среди 20 диагнозов, наиболее часто устанавливаемых оториноларингологами. При этом весомая доля этих диагнозов описывает состояния, не являющиеся по сути болезненными. В первую очередь речь идет о тонзиллите.

1 Небные миндалины в рамках своей основной задачи — формирования иммунитета — физиологически находятся в перманентном воспалительном процессе, который гистопатологически определяется у анамнестически здорового пациента.

Это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями лимфоидного аппарата. Так, уже в младшем детском возрасте покровный эпителий небных миндалин образует систему разветвленных крипт. Последние инфильтрованы лимфоцитами и образуют зону лимфоэпителиальной симбиоза. При нормальном состоянии иммунной системы на слизистой оболочке и в глубине небных миндалин, в лакунах и криптах всегда присутствуют как нормальная, так и условно патогенная микрофлора, в правильных (природных) концентрациях не вызывающая воспалительных процессов. Как только происходит интенсивный рост бактерий (поступающих извне или присутствующих условно патогенных бактерий), небные миндалины начинают активно функционировать, нормализуя состояние больного. Все это происходит незаметно для человека, не выражаясь какими-либо клиническими признаками. В основе такой защитной реакции лежит так называемое «минимизированное» физиологическое воспаление, отличающееся от «классического» отсутствием альтерации тканей. Собственно, поэтому оно и называется «физиологическим».

2 В связи с наличием постоянного физиологического воспаления миндалины нельзя характеризовать как «больные» на основании одного лишь только клинического осмотра.

При этом размер (объем) миндалин не имеет клинического значения — за исключением случаев затрудненного глотания и/или дыхания. Однако по ряду причин баланс между жизнедеятельностью активированной флоры (с повышенной антигенной активностью) и защитными силами организма может нарушаться, вследствие чего «минимизированный» воспалительный процесс без явлений альтерации в небных миндалинах выходит из-под контроля. Так развивается тонзиллит.

Острый тонзиллит в 70-95% случаев обусловлен вирусными инфекциями. К наиболее распространенным вирусам относятся аденовирус, вирус гриппа А и В, вирус парагриппа, вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ), ретровирусы и энтеровирусы. Риновирусы и респираторно-синцитиальный вирус в детском возрасте редко вызывают воспаление миндалин. Во взрослом возрасте до 50% случаев острого тонзиллита вызывается рино- или коронавирусами. Особое положение занимает ЭБВ-тонзиллит, при котором наряду с инфекцией миндалин к системной картине болезни может добавиться участие других лимфатических органов, таких как печень и селезенка (инфекционный мононуклеоз).

В качестве основных возбудителей бактериального тонзиллита нужно рассматривать β-гемолитический стрептококк группы А *Streptococcus pyogenes* (БГСА), а также β-гемолитические стрептококки группы С и G, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium*, *Neisseria gonorrhoea*.

В результате выхода «физиологического» воспаления небных миндалин из-под контроля и присоединения патогенной флоры формируется клиническая картина заболевания.

3 Под тонзиллитом следует понимать воспаление миндалин сверх их физиологической нормы, вызывающее клиническую симптоматику.

Диагностика острого тонзиллита

У пациентов с болью в горле с затрудненным глотанием или без него может быть установлен один из трех диагнозов: «острый тонзиллит», «острый фарингит», «острый тонзиллофарингит». Острый тонзиллофарингит включает одновременно поражения ткани глотки и миндалин. Данная патология, как правило, является топиическим проявлением острой респираторной инфекции, поэтому это понятие исключено из определения острого тонзиллита. Острый тонзиллит патогенетически протекает в три стадии: 1) альтерация эпителия лакун и лимфоидной ткани; 2) адекватная иммунологическая реактивность > заверченный фагоцитоз патогенов > восстановление контроля над «физиологическим» воспалением; 3) реституция. В некоторых ситуациях иммунитет не может в полной мере справиться с патогенами: в этой ситуации возникает так называемый неполный фагоцитоз, то есть невозможность полной элиминации антигена, что в конечном итоге приводит к невозможности возврата небных миндалин к исходному состоянию «физиологического» воспаления и формированию персистирующего воспаления сверх физиологического. Клинически такая ситуация проявляется рецидивирующим тонзиллитом (РТ). Последний определяется как повторное появление острого тонзиллита с временными интервалами без жалоб. РТ относится к повторным острым тонзиллитам, при этом вызывается тем же возбудителем, что и предыдущий эпизод заболевания. Конкретное число тонзиллитов, оправдывающих диагноз РТ, на сегодня не определено, но критичным является соответствие таким критериям Paradise, являющимся безусловными показаниями для хирургического лечения:

- а) как минимум 7 эпизодов за последние 12 мес, или
- б) как минимум 5 эпизодов в год за последние 2 года, или
- с) как минимум 3 эпизода в год за последние 3 года.

Ранее широко распространенным диагнозом среди оториноларингологов, терапевтов и педиатров был хронический тонзиллит (ХТ). Однако современные европейские и мировые рекомендации опровергают такой диагноз в связи с тем, что понятие ХТ формирует ложное представление об отсутствии воспаления миндалин у клинически здоровых пациентов, особенно у детей. Наиболее точно сущности понятия, вкладываемого ранее врачами в термин ХТ, сегодня соответствует термин «рекуррентный тонзиллит» (РекТ). РекТ возникает у тех пациентов, у которых после перенесенного тонзиллита сохраняется не только «персистирующее воспаление сверх физиологического», но и происходит распространение воспаления на перитонзиллярную ткань. Персистирующее воспаление за пределами миндалин сопровождается развитием рубцовой ткани, что проявляется фиксацией миндалин в ее ложе. Такие изменения сопровождаются патологическим процессом уже на системном уровне. Повторные эпизоды тонзиллита в связи с распространением на перитонзиллярную ткань



приводят к фиксации миндалины в ее ложе, что клинически определяется как недостаточная ее смещаемость и в холодный период является одним из значимых клинических признаков РекТ. Последний сегодня определяется как повторное появление острого тонзиллита с интервалами без жалоб. В отличие от РТ РекТ вызывается большим количеством разнообразных возбудителей (бактериально-вирусные ассоциации). Как и в случае с РТ, конкретное число тонзиллитов, оправдывающих диагноз РекТ, на сегодня не определено, но критичным является соответствие вышеописанным критериям Paradise, являющимся безусловными показаниями для хирургического лечения.

4 **Адаптированное клиническое руководство предусматривает три диагноза, описывающих воспаление миндалин сверх их физиологической нормы: острый тонзиллит, РТ, РекТ.**

Использование термина «хронический тонзиллит» следует считать ошибочным. Стадии компенсации ХТ, принятые ранее, рекомендуется заменить на более отвечающие патогенетическим процессам термины. Так, диагноз «компенсированный тонзиллит», который ранее ставили на основании наличия только локальных симптомов, сегодня является неправомочным, поскольку миндалины нельзя характеризовать как «больные» на основании одного лишь только клинического осмотра. Субкомпенсированному ХТ соответствует такое состояние, как синдром PFAPA (совокупность лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита); декомпенсированному ХТ — признаки РекТ и/или наличие ряда стрептококк-ассоциированных заболеваний — ревматизм, кардит, артрит, нефрит и др. (постстрептококковый синдром).

Лечение острого тонзиллита

Важно отметить, что согласно современным требованиям лечащий врач должен осознавать степень личной ответственности за назначенное лечение — пациенту должна предоставляться информация в доступной для него форме о степени доказанности эффективности назначенного лечения. Это утверждение, безусловно, относится и к острому тонзиллиту. Как уже отмечалось, большинство острых тонзиллитов имеют вирусную этиологию, о чем ни в коем случае нельзя забывать, назначая лечение. Однако забывать нельзя и о вероятности БГСА-этиологии тонзиллита, использование антибактериальных препаратов при котором является необходимостью.

5 **Чтобы дифференцировать вирусный тонзиллит от вызванного БГСА, необходимо осуществить оценивание по диагностической системе оценки — модифицированной шкале Centor/McIsaac (табл.).**

Наличие 3-5 баллов по шкале Centor/McIsaac указывает на высокую вероятность БГСА-тонзиллита. В таком случае рекомендуется провести уточняющую диагностику с помощью стрептококкового экспресс-теста либо бактериоскопического исследования. При наличии положительного заключения используемых тестов или же серьезных клинических подозрений на стрептококковую природу заболевания следует назначить антибиотикотерапию. 1-3 балла по шкале Centor/McIsaac указывают на высокую вероятность вирусного процесса. В таком случае рекомендована симптоматическая терапия на протяжении 2-3 суток. При этом в условиях благоприятного течения дополнительное обследование не требуется. Однако при отсутствии улучшения, значительной тяжести течения или одностороннем поражении пациенту рекомендовано бактериоскопическое и бактериологическое обследования.

Подходы к лечению тонзиллитов имеют свои специфические особенности. Что же говорит нам доказательная медицина? Алгоритм ведения пациентов с острым тонзиллитом представлен на рисунке.

Препаратами высокого уровня доказательности в лечении острого тонзиллита сегодня признаны нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (как системного, так и местного применения), а также антибиотики (в случае доказанной или подозреваемой с высокой долей вероятности бактериальной (прежде всего БГСА) природы заболевания).

Таблица. Модифицированная шкала Centor/McIsaac. Подозрение на инфекционную природу тонзиллита: ведущий симптом «боль в горле без острой одышки»	
Симптом	Балл
Температура тела >38 °C	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение шейных лимфоузлов	1
Увеличение или наслоения на миндалинах	1
Возраст:	
3-14 лет	1
15-44 года	0
≥45 лет	-1

Антибактериальная терапия должна быть направлена на эрадикацию бактериального возбудителя, в частности БГСА. Назначая антибактериальное лечение, врач должен объяснить пациенту важность приема препарата в надлежащей дозе, надлежащим способом и достаточным курсом (10 дней). При этом важно отметить, что улучшение клинической картины (уменьшение симптомов) не свидетельствует о том, что антибиотик достиг своей цели (бактерии уничтожены) и лечение можно прекратить. Антибиотикотерапией выбора в лечении острого тонзиллита либо РТ является применение амоксициллина в течение 10 дней. Препаратом выбора для лечения РекТ является амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой. При неэффективности лечения амоксициллином и частых рецидивах рассматривается лечение цефалоспорины. При аллергии на пенициллин цефалоспорины не назначаются. Второй ряд антибиотикотерапии (макролиды) применяется в случае непереносимости антибиотиков первого ряда. Во всех указанных случаях неоспоримое преимущество должно быть отдано препаратам для перорального применения.

Течение тонзиллита может сопровождаться болевым компонентом воспалительной реакции. При этом рассматривается применение НПВС (местного (например, бензидамина гидрохлорид — Тантум Верде) и/или системного действия).

Важно отметить, что безрецептурные спреи, полоскания и пастилки для горла не имеют доказательств преимуществ использования. В эту же группу препаратов с недоказанной эффективностью при остром тонзиллите попали гомеопатические, антигистаминные препараты (АГП), средства на основе эхинацеи, витамины. Фитониринговые препараты хоть и не предоставили доказательств гарантированной выгоды, тем не менее имеют большой «эмпирический» опыт использования у пациентов с острым тонзиллитом. Так, препарат Имупрет® (Бионорика, Германия) имеет солидное научное досье, позволяющее рекомендовать его в качестве дополнительной терапии острых тонзиллитов.

К вопросу о хирургическом лечении тонзиллитов

Принципы доказательной медицины требуют от врачей бережного отношения к миндалинам — все случаи хирургического лечения должны иметь под собой четкие основания.

Наличие у пациента локальных осложнений острого тонзиллита (паратонзиллярный абсцесс, парафарингеальный абсцесс, синдром Лемера, медиастенит) является показанием к проведению неотложного хирургического вмешательства.

Плановое хирургическое лечение рассматривается:

1. В случае наличия одного из критериев Paradise: а) не менее 7 эпизодов за последние 12 месяцев; б) не менее 5 эпизодов в год за последние 2 года; в) не менее 3 эпизода в год за последние 3 года.

Данные критерии являются правомерными в том случае, если в медицинской документации имеется подтверждение не менее двух из этих эпизодов, а именно: жалобы на боли в горле и по меньшей мере

один из следующих признаков: температура выше 38,3 °C, шейный лимфаденит, экссудат (наслоения) на миндалинах, положительный результат обследования на БГСА.

2. При наличии других критериев: а) тонзиллогенная «интоксикация» — синдром PFAPA (периодическая лихорадка, стоматит, фарингит и шейный лимфаденит); б) постстрептококковый синдром (артрит, нефрит, коллагенозы, кардит); в) аллергия на антибиотики; г) расстройства дыхания во время сна, проблемы с глотанием или произношением; д) девиантное поведение и плохая успеваемость, энурез, отставание в росте.

При РекТ при наличии показаний выполняется тонзиллэктомия. Технический метод хирургического вмешательства не влияет на результаты лечения при условии, что производится удаление миндалины вместе с капсулой. Тонзиллотомия может рассматриваться, если наблюдаются расстройства дыхания во время сна, проблемы с глотанием или произношением, связанные с размером миндалин.

Как уже отмечалось, в ходе школы доказательной медицины были рассмотрены вопросы, касающиеся не только

менеджмента пациентов с тонзиллитом, но и с заболеваниями глоточной миндалины (ГМ).

Значение ГМ

ГМ относится к периферическим органам иммунной системы, являясь частью комплекса MALT (аббревиатура от англ. mucosa-associated lymphoid tissue — лимфоидная ткань слизистых оболочек пищеварительного тракта, дыхательных и мочеполовых путей, конъюнктивы). ГМ, как и другие элементы глоточного лимфоидного кольца, несет информационную, связанную с ней иммунологическую и кроветворную функции, при этом у детей этот орган чаще пребывает в гипертрофированном состоянии, у взрослых же, как правило, происходят инволютивные изменения миндалины. В Украине ГМ часто называют аденоидами. Примечательно, что в англоязычной литературе термин «аденоид» используется исключительно в единственном числе. Это и логично, ведь ГМ — непарный орган. В Украине среди врачей и пациентов аденоид ассоциируется исключительно с чем-то плохим, однако этот орган является физиологическим, следовательно, описывать термином «аденоид» гипертрофию ГМ некорректно. Если нужно все-таки подчеркнуть, что физиологический аденоид имеет большие размеры, то корректнее использовать термин «гипертрофия ГМ» (ГГМ).

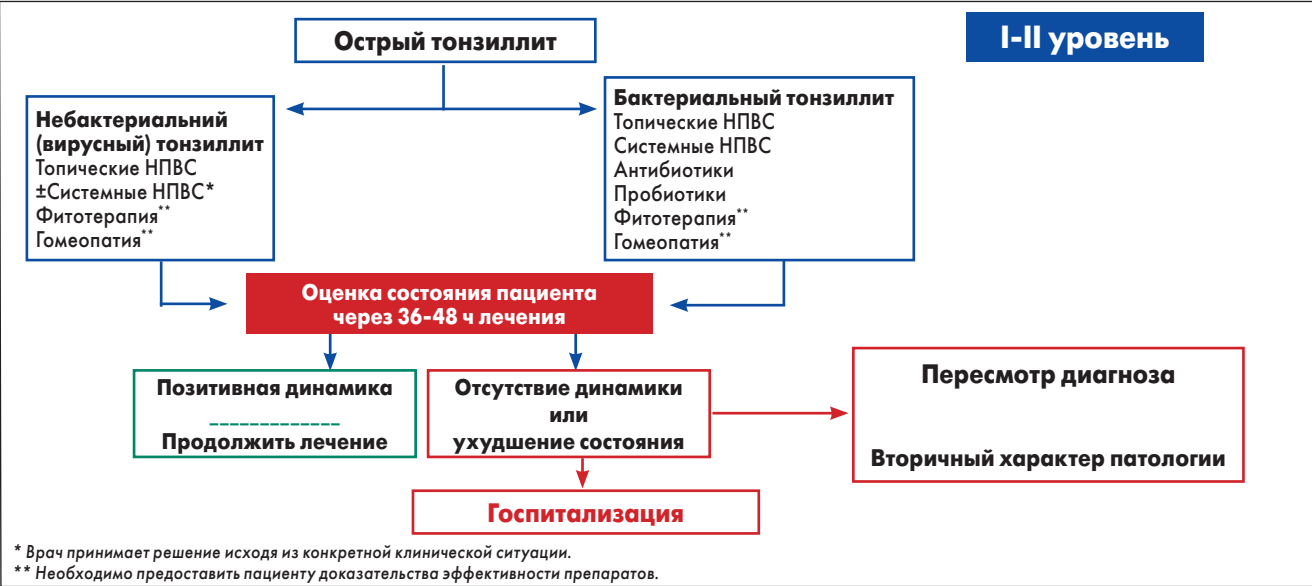
5 **Воспаление ГМ часто называют аденоидитом, при этом МКБ-10 такого диагноза не содержит. Чтобы выйти из положения, сегодня рекомендуется использовать термин «назофарингит», ведь воспаление всегда сопровождается поражением слизистой оболочки носоглотки.**

ГГМ возникает преимущественно в детском возрасте, что обусловлено повышенной антигенной стимуляцией (становлением мукозального иммунитета верхних дыхательных путей — ВДП). Диагностика ГГМ сегодня не представляет особых затруднений, другое дело, что реальная визуализация ГМ возможна только при эндоскопическом исследовании. Пальцевое исследование носоглотки, как и заднюю риноскопию, следует рассматривать в качестве исторического аспекта. К списку осложнений и последствий ГГМ можно отнести:

- стойкое нарушение носового дыхания;
- частые респираторные инфекции, в результате которых со временем формируются хронические заболевания ВДП;
- острые и рецидивирующие средние отиты с кондуктивной тугоухостью;
- деформацию челюстно-лицевого скелета вследствие длительного дыхания ртом;
- задержку умственного и физического развития ребенка;
- респираторные аллергии (аллергический ринит (АР), бронхиальная астма);
- изменения в сердечно-сосудистой системе.

Симптомами, характерными для неаллергического воспаления ГМ (назофарингита), являются постназальное затекание, а также наличие выделений из носа (реже), заложенность носа, увеличение лимфоидных гранул глотки, а также заднешейных лимфоузлов. Острый назофарингит всегда носит черты воспаления именно иммунного органа, включая пролиферацию лимфоидной ткани, а также локальное и системное нарушение иммунитета. При этом важнейшую роль в этиологии назофарингитов играет вирусная инфекция (в 80% случаев), а в патогенезе — развитие воспаления, отека, нарушение реологии секрета. Как видим, назофарингит является комплексной проблемой, следовательно, лечение должно быть мультитаргетным, включающим комплекс препаратов или препараты с комплексным действием. При этом на сегодняшний день доказательная медицина не дает достоверных данных об эффективности использования в лечении назофарингитов таких препаратов, как интерферогены и антибиотики.

Продолжение на стр. 6.



* Врач принимает решение исходя из конкретной клинической ситуации.
** Необходимо предоставить пациенту доказательства эффективности препаратов.

Рис. Алгоритм ведения пациентов с острым тонзиллитом

Школа доказательной медицины: в фокусе тонзиллит

Продолжение. Начало на стр. 4.

Топические кортикостероиды доказали свою эффективность в лечении исключительно назофарингитов аллергической природы. В составе комплексной терапии назофарингитов абсолютно обоснованным является назначение ирригационной терапии с использованием солевых растворов. Потенциально полезным является применение фитонирингового препарата Имупрет®, позитивно влияющего на фагоцитарную активность иммунных клеток, расположенных в носоглотке. Эффективность и безопасность препарата доказаны в ряде клинических исследований. Имупрет® может быть показан пациентам с неаллергическим назофарингитом с первого дня заболевания, а также с целью снижения частоты рецидивов заболевания, снижения количества аденоидитов. При этом аллергические назофарингиты не являются показанием к назначению Имупрета.

К вопросу о хирургическом лечении назофарингитов

Аденомотомия является одной из наиболее популярных операций в ЛОР практике. Однако при определении показаний к аденомотомии необходимо учитывать такие факторы, как возраст больного, степень ГМ, наличие осложнений и/или последствий заболевания.

Абсолютными показаниями к аденомотомии у детей являются:

- выраженное длительное затруднение носового дыхания при гипертрофии ГМ;
 - выраженные аномалии челюстно-лицевого скелета;
 - рецидивирующие средние отиты (несколько эпизодов за год);
 - частые острые респираторные заболевания;
 - задержка умственного развития ребенка.
- Остальные показания являются лишь относительными, следовательно, с ними можно и нужно бороться консервативными методами.

ГМ и аллергия

Говоря о проблеме ГМ, зачастую забывают о том, что такая ситуация может возникнуть вследствие аллергии. Аллергический назофарингит (АН) — это хроническое заболевание ГМ, развивающееся вследствие контакта с аллергенами, которое проявляется затруднением носового дыхания, ринореей, ощущением зуда в носу, храпом и гнусавостью. В основе патогенеза АН лежит продукция антител, которые ведут себя агрессивно по отношению к потенциальному аллергену, пытаясь отторгнуть его. Попросту говоря, аллергия представляет собой своеобразную «медвежью услугу» иммунной системы, которая проявляется выработкой антител на в принципе безвредные вещества. Продукция антител, а также их встреча с аллергенами, провоцируют аллергическую реакцию, одним из проявлений которой и является АН с формированием характерных назальных и вненазальных симптомов. ГМ расположена в «критической зоне», где регистрируется наиболее интенсивное воздействие антигенов как инфекционной, так и неинфекционной природы. При АР аденоиды становятся своеобразным шоковым органом, на поверхности которого задерживаются ингаляционные аллергены. Детальный патогенез формирования симптомов АН был описан рядом отечественных и зарубежных исследователей, а этапы формирования заболевания обобщенно выглядят так:

- 1) затруднение назального дыхания (вследствие любой причины);
- 2) нарушение мукоцилиарного клиренса и возникновение застоя слизи в полости носа и носоглотке;
- 3) фиксированные в полости носа и носоглотке аллергены становятся триггерами

аллергического воспаления, на этом фоне размножение вирусов и бактерий приводит к возникновению инфекционного воспаления.

В целом назофарингит и ГМ — очень распространенные состояния детского возраста. Однако доказано, что ГМ чаще встречается именно у детей с атопией. В исследовании М. Modrzynski и Е. Zavisza (2007) отмечается, что наиболее часто ГМ встречается у детей с АР или с АР в сочетании с бронхиальной астмой. При этом частота ГМ у детей с АР в возрасте 6 лет достигает 90%. Наиболее значимая по отношению к ГМ сенсibilизация отмечается на пыльцу деревьев, растений и плесневые грибки. Каков же механизм развития ГМ при АР? У больных АР синтез IgE происходит преимущественно в области лимфоэпителиального кольца Пирогова-Вальдейера и в лимфатических узлах, а не в слизистой полости носа, на которой тучные клетки появляются уже покрытые антителами. То есть в ГМ происходит переключение синтеза антител на IgE, что приводит к развитию IgE-зависимого аллергического воспаления. При этом эозинофильный катионный протеин и многочисленные провоспалительные цитокины длительно стимулируют ткани ГМ, что и вызывает его гипертрофию.

Очень важным вопросом является проблема своевременной диагностики АН. Это способствует профилактике расширения спектра аллергенов и развития бронхиальной астмы. Современный диагностический алгоритм АН должен включать сбор жалоб и углубление изучения анамнеза, объективное обследование больного, аллерготестирование, консультирование врачей-специалистов. К сожалению, сегодня сложилась такая ситуация, что врачи смежных специальностей у одного ребенка с АН могут увидеть черты разных заболеваний: оториноларинголог — аденоидит и ГМ, аллерголог — АР, невролог — задержки умственного развития, педиатр вообще видит часто и длительно болеющего пациента. Независимо от специальности врачи должны понимать, что назальные симптомы в сочетании с плохим сном, храпом, отставанием в развитии, сонливостью и т.д. с высокой долей вероятности могут быть проявлениями аллергии. Эндоскопические признаки АН являются бледно-розовый цвет лимфоидной ткани, выраженная отечность, сглаженная поверхность и обильный секрет слизистого характера. В отличие от АН неаллергический аденоидит проявляется гиперемией лимфоидной ткани, незначительной отечностью, сглаженностью поверхности и слизисто-гнойным секретом. Безусловно, основой точной диагностики АН является аллерготестирование. Лечение АН сегодня производится как с помощью АГП и топических кортикостероидов, так и с применением методов аллерген-специфической иммунотерапии.

Разумеется, описать в рамках газетной статьи весь круг вопросов, рассмотренных в ходе школы доказательной медицины, не представляется возможным. Однако мы выражаем надежду, что начатая не так давно инициатива по проведению школ практикующего оториноларинголога будет иметь многолетнее и успешное продолжение. Интерес практикующих врачей к мероприятию, высочайший уровень докладчиков, а также продуманная инновационная организация мероприятия — вот те факторы, которые гарантируют, что наши надежды оправдаются в полной мере.

Подготовила Елена Рыженко



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- О.М. Біловол**, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. 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
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика 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. Майданик**, 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. Пасєнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України
- Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ №14875-3846Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37631
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Олександра Меркулова	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ілона Дюдіна	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Олена Северцева	
ДИЗАЙНЕРИ	Рена Гарняк	
	Максим Маліков	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Ірина Гарнатко	
	Наталія Дехтяр	
	Олександр Воробйов	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Контактні телефони:
	Інна Головка	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Зоя Маймескул	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
	Мирoslava Табачук	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Газету віддруковано у ДТОВ «Видавничий дім «АванпостПрим», м. Київ, вул. Сурикова, 3/3.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Замовлення № Наклад 15 000 прим.



Захворювання органів дихання? Імупрет®



- перешкоджає поширенню інфекції¹
- зміцнює імунітет²
- захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти с 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня.

Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодуючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодуючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; Саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmel) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.С. №UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 26.07.12.

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

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



корінь
алтея



квітки
ромашки



трава
хвоща



листя
волоського
горіха



трава
тисячолітника



кора
дуба



трава
кульбаби

Алергічний риніт: можливості сучасної патогенетичної терапії

Алергічний риніт (АР) – захворювання, питання про яке останні роки не оминає жодна науково-практична конференція терапевтичної, педіатричної, оториноларингологічної чи імунологічної тематики, адже його поширеність невинно зростає, незважаючи на постійне вдосконалення методів діагностики та лікування. Закономірно, що не була виключенням і науково-практична конференція «Актуальні питання і практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги», яка відбулася 6-7 квітня в м. Києві. Спікери конференції представили доповіді, присвячені сучасним методам діагностики, алергоспецифічної терапії та патогенетичного лікування АР. Примітно, що педіатрична спрямованість конференції зумовила певну особливість: усі лікувальні засоби розглядали з позиції безпеки, отже, у фокус уваги шановних доповідачів потрапили лише найсучасніші та найбільш досліджені препарати.

Традиційно жива й емоційна доповідь заступника керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Колонійченка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Інни Володимирівни Гогунської була присвячена сучасним методам діагностики алергічних захворювань та безпечним засобам для патогенетичного лікування АР.



— Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) поширеність сезонного АР серед населення різних країн світу коливається від 1 до 40%, ціло-річного – від 1 до

18%. АР – одна з найбільш поширених хвороб серед дітей до 18 років; загалом у світі налічується близько 500 млн осіб, схильних до цього захворювання. Патогенетичну основу АР становлять ІgE-опосередковані алергічні реакції, з розвитком яких розпочинається формування алергічного запалення. Тобто початком такої реакції є зустріч ІgE з алергеном – антигеном, що спричиняє у сенсibilізованих осіб розвиток алергічного каскаду. Алергени поділяють на ендоекзогенні, до останніх можна віднести антигени інфекційної (мікроорганізми) та неінфекційної природи (побутові, промислові, лікарські, пилові). Крім того, виокремлюють повні й неповні (гаптени) алергени. Повний алерген включає білок-носії і детермінантну групу, здатний індукувати утворення антитіл і взаємодіяти з ними. Тим часом гаптен являє собою білок, що не здатний спричиняти алергічну реакцію у схильного індивідуума. Втім, незважаючи на це, він може зв'язуватися з ІgE через структурну подібність із повним алергеном і викликати клінічно значущі симптоми вже під час першого контакту. Після імунологічної стадії алергічної реакції розвиваються патохімічна і патофізична стадії, унаслідок яких відбувається вивільнення медіаторів алергії.

Сьогодні до стандартів діагностики алергії належить алерготестування, яке є необхідною умовою для специфічного лікування алергії, усунення обставин ризику контакту з алергеном, оцінки подальшого прогнозу, ранньої ідентифікації дітей із підвищеним ризиком алергічної патології. Алерготестуванню мають підлягати особи з імовірно алергічною симптоматикою (бронхіальна астма (БА), клінічна підозра на АР,

харчову алергію). Особливо це актуально у разі гострої симптоматики, персистуючого або рекурентного перебігу хвороби, а також у ситуаціях, коли існує необхідність у профілактичній терапії. Клінічний алгоритм алерготестування поетапно виглядає так: вивчення анамнезу та історії хвороби → шкірні тести → ІgE-антитіла тести → провокаційні тести. При цьому змінювати порядок досліджень недоцільно, а іноді й небезпечно. Слід зазначити, що показник загального ІgE давно вже втратив своє значення в діагностиці алергії, тому що, за статистикою, близько 50% пацієнтів з алергічними захворюваннями мають нормальний рівень цього показника за наявності підвищених специфічних Іg. Окрім того, високі рівні загального ІgE спостерігаються при низці інших захворювань (гельмінтози, аутоімунні захворювання тощо), що не мають стосунку до алергії. Сучасним тестом на наявність алергії є Фадіатоп, що являє собою дослідження, у ході якого вимірюють специфічні імуноглобуліни Е до найбільш поширених інгаляційних алергенів. Використовується в усьому світі для первинної діагностики чутливості до інгаляційних алергенів. Тест дає змогу визначити підвищення рівня специфічних ІgE одночасно до алергенів різних груп, таких як пилові, плісняві, кліщові алергени, алергени тварин, тарганів тощо. Із результату дослідження не буде відомо, до якого саме алергену виявлено підвищення антитіл, проте у разі отримання негативного результату можливі алергічні реакції на найбільш часті інгаляційні алергени будуть виключені. В ході аналізу перевіряють наявність атопії (особистої або сімейної схильності до вироблення специфічних ІgE у відповідь на нормальний вплив поширених алергенів), яка може супроводжуватися симптомами або бути безсимптомною. Взагалі цей тест дає змогу з високою ймовірністю (>95%) підтвердити/спростувати алергічну природу респіраторного захворювання, отже, може бути своєрідним скринінгом для лікарів без алергологічної спеціалізації. Позитивний результат Фадіатопу є показанням для консультації алерголога.

Отже, діагностика АР сьогодні вже не є таким аж складним завданням. Проте лікування алергії досі викликає безліч запитань. Наразі великого поширення набувають методи алергоспецифічної імунотерапії, утім, призначати й проводити таке лікування може лише алерголог. Метод має свої показання та обмеження, отже, засоби патогенетичної терапії, які до того ж є загальнодоступними (тобто їх може

з успіхом призначати лікар будь-якої спеціальності), в жодному разі не втрачають свого значення. В усіх сучасних посібниках та європейських рекомендаціях (EAACI, GA2LEN, EDF, WAO, ARIA) антигістамінні препарати (АГП) розглядають як першу лінію терапії АР. Безумовно, мають на увазі насамперед АГП другої генерації, які відповідають адекватним потребам сучасної людини (як дорослої, так і дитини) і мають перелік побічних реакцій, що виключає снодійну та седативну дію. Проте, обираючи засіб останньої генерації, варто зважити всі «за» і «проти», адже не всі АГП II покоління однаково ефективні й безпечні. Найновішим АГП на сучасному фармацевтичному ринку є біластин (Ніксар®). Біластин є похідним піперидину й належить до групи АГП II покоління. Які ж основні переваги має біластин перед іншими АГП? Відповісти на це запитання допоможуть рекомендації консенсус-групи CONGA (Consensus Group on New-Generation Antihistamines), яку було створено за підтримки Британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI) саме для вирішення проблеми з питань визначення необхідних критеріїв до АГП нової генерації. Наразі існує три основних критерії CONGA, а саме:

1. CONGA I – частота випадків суб'єктивної сонливості.
2. CONGA II – об'єктивні когнітивні й психомоторні функції.
3. CONGA III – оцінка зайнятості Н₁-рецепторів головного мозку за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ).

Розглянемо відповідність біластину цим трьома критеріям.

1. Частота випадків суб'єктивної сонливості під час використання біластину схожа з такою при застосуванні плацебо. Це було підтверджено в ході подвійних сліпих досліджень при лікуванні різної алергічної патології (інтермітуючий і персистуючий АР, кропив'янка). Висновок: біластин не призводить до виникнення ефекту суб'єктивної сонливості.

2. Об'єктивні когнітивні й психомоторні функції пацієнтів, що приймають біластин, не відрізняються від аналогічних у групах плацебо. Навіть при застосуванні в подвійній дозі (тобто 40 мг 1 раз на добу) біластин не погіршує психомоторної здатності, що доведено в ході багатьох клінічних досліджень. Біластин у дозі 20 і 40 мг не продемонстрував різниці з плацебо за результатами тесту на час простої психомоторної реакції. CONGA II визначає, що АГП II покоління істотно розрізняються за впливом на здатність до керування автомобілем. Зокрема,

для деяких препаратів характерні ранні побічні ефекти з боку центральної нервової системи (ЦНС), які згодом можуть минати під час продовження лікування. Для оцінки впливу таких побічних ефектів на здатність керувати автомобілем був розроблений спеціальний тест, який проводять у реальних умовах на швидкісній трасі. Цей тест є більш чутливим порівняно з лабораторними вимірами і вважається стандартним при вивченні седативних ефектів ліків. Під час тесту водій має проїхати 100 км, рухаючись із постійною швидкістю (90-95 км/год) по центру крайньої правої смуги. Керування автомобілем оцінюють за стандартним відхиленням латеральної позиції (СВЛП); чим більше СВЛП, тим сильніше порушена здатність керувати автомобілем. Вплив біластину на керування в реальних умовах оцінювали в подвійному сліпому перехресному дослідженні S. Conen і співавт. (2011), в яке було залучено 22 здорових добровольців, що були рандомізовані для прийому біластину (20 або 40 мг), гідроксизину 50 мг (активний контроль) або плацебо 1 раз на добу протягом 8 діб. Первинною кінцевою точкою було СВЛП, яке оцінювали в 1-й та на 8-й день. За результатами дослідження виявилось, що біластин на відміну від гідроксизину у стандартній чи навіть подвійній дозі не викликає жодних порушень під час водіння, адже показники СВЛП в осіб, які приймали біластин, відповідали рівню в групі плацебо.

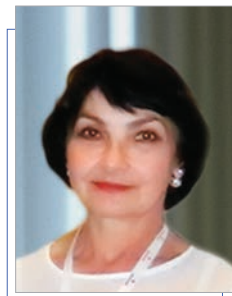
3. Ключове значення для виникнення побічних ефектів з боку ЦНС, включаючи сонливість, когнітивні порушення, зниження уваги, має здатність АГП проникати через гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуватися з Н₁-гістаміновими рецепторами у ЦНС. У дослідженні M. Fagge і співавт. (2013) стежиться чітка кореляція між кількістю окупованих Н₁-рецепторів у ЦНС (було визначено за допомогою ПЕТ) і впливом на когнітивну/психомоторну функцію. Проведене подвійне сліпе перехресне дослідження показало, що під час оцінки кількості окупованих Н₁-рецепторів у ЦНС не було зареєстровано жодних відмінностей у групі біластину 20 мг і плацебо.

Отже, біластин відповідає всім критеріям, що гарантує йому статус найбільш безпечного АГП сучасності за наявності високої ефективності. Сьогодні біластин рекомендований до застосування у дітей у віці старше 12 років. Наразі тривають затверджені ЕМА дослідження з вивчення безпеки застосування засобу в педіатричній практиці. Дослідження виконують за участю дітей у віці 2-18 років з метою патогенетичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки. В 2015 році були опубліковані перші результати німецького дослідження ефективності та безпеки використання біластину в педіатричній практиці. Так, N. Zoltan і співавт. (2015) дійшли такого висновку: частота виникнення побічних ефектів у дітей у віці 2-11 років на тлі застосування 10 мг біластину перебуває

на рівні плацебо. Це підтверджує той факт, що біластин у дозі 10 мг на добу є безпечним АГП для використання в педіатричній практиці.

Отже, найближчим часом слід очікувати змін та інструкції до препарату Ніксар®, а доти – безпечно й ефективно лікувати своїх пацієнтів у віці старше 12 років найсучаснішим АГП сьогодення.

Доповідь на тему «Особливості патогенетичної терапії алергічного риніту в підлітків» представила **завідувач кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Миколаївна Охотнікова.**



– Варто нагадати, що згідно із сучасною класифікацією ВООЗ підлітками вважаються особи віком від 10 до 20 років. У сучасній педіатрії критерії дещо інші: ми вважаємо

підлітками дітей віком 15-18 років. Однак різні підходи до вікових критеріїв не змінюють дійсність: сьогодні кожна п'ята людина у світі є підлітком. Це особливо важливо пам'ятати в розрізі того, що саме в підлітковому періоді формується «медичний» багаж людини на весь наступний період життя.

АР належить до захворювань із високим рівнем поширення серед дитячого та підліткового населення. Через недооцінку алергодіагностики наслідками недиагностованого АР можуть бути риносинусити, секреторні отити, аденоїдити, що нерідко зумовлює виконання небажаних оперативних втручань, таких як пункції гайморових пазух, аденотомія, повторні поліпектомії, а також тривале й часте застосування деконгестантів, що саме по собі небезпечно розвитком атрофії слизової оболонки носа. Крім того, недиагностовану АР закономірно супроводжує коморбідність із розвитком такого важкого захворювання, як БА, яку теж не виявляють тривалий час, особливо у разі легких початкових проявів, при цьому часто й безуспішно застосовуючи неадекватну фармакотерапію: антибіотики, гормопатію і фітотерапію. Відтак АР, як і БА, потрібно виявляти якомога раніше. Варто навести простий приклад щодо небезпеки затягування з діагностикою: на початку АР найчастіше має ознаки моноенсибілізації, однак вже через 4 роки з часу початку хвороби в 69,3% випадків розвивається поліенсибілізація, тобто розширення спектра алергенів. Через 7 років після початку захворювання поліенсибілізація спостерігається уже в 76,7% хворих.

Метою лікування пацієнтів з АР має бути контроль над симптомами хвороби, запобігання розширенню спектра алергенів та розвитку його ускладнень, відсутність обмежень у повсякденному житті й фізичної активності, відсутність впливу симптомів АР на навчання та працездатність хворих, профілактика формування БА і відсутність побічних ефектів терапії, що в цілому забезпечує високу якість життя пацієнтів. Ступенева терапія АР, згідно з рекомендаціями ЕААСІ/АІА з лікування АР, рекомендує як базисну терапію тривале

застосування протизапальних препаратів з урахуванням тяжкості та особливостей перебігу АР як перорально, так і інтраназально зі зменшенням обсягу й інтенсивності протизапальної терапії при досягненні стабільного контролю за симптомами АР. До медикаментозних засобів, що застосовують у терапії АР, належать пероральні (системні) Н₁-АГП II покоління, що є препаратами першого вибору в лікуванні хворих з інтермітуючим та легким персистуючим АР, окрім випадків персистуючого АР із середньотяжким/тяжким перебігом. На назальні та очні симптоми системні Н₁-АГП діють дуже швидко: менш ніж через 1 год, а також ефективні у разі закладеності носа. Відносно нещодавно на світовому фармацевтичному ринку з'явився сучасний АГП II покоління біластин (Ніксар®). Виробник препарату та науковці сьогодні називають біластин останньою інновацією в контролі над алергією. Утім, «новий» іще не означає «кращий». Чи може біластин спростувати це твердження? Спробуємо відповісти, звернувшись до останніх світових досліджень.

У дослідженні F. Horak і співавт. (2010) 75 алергіків провокували пиломком протягом 6 год у перший день і 4 год – на другий день. Біластин 20 мг, цетиризин 10 мг, фексофенадин 120 мг або плацебо були використані одноразово перорально через 2 год після початку провокації. Назальні симптоми оцінювали в учасників на 1-й та 2-й день за загальноприйнятою шкалою TSS (Total Symptoms Score). Біластин продемонстрував швидкий початок дії (вже протягом 1 год), а тривалість ефекту зберігалася упродовж більш ніж 26 год. За цими параметрами біластин не поступався цетиризину і був значно кращим за фексофенадин. Безпечність біластину автори дослідження оцінили як найкращу серед інших використаних ними АГП. Згідно з даними дослідження P. Kuna і співавт. (2009), у якому взяли участь 683 пацієнти із сезонним АР віком від 12 до 70 років, ефективність біластину в дозі 20 мг 1 раз на добу в полегшенні симптомів САР значно перевищувала плацебо та дорівнювала такій у цетиризину в дозі 10 мг. Однак біластин порівняно із цетиризином продемонстрував значно кращий профіль безпеки завдяки суттєво меншій кількості та вираженості побічних ефектів. Згідно з результатами дослідження Jauregui і співавт. (2016) біластин у дозі 20 мг демонструє найменшу спроможність зв'язуватися з церебральними Н₁-рецепторами порівняно з найпопулярнішими АГП I і II поколінь (цетиризин, кетотифен, фексофенадин тощо). Отже, рівень безпеки біластину є найоптимальнішим.

Таким чином, сьогодні можна говорити про те, що біластин є найсучаснішим АГП II покоління і високоефективним засобом для патогенетичного лікування АР. Оптимальний профіль безпеки дозволяє рекомендувати Ніксар® до застосування не лише в дорослій, а й у педіатричній практиці для лікування підлітків у віці старше 12 років.

Результати конференції дають змогу зробити висновок, що повна перемога над алергією – поки що лише завдання сучасної медицини. Проте патогенетичне лікування АГП наразі можна проводити не тільки ефективно, а й абсолютно безпечно.

Підготувала **Олександра Меркулова**



З М І С Т

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Алергологія та оториноларингологія: є контакт?

В.І. Попович 11

Аллергический ринит: мнение эксперта

С.М. Пухлик 12-13

Алгоритм клінічної діагностики та фармакотерапії. Помилки в діагностиці алергічного риніту

В.І. Попович, А.О. Кіяшко 14

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Алергічний риніт: застосування антигістамінних лікарських засобів

М.В. Хайтович 30-31

Монтелукаст в терапії бронхіальної астми

С. Marcello, L. Carlo 43

Химическое оружие и борьба с ним в Первой мировой войне

..... 44-45

Шляхи подолання антибіотикорезистентності при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів

Я.О. Дзюблик 47

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

GOLD-2017: что нового? 3

Лимфогенный карциноматоз легких: клинические наблюдения

В.К. Гаврисюк, О.В. Страфун, О.В. Шадрина и др. 32-33, 45

Обструктивні захворювання легень: реалії клінічної практики

Ю.М. Мостовой, Т.О. Перцева, М.М. Островський 34-36

Актуальні проблеми лікування пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень

М.М. Островський, Я.О. Дзюблик 38-39

Стратегии модификации естественного течения бронхиальной астмы у детей

К.А. Lee-Sarwar, L.B. Bacharier, A.A. Litonjua 40-41

Можливості застосування β₂-агоністів тривалої дії в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

М.М. Островський 50

АЛЕРГОЛОГІЯ

Алергічний риніт: можливості сучасної патогенетичної терапії 8

Сучасні методи терапії алергічних захворювань глоткового мигдалика 10

Аллерген-специфическая иммунотерапия: преимущества и недостатки

С. James, D.I. Bernstein 18-19

Алгоритмы оказания помощи при острых аллергических состояниях: анафилаксия

И.В. Гогунская 22-23

Алергія на алкогольні напої: клініка, діагностика, лікування

С.В. Зайков, Г.О. Варицька, Т.В. Кириленко 25-27

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Школа доказательной медицины: в фокусе тонзиллит 4-6

Аденоїди: п'ять поширених міфів 20

Роль топических противовоспалительных средств в терапии заболеваний лимфоглоточного кольца

В.І. Попович 24

Використання назального спрею Форінекс в післяопераційному періоді у пацієнтів з поліпозним риносинуситом та аспіриновою тріадою

В.І. Нестерчук 28

Можливості протівірусної терапії в лікуванні гострого вірусного риносинуситу

Т.Ю. Запорожець 48-49

Сучасні методи терапії алергічних захворювань глоткового мигдалика

Незважаючи на доволі широку поширеність такого захворювання, як аденоїдит, питання про оперативне й консервативне лікування цієї хвороби на вітчизняних науково-практичних конференціях обговорюється нечасто. Ще рідше розглядається проблема алергічних аденоїдитів.



Саме цю складну дискусійну й, безумовно, актуальну тему обрав для своєї доповіді в рамках науково-практичної конференції «Міждисциплінарний підхід до діагностики та лікування тонзиліту з позицій доказової медицини», що відбулася 21 квітня в Харкові, **завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор**

Сергій Михайлович Пухлік.

— Алергічний аденоїдит (АА) — це хронічне захворювання глоткового мигдалика, яке розвивається внаслідок контакту з алергенами й проявляється утрудненням носового дихання, ринореєю, відчуттям свербіння в носі, хрипінням і гугнявістю. Основою патогенезу АА є продукція антитіл, що агресивно поведуться стосовно потенційного алергену, намагаючись відторгнути його. Відтак алергія являє собою своєрідну «ведмежу послугу» імунної системи, яка проявляється виробленням антитіл на у принципі нешкідливі речовини. Продукція антитіл, а також їхня зустріч з алергенами провокують алергічну реакцію, одним із проявів якої є АА з формуванням характерних назальних і позаназальних симптомів.

Глотковий мигдалик розташований у «критичній зоні», у якій реєструють найбільш інтенсивний антигенний вплив – як інфекційної, так і неінфекційної природи. При алергічному риніті (АР) аденоїди стають своєрідним шоківим органом, на поверхні якого затримуються інгалаційні алергени. Вітчизняні й зарубіжні дослідники докладно описали патогенез формування симптомів АА. Основними його етапами є такі:

1. Утруднення назального дихання (через будь-яку причину).
2. Порушення мукоциліарного транспорту й виникнення застою слизу в порожнині носа та носоглотці.
3. Фіксовані в порожнині носа й носоглотці алергени стають тригерами алергічного запалення, на цьому тлі розмноження вірусів та бактерій призводить до виникнення інфекційного запалення.

Взагалі аденоїдит і гіпертрофія глоткового мигдалика (ГГМ) – доволі поширені у дитячому віці. Проте доведено, що ГГМ частіше трапляються саме в дітей з atopією. У дослідженні М. Modrzynski і Е. Zavisza (2007) зазначається, що найчастіше ГГМ зустрічається у дітей з АР чи з АР у поєднанні з бронхіальною астмою (БА). При цьому частота ГГМ у дітей з АР у віці 6 років сягає 90%. Найбільш значуща стосовно ГГМ сенсibilізація спостерігається на пилок дерев, рослин та плісняві грибки.

Тож який механізм розвитку ГГМ при АР? У хворих на АР синтез IgE відбувається переважно в ділянці лімфоєпітеліального кільця Пирогова-Вальдейєра та в лімфатичних вузлах, а не на слизовій оболонці порожнини носа, на якій опасисті клітини з'являються уже вкриті антитілами. Тобто в глотковому мигдалику відбувається переключення синтезу антитіл на IgE, що призводить до розвитку IgE-залежного алергічного запалення. При цьому еозинофільний катіонний протеїн і численні прозапальні цитокіни тривалий час стимулюють тканину глоткового мигдалика, що й сприяє його гіпертрофію.

Дуже важливим питанням є своєчасна діагностика АА, що сприяє профілактиці розширення спектра алергенів та розвитку БА. Сучасний діагностичний алгоритм АА має передбачати:

- збір скарг і поглиблення вивчення анамнезу;
- об'єктивне обстеження хворого;
- алерготестування;
- консультування у лікарів-спеціалістів.

На жаль, наразі склалася ситуація, коли лікарі суміжних спеціальностей у дитини з АА можуть побачити симптоми різних захворювань: оториноларинголог – аденоїдит і ГГМ, алерголог – АР, невролог – затримку психорозумового розвитку, а педіатр узагалі бачить пацієнта, що хворіє часто й тривалий час. Незалежно від спеціальності лікарі, на прийом до яких приходять такі діти, мають розуміти, що назальні симптоми в поєднанні з поганим сном, хропінням, відставанням у розвитку, сонливістю тощо з високою ймовірністю можуть бути проявами алергії. Ендоскопічними ознаками АА є блідо-рожевий колір лімфоїдної тканини, виражена набряклість, згладжена поверхня і рясний секрет слизового характеру. На відміну від АА неалергічний аденоїдит проявляється гіперемією лімфоїдної тканини, незначним набряком, згладженою поверхнею та слизово-гнійним секретом. Безумовно, основою діагностики АА є алерготестування.

Тим часом не лише діагностика АА є складним питанням — лікування також викликає безліч суперечок. Проте у разі встановлення правильного діагнозу алгоритм лікування доволі простий. Утім, слід зауважити, що алергія не виліковується у повному розумінні цього слова, адже «забути» алерген імунна система може тільки у разі тотального імунodefіциту. Отже, завданням лікування АА має бути усунення симптомів та індукція тривалої ремісії. Відповідно до сучасної концепції основою медикаментозного лікування АА є ступінчасте застосування патогенетично зумовленої фармакотерапії, що ґрунтується на розумінні основних механізмів розвитку алергії. Принципи лікування АА відповідно до ступеня тяжкості захворювання наведені в таблиці 1.

Призначення елімінаційної іригаційної терапії необхідне для очищення слизової оболонки від патогенів та алергенів, пилових іригантів, продуктів клітинного розпаду й запальних субстанцій, а також від густого секрету. Іригаційну терапію проводять із використанням ізотонічних розчинів морської солі. Подальші призначення потрібно робити з огляду на дані щодо дії основних груп лікарських засобів на симптоми АА, а також на тяжкість захворювання. Ефективність різних груп препаратів, що використовують для усунення проявів алергії, стосовно різних симптомів АА і АР наведено в таблиці 2.

Як бачимо, антигістамінні засоби (АГС) тією чи іншою мірою здатні подолати всі симптоми алергії. АГС являють собою групу лікарських засобів, дія яких реалізується через зв'язування на конкурентних принципах із рецепторами гістаміну на клітинах різних тканин організму. Таким чином нівелюються ефекти гістаміну на органи-мішені. Як відомо, саме гістамін є основним медіатором алергічного запалення, що відіграє провідну роль у виникненні таких симптомів, як порушення носового дихання, ринорея, чхання, свербіж.

АГС традиційно поділяють на дві групи-покоління. Залежно від приналежності конкретного АГС до одного з поколінь можна говорити про рівень побічних ефектів під час використання цього засобу. АГС першого покоління (димедрол, супрастин, діазолін, тавегіл, піпільфен тощо) мають суттєві недоліки, до яких, зокрема, належать:

- короткочасність антигістамінної дії (1-3 год);
- неповне зв'язування з H_1 -гістаміновим рецептором;

- проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (снодійна дія, седация);
 - швидке звикання (7-12 діб);
 - неселективність дії (зв'язування з іншими рецепторами: М-холінорецепторами, α -адренорецепторами).
- Натомість АГС другого покоління (наприклад, лоратадин, цетиризин) мають такі переваги:
- відсутність седативної дії у терапевтичних дозах;
 - швидкий початок дії (1-3 год);
 - тривалість дії 12-24 год;
 - відсутність тахіфілаксії при тривалому застосуванні.

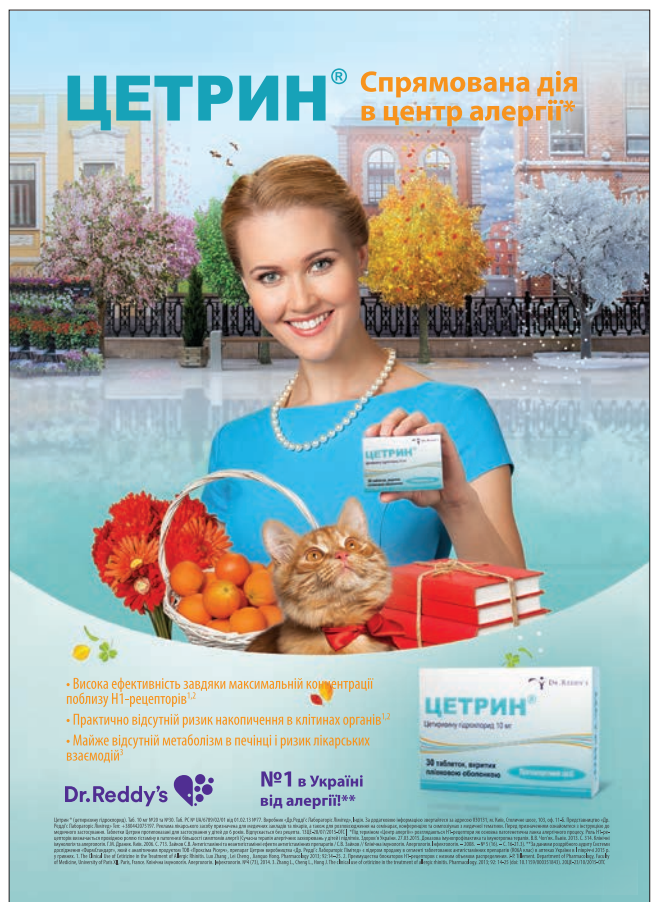
Проте й серед АГС другого покоління існують певні відмінності. Наприклад, лоратадин, акривастин метаболізуються в печінці через систему цитохрому P450 і перетворюються в активні метаболіти, які й блокують H_1 -рецептори гістаміну. Натомість цетиризин (Цетрин®) – активний метаболіт, лише 8-10% активної речовини метаболізується в печінці. Завдяки цьому цетиризин не конкурує за ферментні системи печінки й не впливає на метаболізм інших лікарських засобів. Узагалі цетиризин має сприятливі фармакокінетичні характеристики. Так, цетиризин має низький обсяг розподілення, що забезпечує створення високих концентрацій препарату в ділянці основного розташування H_1 -рецепторів – міжклітинному просторі. Майже повна відсутність проникнення в клітину забезпечує нівелювання ризику токсичної дії засобу на клітини органів. Висока ефективність цетиризину доведена в ході багатьох клінічних досліджень. Так, Lee і співавт. (2009) довели, що протизапальна активність цетиризину є вищою за таку в левоцетиризину. Окрім того, цетиризин наразі є найбільш вивченим АГС другого покоління, що забезпечує безпечність лікування будь-яких алергічних захворювань.

Ще однією групою препаратів, які суттєво впливають на прояви АА, є топічні кортикостероїди (ТКС). Необхідно нагадати, що цю групу препаратів не слід використовувати при легких інтермітуючих симптомах АА і АР. Проте ТКС – сучасні засоби контролю за алергією. Маємо пам'ятати, що не всі ТКС однакові й відрізняються ступенем біодоступності, що й зумовлює профіль безпеки кожного окремого препарату. Перед призначенням ТКС варто звернути увагу на вікові обмеження, зазначені в інструкції.

Терапію АГС і ТКС можуть використовувати у своїй практиці лікарі будь-яких спеціальностей, натомість імунотерапія – поле діяльності лікарів-алергологів. Імунотерапія вважається сучасним засобом індукції тривалої ремісії алергічних захворювань, профілактикою розширення спектра алергенів і розвитку БА.

Доповідь професора С.М. Пухліка викликала великий резонанс серед президії та гостей конференції, адже АА досі залишається захворюванням, яке не завжди вчасно розпізнають, діагностують і призначають правильне лікування. Лікарі-практики мають пам'ятати: щороку захворюваність на алергію зростає і треба бути особливо пильними у разі наявності симптомів тривалої хвороби респіраторного тракту, особливо якщо йдеться про дітей.

Підготувала **Олександра Меркулова**



Таблиця 1. Принципи сучасного лікування АА

Легкий інтермітуючий	Помірно тяжкий інтермітуючий	Легкий персистуючий	Помірно тяжкий персистуючий
	Інгібітори лейкотрієнів		
	Ендоназальні кортикостероїди		
	Пероральні неседативні антигістамінні засоби		
Елімінаційна іригаційна терапія			
Елімінація алергенів та подразників			
	Імунотерапія		

Таблиця 2. Ефективність різних груп препаратів стосовно окремих симптомів АР і АА

Групи препаратів	Чхання	Ринорея	Назальне свербіння	Закладеність носа
Антигістамінні засоби	+++	++	+++	+/-
Деконгестанти	-	-	-	+++
Кромони	+	+	+	+/-
Ендоназальні кортикостероїди	+++	+++	+++	++



В.І. Попович

д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Оториноларингологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Алергологія та оториноларингологія: є контакт?

У наш час слово «алергія» ми дедалі частіше чуємо з вуст лікарів та пацієнтів. Тим часом ситуацію з діагностикою алергічних захворювань в Україні можна описати виразом «Невідоме породжує оману». Багато хто з лікарів схильні перебільшувати значення алергії, пояснюючи її проявами будь-яку хворобу, етіологія якої викликає запитання. Інші просто закривають очі на цю проблему, що, на жаль, у підсумку призводить до пізньої діагностики захворювання і неадекватного менеджменту пацієнтів. Це полярні моделі лікарської тактики, проте слід розуміти, що ми стикаємося з банальним незнанням. Оториноларингологи у своїй практиці доволі часто мають справу з алергічними захворюваннями, насамперед з алергічним ринітом (АР). Що можна сказати про рівень діагностики алергії у сучасній вітчизняній оториноларингології? Чи завжди пацієнти отримують адекватну допомогу? Як контактують і чи досягають взаєморозуміння вітчизняні оториноларингологи й алергологи? На ці та інші непрості запитання відповів професор Василь Іванович Попович.

Василію Івановичу, наскільки актуальною є проблема алергії в оториноларингології? З якими проблемами стикаються ЛОР-лікарі під час діагностики алергічних захворювань?

— Алергія — одне з найпоширеніших хронічних захворювань в усьому світі. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2050 року у 50% населення планети діагностуватимуть ту чи іншу форму алергії. Як свідчать дані статистики, у середньому кожний 7-й українець хворіє на АР, а серед дитячого населення показник поширеності захворювання становить ~30%. Як бачимо, проблема вкрай актуальна як мінімум через високий рівень поширеності патології. Проте наявність значної кількості хворих на АР — це лише верхівка айсберга, адже недиагностовані і неліковані вчасно риніт чи назофарингіт алергічної етіології є предиктором розвитку бронхіальної астми й інших тяжких ускладнень. Окрім того, алергічні захворювання — це значний соціально-економічний тягар для кожної країни. Діагностика, лікування, профілактика загострень, покриття збитків від тимчасової та постійної непрацездатності великої кількості пацієнтів — це неповний перелік витрат, які держава спрямовує на розв'язання проблеми алергії.

Найбільш частою патологією алергічної природи, з якою стикається лікар-оториноларинголог, є АР. Насправді серед представників медичної спільноти тривалий час не вшухають суперечки стосовно того, хто ж має лікувати АР: алерголог чи оториноларинголог? Питання «не закрити» й донині. На жаль, така неоднозначність дозволяє деяким оториноларингологам закривати очі на проблему АР із самозаспокоїливим формулюванням: «Це не моє питання». Проте ЛОР-лікар в Україні — в разі більш доступний спеціаліст, ніж алерголог, адже потрапити на прийом до останнього мають змогу далеко не всі мешканці країни. Якщо оториноларинголог зі столиці чи обласного центру може розраховувати, що його пацієнтів проконсультує алерголог, то лікар із віддалених регіонів нерідко навіть не знає, куди й до кого давати направлення хворому з ознаками алергії. В такій ситуації слід пам'ятати: свої дії лікар має спрямовувати насамперед на покращення стану хворого та профілактику розвитку ускладнень. Тож абсолютно неважливо, лікар якої спеціальності поставив діагноз АР. Проте, звісно, що в алерголога є значно більше інструментів для діагностики та лікування АР, адже алерготестування й алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) може проводити лише лікар з алергологічною спеціальністю.

Стосовно рівня діагностики АР вітчизняними оториноларингологами, то наразі ми спостерігаємо неабиякий прогрес. Діагноз АР встановлюють дедалі частіше, хоча, безумовно, все ще спостерігається гіподіагностика, дуже часто трапляються випадки, коли впродовж кількох місяців пацієнту з алергією призначають антибіотики, нестандартизовані фітопрепарати, гомеопатичні засоби чи навіть імуностимулятори. Іноді зустрічаються пацієнти з АР, які перенесли непотрібні пункції верхньощелепних пазух та більш серйозні оперативні втручання (резекції носової перетинки, аденотомії, підслизової вазотомії нижніх носових раковин тощо). На жаль, такі випадки трапляються і в Україні, і в країнах Європи. Втім, необхідно зауважити, що впровадження засад доказової медицини у вітчизняну практику й підвищення доступності освітніх матеріалів (у тому числі світових) для практикуючих лікарів змінюють ситуацію

на краще. Наразі дедалі більше оториноларингологів використовують у своїй практиці методи експрес-діагностики наявності сенсibilізації, встановлюють коректний діагноз та обґрунтовано призначають консультацію алерголога.

Які завдання постають перед оториноларингологом щодо менеджменту пацієнта з АР?

— Насамперед хочу наголосити, що не можна применшувати ролі оториноларинголога у веденні пацієнтів з АР, оскільки без оцінки риноскопичної картини діагностику захворювання не можна вважати повною. Це пояснюється тим, що основні симптоми АР (закладеність носа, слизові виділення) — не специфічні суто для алергії. Отоларинголог має виключити інші діагнози зі схожою симптоматикою: риносинусит, назофарингіт, поліпозний етмоїдит тощо. Крім того, тільки оториноларинголог здатний виявити наявність ЛОР-ускладнень АР (отит, хронічний риносинусит, у тому числі поліпозний, тощо) і у разі потреби провести оперативне лікування. До речі, виникнення зазначених ускладнень, а також бронхіальної астми є наслідком несвоєчасно діагностованого й нелікованого АР.

Сучасна первинна діагностика АР передбачає:

- докладний алергологічний анамнез;
- фізичне обстеження;
- шкірні тести з алергенами (тести in vivo);
- провокаційні проби з алергенами (тести in vivo);
- діагностику in vitro;
- додаткові методи — загальнолабораторні, рентгенологічні, інструментальні, функціональні тощо.

Усі перелічені методи, крім тих, які виконують in vivo, — абсолютно під силу будь-якому оториноларингологу. Хочу зазначити, що рівень загального IgE давно вже втратив своє значення в діагностиці алергії: згідно зі статистикою майже у 50% пацієнтів з алергічними захворюваннями рівень цього показника перебуває в межах норми у разі підвищення концентрацій специфічних IgE. Крім того, зростання рівня загального IgE спостерігається при багатьох інших захворюваннях (гельмінтози, аутоімунна патологія тощо).

Окрім діагностики, отоларинголог має використовувати у своїй практиці ступеневу фармакотерапію АР, спостерігати за пацієнтами, запобігати розвиткові ускладнень АР і вчасно виявляти їх.

Які види лікування АР має у своєму арсеналі сучасний оториноларинголог?

- До основних напрямів сучасної терапії АР належать:
- елімінація етіологічно значущого алергену;
- АСІТ;
- фармакотерапія;
- навчання пацієнтів.

Перелічені методи, крім АСІТ, доступні будь-якому ЛОР-лікаря. Необхідно зазначити, що першочерговими завданнями лікування АР є контроль за симптомами, профілактика ускладнень, усунення обмежень повсякденної та фізичної активності хворих, мінімізація впливу симптомів на працездатність і навчання, профілактика астми, збільшення спектра алергенів та ускладнень АР з боку ЛОР-органів. Основою лікування АР мають стати елімінаційні заходи, спрямовані на виключення контакту з алергеном. Крім того, рекомендовано здійснювати ступеневу терапію згідно із протоколом Міжнародної робочої групи ініціативи Всесвітньої організації охорони здоров'я «Алергічний риніт та його



вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — ARIA). Важливу роль у фармакотерапії АР відіграють препарати таких груп, як блокатори H₁-рецепторів гістаміну й топічні кортикостероїди. Певна роль у лікуванні резистентних до стандартного лікування форм АР належить також інгібіторам рецепторів лейкотрієну.

Чому в умовах існування досить чітких критеріїв діагностики та лікування АР лікарі все-таки припускаються на цих етапах великої кількості помилок?

— Річ у тім, що АР часто протікає під маскою інших захворювань (гострі респіраторні інфекції (ГРІ), риносинусити). Крім того, на тлі АР частіше виникають запальні захворювання ЛОР-органів. Нерідко лікарі лікують очевидне, забуваючи про те, що часті інфекційні захворювання ЛОР-органів можуть бути маркером саме алергії. Певною проблемою є й те, що до схеми лікування ГРІ, риносинуситів, назофарингітів, отитів тощо доволі часто лікарі необґрунтовано включають антигістамінні засоби, які «змазують» картину захворювання. Так, за наявності, наприклад, гострого риносинуситу на тлі АР, лікування за протоколом (який, нагадаю, не передбачає застосування антигістамінних засобів) жодним чином не вплине на перебіг АР, тому неповне усунення симптомів захворювання після завершення курсу лікування обов'язково наштотує фахівця на думку про те, що діагноз необхідно переглянути. Тим часом, коли пацієнтові разом з основним лікуванням призначають антигістамінний засіб, симптоми АР зменшуються чи зникають на якийсь час, проте швидко через якийсь час повертаються. Нові прояви АР лікар трактує як повторний риносинусит і знову призначає досить серйозне лікування. Саме так у лікаря поступово формується хибна уява про природу захворювання пацієнта, якому починають «підтверджувати» хронічний риносинусит чи імунodefіцит. Останнє припущення може призвести до призначення імуностимуляторів, які призводять до того, що прояви АР стають іще більш явними. У зв'язку з цим хочу зробити два висновки. По-перше, призначення антигістамінних засобів без показань — серйозна помилка. По-друге, часті ГРІ, рецидивуючі риносинусити, назофарингіти, отити мають наштотувати лікаря на думку про можливість існування фонові алергічної патології в пацієнта.

Отже, питань щодо діагностики та лікування АР в оториноларингологічній практиці — чимало. Тож хочу наголосити, що навіть за умови обмежених знань про природу, діагностику та лікування алергічних захворювань кожний практикуючий лікар має пам'ятати, що існує можливість виникнення такої патології у будь-кого із хворих. Здорове настороженість щодо алергії унеможливить розширення спектра алергенів та сприятиме профілактиці розвитку тяжких ускладнень.

З огляду на актуальність проблеми алергії, яка, крім того, завжди загострюється у весняний період, я запросив до розмови лікаря-оториноларинголога, алерголога, завідувача кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Сергія Михайловича Пухліка, який більш докладно розповів про менеджмент пацієнтів з АР в Україні.

Аллергический ринит: мнение эксперта

Весна – прекрасное время года, время, когда природа расцветает, картина за окном меняет краски, а световой день увеличивается с каждым новым днем. Однако для многих людей период цветения является настоящим испытанием на прочность, ведь сезонный аллергический ринит (АР) – крайне распространенное заболевание в наших широтах. Учитывая сезонную актуальность проблемы, мы решили обсудить современные методы диагностики, лечения и профилактики АР с заведующим кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Михайловичем Пухликом.

? Сергей Михайлович, как известно, распространенность аллергической патологии увеличивается с каждым годом, и АР, к сожалению, не является исключением. Расскажите, в каком возрасте сегодня в Украине чаще всего дебютирует АР? Можно ли сказать, что диагностика АР зачастую является запоздалой?

– Действительно, АР сегодня является одной из наиболее распространенных проблем в аллергологии и ринологии. По данным разных источников, в Европе АР страдают более 150 млн человек. В Украине АР подвержены свыше 25% населения. Но все эти цифры очень условны, так как официально озвучивается число пациентов с уточненным диагнозом. А если больной не обращается к врачу или врач в месте проживания пациента нет вовсе? Сегодня наилучшие показатели в стране по различным заболеваниям отмечаются у жителей севера Житомирской области, где после аварии на Чернобыльской АЭС нет врачей в принципе, соответственно, нет диагнозов, нет и заболеваемости. Если в Украине официально на сегодня насчитывается около 200 врачей-аллергологов, значит, в каждой области имеется не более 3-4 специалистов, которые могут подтвердить диагноз. Единственное исследование по активному выявлению аллергических заболеваний на большой выборке пациентов проводилось в Винницкой области в 1980-х годах и через 15 лет повторно. Согласно результатам этого исследования отмечен рост аллергических заболеваний в два раза. Сводная статистика распространенности АР приведена на рисунке.

Отмечено, что чем выше уровень урбанизации страны, тем выше уровень заболеваемости аллергией. Основные аллергические заболевания – это АР, бронхиальная астма и крапивница. Этими проблемами, соответственно, занимаются оторино-

ларингологи, терапевты и дерматологи. Я не буду останавливаться на медикаментозной аллергии и анафилактическом шоке, так как это не соответствует теме нашей беседы.

Выделяют 2 формы АР – круглогодичную (КАР) и сезонную (САР). Первая форма заболевания вызывается постоянно присутствующими в атмосфере человека бытовыми аллергенами – это клещи домашней пыли, эпидермальные аллергены (шерсть животных, перья), плесневые аллергены, вторая форма – пылью различных деревьев и трав, то есть возникает в период цветения этих растений.

Вообще-то относительно классификации АР сегодня сложилась интересная ситуация: по версии Международного консенсуса (P. Van Cauwenberge et al., 2000), следует выделять 3 формы заболевания – САР, КАР и профессиональный АР. Всемирная организация здравоохранения выделяет 2 формы АР: интермиттирующую, когда проявления ринита беспокоят больного менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в год, и персистирующую – наличие симптомов заболевания более 4 дней в неделю или более 4 недель в год.

Некоторые специалисты считают, что первую классификацию нужно заменить на вторую. Другая часть ученых склонна к сохранению обеих – так они дополняют друг друга, указывая помимо сроков возникновения ринита и его частоту. Так, КАР, по-моему, может быть и персистирующей, и интермиттирующей. При этом период цветения и пыления амброзии на юге Украины продолжается более двух месяцев, то есть тоже, по сути, персистирующий, хоть и САР.

АР начинается чаще всего в детском и молодом возрасте. В целом аллергия – это удел людей молодого, наиболее трудоспособного возраста, поэтому она влечет за собой большие экономические траты. Европейские исследования GA2LEN оценивают

текущий убыток, наносимый работодателям выходом на работу лиц с нелеченным АР, в 100 млрд евро ежегодно! Исследования основаны на данных европейской статистики занятости и не касаются ущерба для общества из-за подобного присутствия больных лиц в школах или университетах.

Задокументированная распространенность АР среди детей различных возрастных групп в Украине такова: 6-7 лет – 38,5%, 13-14 лет – 47% от общей популяции. У мальчиков АР встречается чаще, чем у девочек, но с возрастом эта разница исчезает. Дети городов болеют значительно чаще, чем жители сельских районов. Профессор С.Н. Недельская из г. Запорожья изучала проблему АР у детей. По ее данным, только у 3,1 ребенка на 1 тыс. населения своевременно ставится диагноз АР. Остальные больные либо вовсе не лечатся, либо лечатся не от аллергии. Очень часто таких деток относят в группу часто и длительно болеющих и, соответственно, пытаются «укрепить их иммунитет». Нет ничего хуже для аллергика, чем пытаться как-то «поднять» или «укрепить» иммунитет. Нужно четко запомнить и внушать всем практикующим врачам, что аллергик – это человек с очень активным иммунитетом, поэтому он и реагирует на такие вещи, на которые обычный человек не реагирует. Аллергия – это единственная болезнь, при которой в старости становится легче, поскольку иммунная система перестает быть такой активной. Поэтому старики не умирают от астмы. Но если старику начать «поднимать иммунитет», вводить различные стимуляторы, то он начнет болеть аллергическими заболеваниями как в молодом возрасте.

Нередко родители жалуются, что, несмотря на активное закаливание и занятия спортом, их ребенок все равно часто болеет, даже в летний период. Такая родительская озабоченность «укреплением здоровья» ребенка приводит к тому, что аллергические заболевания диагностируются поздно, когда присоединяется клиника бронхиальной астмы и значительно расширяется спектр «причинных» аллергенов. Иногда проходит много лет, пока кто-то из врачей или родственников не заподозрит, что эти летние «простуды» не что иное, как аллергия на цветение растений. Ведь симптомы АР и ОРВИ очень схожи. При контакте аллергена со слизистой оболочкой дыхательных путей пациента беспокоят чихание, зуд в носу, насморк, появляется кашель. В тяжелых случаях может наступить удушье. САР также может сопровождаться конъюнктивитом и кожными высыпаниями. Резюмирую, что АР – очень распространенное, неизлечимое (как и другие аллергические заболевания) на сегодняшний



С.М. Пухлик

день заболевание, которое начинается в детском и юношеском возрасте, прогрессируя, может дополниться бронхиальной астмой. САР, как правило, начинается позже; даже случается, что впервые развивается у взрослых людей. Медицина сегодня может добиться контроля над АР путем использования фармацевтических препаратов, можно даже достигнуть длительной ремиссии (иногда – на десятилетия), но слово «вылечить» для аллергии – неприемлемо. Если иммунная система «помнит» эти аллергены, то заставить это «забыть» означает вовсе убить иммунитет.

? Сегодня много споров идет о том, кто же должен устанавливать диагноз АР – отоларинголог, аллерголог или представитель первичного звена медицинской помощи. Каково Ваше мнение по этому поводу?

– Есть хороший одесский анекдот: «– Софья Абрамовна! Как Вы любите кушать фаршированную рыбу – вилкой или ложкой? – Ой, мне все равно – лишь бы ДА!». Вот так и мне хочется сказать: кто угодно, лишь бы ставили правильно и своевременно этот диагноз! Это должен сделать врач, к которому обращается ребенок и взрослый пациент с жалобами на длительный насморк. Наверное, это педиатр, терапевт или уже даже семейный врач, но и, конечно, оториноларинголог. Эти специалисты должны на основании жалоб, анамнеза заподозрить АР. Клинический осмотр полости носа, который выполняет оториноларинголог, мало способствует уточнению диагноза, поскольку в ряде случаев отмечается только синюшная слизистая оболочка носа и все! Но осмотр оториноларинголога обязателен, так как он дает возможность исключить другие причины насморка. Поэтому заподозрить АР могут врачи общей практики, врач-оториноларинголог исключает другие причины ринита, а врач-аллерголог подтвердит этот диагноз. Для этого он проводит аллергопробы, желательны кожные с помощью прик-теста. Лабораторные тесты, общий IgE, уровень эозинофилов в крови, носовой слизи, мокроте и пр. помогут направить мысль врача в нужном направлении. Врачам общей практики нужно знать, что в 70-80% случаев причиной длительного насморка и кашля у детей является аллергия. После 3-4 лет нужно проводить кожные пробы, что должен делать каждый врач-аллерголог. Основатель советской

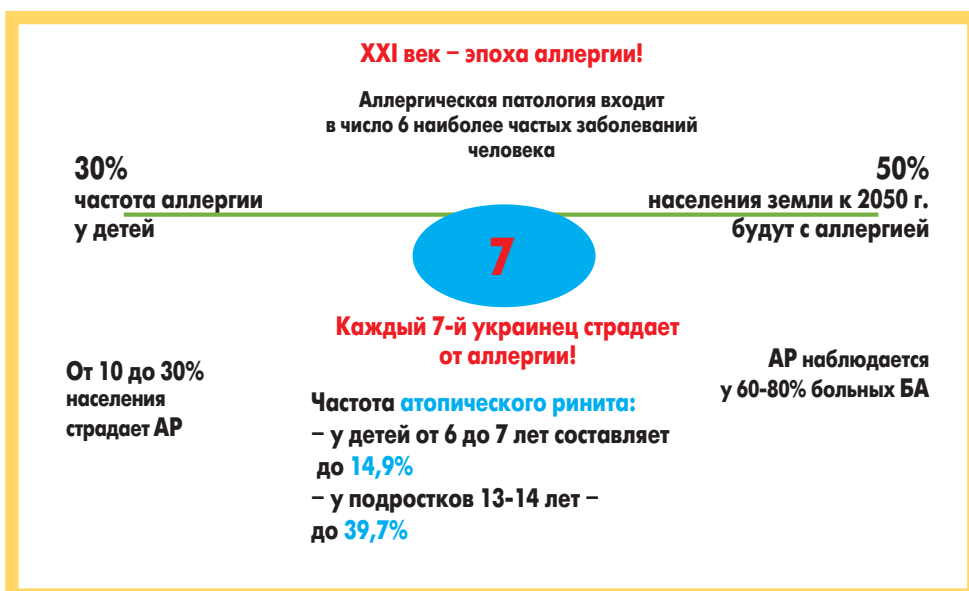


Рис. Современная статистика распространенности АР

школы аллергологов, академик А.Д. Адо говорил: «Аллерголог — это врач, который диагностирует и лечит аллергиями». Только так. Не можешь или не хочешь этого делать — уходи, дай возможность прийти другому толковому и активному врачу и начать работать! Лабораторные тесты на определение специфического IgE и др. достаточно специфичны и высокоинформативны, но, к сожалению, выполняются с иностранными (немецкими или американскими) аллергиями и для врача-аллерголога, который собирается проводить специфическую иммунотерапию отечественными препаратами, не информативны. Все равно впоследствии придется переделывать анализ с отечественными аллергиями. Здесь, как в пазлах, нужно, чтобы все сошлось: и диагностика, и лечение одними и теми же аллергиями.

Как известно, аллерголог в Украине — не самый «доступный» врач. В каких случаях отоларинголог должен направлять на консультацию к аллергологу, а в каких — назначить дополнительное обследование? Каков оптимальный объем такого обследования?

— Действительно, аллерголог — «редкая птица» в нашей медицинской стае. Ведь аллергологию, несмотря на высокую распространенность аллергии (самое распространенное заболевание человека), даже не преподают в вузах, нет отдельного НИИ по такой важной проблеме и т.п. Поэтому получение знаний по аллергологии — это забота самого врача. Я, будучи уже остепененным и высококвалифицированным оториноларингологом, специально постарался получить специализацию по аллергологии. Ведь это дает не только новые знания, но и юридическое право лечить таких пациентов. Знаю по Одессе: половина врачей, ведущих амбулаторный прием как врач-аллерголог, не имеют соответствующей специализации. Многие даже не состоят в ассоциациях аллергологов, не посещают конференций и прочих мероприятий. Впрочем, ничего удивительного в этом нет, ведь сегодня эта проблема непрофессионализма характерна для всей страны...

Теперь к Вашему вопросу — когда же направлять пациента к аллергологу? Первое — аллерголог должен быть. А сегодня эти несколько профессионалов трудятся только в областных центрах. Значит, нужно ехать к нему. Дальше — нужно четко знать, что этот специалист действительно поставит диагноз, а не просто назначит какое-то антигистаминное средство «наугад». Без точной диагностики лечить нельзя! Я не имею в виду острые состояния, типа острой крапивницы, приступа бронхиальной астмы, медикаментозного анафилактического шока или подобных состояний. Здесь все наоборот: необходимо сначала вывести пациента из острого тяжелого состояния, а затем заниматься поисками причины аллергии. Резюмирую: направлять пациента следует к активно работающему специалисту-аллергологу для уточнения причин аллергии и выработки тактики лечения. Проводить наблюдение за пациентами, получающими специфическую иммунотерапию, фармакотерапию, может врач общей практики либо оториноларинголог. Врач общей

практики может направлять пациентов на общеклиническое обследование, в том числе мазки из носа, риноцитограмму, определение общего IgE, исключать глистную инвазию и пр. Много лет для врачей общей практики предлагался метод скрининг-диагностики аллергических заболеваний. Это набор из 7 иголок с аллергиями, которыми нужно было поцарапать предплечье пациентов, чтобы уточнить, есть аллергия или нет. Через 20-30 минут врач получал информацию о наличии или отсутствии аллергии на бытовые и пыльцевые аллергены. Мы проводили много обучающих встреч, мастер-классов и пр. И — НИЧЕГО! Никому это оказалось не нужным. Это может быть нужно пациентам, но они про все это даже не знают. А врач оказался незаинтересованным в высококачественной работе. Думаю, что производство этих отечественных наборов прекращено именно в связи с отсутствием спроса.

Сегодня для лечения аллергических заболеваний с успехом используются методы аллергоспецифической иммунотерапии (АСИТ). В каких случаях при АСИТ может быть показано проведение АСИТ?

— АСИТ достаточно старый, изученный способ лечения аллергических заболеваний, который впервые был применен в 1911 году, то есть более ста лет назад. Считается, что это единственный способ лечения (подчеркиваю, лечения) аллергии. Состоит он во введении в организм пациента возрастающих доз причиннозначимого аллергена. После доведения концентрации аллергена до 100% переходят на поддерживающий курс, когда раз в месяц вводят поддерживающую дозу аллергена, заставляя нашу иммунную систему не спать, а активно трудиться. Средние сроки лечения составляют 3-5 лет. Эффективность зависит от самого аллергена: для пыльцы растений, клещей домашней пыли — до 70-80% хороших и очень хороших результатов. Наилучшие результаты достигнуты при инсектной аллергии на ужаление пчел и ос — до 95%. Наихудшие — при эпидермальной аллергии на шерсть животных — до 50%. Напомню, что этот метод лечения требует регулярных, а иногда даже ежедневных приемов медикаментов. Но у нас в стране исчезли аллергологи из районных больниц, которые могли это проводить. Поэтому стали укладывать пациентов в аллергостационары, где им за 2-3 недели проводили ускоренный курс АСИТ. И сегодня это основная нагрузка в аллергологическом стационаре. Двадцать лет назад в нашей стране впервые в мире стали производить аллергены для сублингвального использования в виде драже. То есть использовали другой путь введения аллергенов. В Европе и США также стали активно развивать оральный путь введения аллергенов путем закапывания капель под язык. Сегодня этот неинвазивный высокоэффективный путь введения стал достаточно популярным — не надо ходить на уколы или ложиться в стационар, можно дома, в селе, на хуторе, на работе, на море и т.д. спокойно принимать эти аллергены и при необходимости консультироваться с врачом лично или по телефону.

Несколько лет назад ВОЗ вместе со Всемирной ассоциацией аллергологов выпустила «Белую книгу», посвященную аллергологии, и рекомендовала активно проводить АСИТ с помощью сублингвального метода. Отечественные аллергологи за разработку этого направления получили в 2014 году Государственную премию. Так что отечественная аллергология оказалась на высоте, но используется ее достижения очень неактивно. А жаль...

Как фоновый АР может повлиять на течение и лечение ЛОР-патологии — риносинусита, отита, аденоидита?

— Есть такое понятие, как коморбидность. Это сегодня рассматривается как сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой. Аллергическое воспаление реализуется в слизистой оболочке дыхательных путей, и поэтому все органы, перечисленные Вами, также могут участвовать в данном воспалении. По этой причине сегодня существуют диагнозы аллергический назофарингит (в отличие от бактериального), аллергический риносинусит, аллергический отит. Это те состояния, при которых в патогенезе аллергического воспаления является ведущим и, соответственно, лечится известными противоаллергическими препаратами. Задача врача как раз и состоит в том, чтобы доказать аллергический характер этого воспаления.

При аллергическом воспалении постоянно имеются медиаторы воспаления — это гистамин, лейкотриены и пр. Добавление к уже имеющемуся воспалению новых медиаторов, что бывает при остром вирусном риносинусите, значительноотягчает течение этого вирусного респираторного поражения. Оно часто заканчивается присоединением бактериальной инфекции, то есть вирусный риносинусит переходит в бактериальный. Присоединяется трахеобронхит, возможно даже развитие бронхообструкции, то есть начинаются процессы, приводящие к бронхиальной астме.

В лечении САР с успехом используются пероральные антигистаминные средства (АГС) и топические кортикостероиды (ТКС). В подавляющем большинстве случаев украинские врачи назначают эти два класса препаратов одновременно. Однако европейские, американские и канадские рекомендации указывают на нецелесообразность использования такой комбинации, ссылаясь на отсутствие данных об усилении эффекта каждого из препаратов при сочетанном использовании. Имеете ли Вы опыт использования комбинации АГС и ТКС? Какому же классу препаратов следует отдать предпочтение при старте лечения АР?

— Действительно, эти препараты наиболее часто используются для контроля за аллергическим воспалением. Они прекрасно изучены, есть много информации о позитивных факторах их применения и небольших побочных эффектах. Сегодня антигистаминные препараты можно использовать местно при нетяжелых формах АР, преимущественно сезонного. Для антигистаминных препаратов первого поколения показанием является оказание неотложной помощи (так как только они выпускаются в инъекционной

форме) и лечение детей до 1 года, которые не могут проглотить таблетки. Хотя последнее уже пересматривается, поскольку появились пероральные капли, содержащие АГС второго поколения, разрешенные к применению с 6 месяцев, например, капли Алерзин. Ведущее место в контроле за АР и хронической крапивницей принадлежит антигистаминным препаратам второго поколения. Их назначают в виде монотерапии при легкой и среднетяжелой форме АР. При недостаточной эффективности только антигистаминных препаратов следует добавлять топические кортикостероиды. Они довольно хорошо представлены как в мире, так и в нашей стране. Отличаются между собой степенью влияния на организм и, соответственно, минимальным возрастом для безопасного использования.

Можно ли назначать одновременно антигистаминные препараты и кортикостероиды местно? Не только можно, но и нужно. При средне- и тяжелых формах АР эти препараты назначаются одновременно. Нужно понимать и объяснять пациенту, что ТКС начинают действовать медленно, ко 2-3-му дню, а антигистаминные средства — уже в течение часа. Топические ГКС, начав применять, нельзя бросать и вновь продолжать. Надо выйти на клинический эффект и его поддерживать. Это может быть и 2-3 недели при САР, и 2-3 месяца при КАР.

Как уже отмечалось, при выборе АГС и ГКС предпочтение следует отдавать наиболее безопасным представителям групп. Обязательными требованиями к АГС являются выраженный противоаллергический и противовоспалительный эффекты, а также отсутствие седативного воздействия на пациента. Современным, эффективным, соответствующим всем критериям «идеального АГС» CONGA является левоцетиризин. На фармацевтическом рынке Украины он представлен, например, препаратом Алерзин (Эгис, Венгрия), имеющим 2 формы выпуска: таблетки и капли, что позволяет использовать его как во взрослой, так и в детской практике.

Довольно часто пациенты обращаются к врачу с просьбой назначить профилактическое лечение САР перед началом сезона цветения. Имеет ли потенциальную пользу такая профилактика? Какие классы препаратов уместно использовать с этой целью?

— Действительно, профилактическое лечение существует только при сезонной форме АР. Рекомендуются назначать АГС за неделю до начала цветения причиннозначимых растений. Но как узнать о сроках цветения? Есть календари цветения, но они не разработаны для каждого региона нашей страны, где существуют три климатогеографические зоны. Есть сайт по мониторингу пыльцы, который активно поддерживает большой энтузиаст и ученый, доктор медицинских наук В. Родинкова из г. Винницы. Проводя длительный мониторинг пыльцы в каждом регионе, можно прогнозировать, а следовательно, предупреждать пациентов о необходимости начинать прием медикаментов. В цивилизованных странах это делают даже с телеэкрана. Будем верить, что вскоре так будет и у нас.

Подготовила **Александра Меркулова**



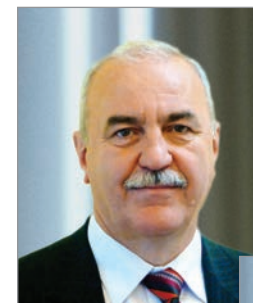


Алгоритм клінічної діагностики та фармакотерапії

В.І. Попович, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Оториноларингологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету;
А.О. Кішко, директор СК «NGS» (НАФТОГАЗСТРАХ)

Помилки в діагностиці алергічного риніту

Діагностика алергічного риніту (АР) – річ непроста. Це пов'язано насамперед із маскуванням АР під запальні захворювання ЛОР-органів, найчастіше – гострий риносинусит (ГРС). У диференційній діагностиці ГРС і АР практикуючому лікарю слід керуватися положеннями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит у дорослих та дітей», що допоможе йому запобігти помилкам у повсякденній практиці, встановити правильний діагноз, а відтак – зменшити витрати пацієнта на лікування. Розглянемо, як це працює на прикладі типових клінічних випадків.



В.І. Попович



А.О. Кішко

Клінічний випадок 1

Пацієнтка В., 39 років, скаржиться на головний біль у ділянці проекції верхньощелепних пазух, закладеність носа, стікання слизових виділень по задній стінці глотки. Хворіє 10-й день, на межі першого тижня захворювання спостерігалось незначне покращення стану на 2-3 дні. Не лікувалася. Два місяці тому лікувалася в оториноларинголога з приводу гострого бактеріального риносинуситу, відмічає часті епізоди гострої респіраторної інфекції (ГРІ) протягом останніх 2 років (зі слів пацієнтки, майже кожний місяць).

Алергоанамнез: алергічних реакцій упродовж життя, зі слів пацієнтки, не спостерігалось. Об'єктивно: температура тіла 37,3 °С. Пальпація та перкусія в проекції обох верхньощелепних пазух злегка болючі.

Орофарингоскопія: слизова оболонка задньої стінки рожева, вкрита слизовим нальотом. Лімфатичні вузли шиї не збільшені.

Додаткові методи обстеження: рентгенографія приносових пазух носа. (Заключення: відмічається набряк слизової оболонки гайморових пазух).

Діагноз сімейного лікаря. Гострий післявірусний риносинусит (ГПВРС).

Призначене лікування. Аква Маріс ізотонічний розчин, яким 3 рази на добу зрошувати порожнину носа; розчин 0,1% ксилотетрацикліну по 2 краплі 3 рази на добу в ніс протягом 7 днів; Синупрет по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 7 днів; дезлоратадин 5 мг по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 7 днів.

Результат. Протягом 3 днів пацієнтка відчувала значне покращення, головні болі та закладеність носа припинилися. Однак на 7-й день лікування пацієнтку продовжували непокоїти слизові виділення з носа, а також стікання слизу по задній стінці глотки. Тобто покращення стану не відповідало критеріям одужання, викладеним у клінічному протоколі. Проте пацієнтка вирішила не продовжувати лікування у зв'язку з покращенням стану. Звернулася до лікаря повторно через 2 тижні зі скаргами на «неспинний нежить» протягом тижня, спостерігаються безбарвні, рясні виділення з носа. Лікар виписав направлення до алерголога. Після алерготестування у пацієнтки була виявлена сенсibiliзація до пера папуги. Після докладного опитування виявилось, що близько 2 років у кімнаті гуртожитку хворої проживає папуга. Після переселення птаха до родичів пацієнтки, ретельного прибирання помешкання та прийому антигістамінного засобу в поєднанні з топічним кортикостероїдом (ТКС) упродовж 7 днів симптоми захворювання зникли. Через 3 міс пацієнтка почувається добре, епізодів ГРІ протягом останніх 90 днів не було.

Коментар спеціаліста. При першому зверненні, незважаючи на коректний діагноз ГПВРС, пацієнтці було призначено нерациональну схему діагностики та лікування, яка не відповідала клінічному протоколу. Рентгенографія приносових пазух не була показана в цьому випадку, отриманий результат фактично неінформативний, адже така рентгенологічна картина може спостерігатися як при гострому вірусному риносинуситі (ГВРС), так і при ГПВРС, АР тощо.

Іригаційна терапія Аква Марісом і призначення препарату Синупрет належать до раціональних призначень, обґрунтованих із позицій доказової медицини, проте назальні деконгестанти й антигістамінні засоби при ГПВРС – не рекомендовані (табл.). Ретроспективний аналіз амбулаторної карти показав, що не лише при останньому випадку ГРС різні спеціалісти призначали антигістамінні засоби. Ці препарати наявні майже у кожній схемі лікування перенесених ГРІ. Зрозуміло, що на час призначення у пацієнтки спостерігалися певні покращення, проте персистуючий вплив алергену провокував повернення симптомів АР. Фоновий АР, у свою чергу, спричиняв часте виникнення інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів. Отже, нічим не обґрунтоване призначення антигістамінних препаратів «змазувало» картину АР і призвело до пізньої діагностики та 2-річного страждання пацієнтки.

Коментар керівника страхової компанії. Не слід забувати, що відсутність правильного діагнозу протягом 2 років – не тільки проблема здоров'я. Навряд чи можна зараз підрахувати фінансові збитки, яких завдало просте, на перший погляд, призначення антигістамінного засобу без наявності показань. Наразі йдеться переважно про витрати на медикаменти, оскільки пацієнтка відвідувала лікарів бюджетних лікувально-профілактичних установ. Проте впровадження у вітчизняну систему охорони здоров'я принципів страхової медицини зробить матеріально значущим не тільки кожен медикамент, а й кожен візит до лікаря, кожну діагностичну чи лікувальну процедуру. Отже, перед нами приклад, коли недотримання рекомендацій протоколу негативно позначається на результаті лікування та його вартості.

Клінічний випадок 2

Пацієнт В., 26 років, скаржиться на виражений головний біль у ділянці проекції верхньощелепних пазух, закладеність носа, рясне стікання слизових виділень по задній стінці глотки. Хворіє 10-й день, захворювання протікає із чергуванням епізодів покращення-погіршення. Не лікувався. Хворий відмічає часті епізоди ГРІ протягом останніх 3 років (зі слів пацієнта, майже кожний місяць), які намагався лікувати самостійно.

Алергоанамнез. Зі слів пацієнта, протягом життя спостерігалися алергічні реакції на деякі медикаменти (конкретно сказати не може). Об'єктивно: температура тіла 37,4 °С. Пальпація та перкусія у проекції обох верхньощелепних пазух злегка болючі. Орофарингоскопія – слизова оболонка задньої стінки рожева, вкрита слизовим нальотом. Лімфатичні вузли шиї не збільшені.

Діагноз сімейного лікаря: ГПВРС.

Призначене лікування. Аква Маріс ізотонічний розчин, яким 3 рази на добу зрошувати порожнину носа; Синупрет по 2 таблетки 3 рази на добу протягом

7 днів; ібупрофен 400 мг 1 таблетка 2 рази на добу протягом 2 днів.

Результат. Упродовж 2 днів пацієнт відчув покращення, проте на 7-й день лікування закладеність носа та слизові виділення з носа продовжували непокоїти, тобто стан не відповідав критеріям одужання. Лікар переглянув діагноз, який змінив на АР. Пацієнту було призначено Аква Маріс як іригаційну терапію; дезлоратадин 5 мг перорально 1 раз на добу протягом тижня; мометазону фураат 200 мкг на добу протягом 1-го місяця. Після лікування відмічалось повне зникнення симптомів. Після того пацієнт був направлений на консультацію до алерголога, після алерготестування була виявлена сенсibiliзація до кліщів домашнього пилу. Наразі пацієнт виконує заходи для уникнення контакту з алергеном, продовжує іригаційну терапію (Аква Маріс ізотонічний розчин).

Коментар спеціаліста. Пацієнту з першого звернення до лікаря було встановлено правильний діагноз, призначена терапія в цілому відповідала рекомендаціям Уніфікованого клінічного протоколу (Аква Маріс, Синупрет, ібупрофен). Важливо, що призначені препарати не викликають «змазування» клінічної картини АР, яка залишилася після завершення ГПВРС. Аква Маріс як іригаційна терапія рекомендований пацієнтам як із ГПВРС, так із АР. Недосягнення результату лікування ГПВРС наштовхнуло лікаря на думку про необхідність переглянути діагноз, що передбачено протоколом. У результаті пацієнту було поставлено правильний діагноз і призначено адекватне лікування.

Коментар керівника страхової компанії. Витрати пацієнта порівняно із хворобою з клінічного випадку 1 виявилися мізерними. Проте більш важливо, що всі вони пішли на користь пацієнтові. Отже, застосування рекомендацій протоколу – запорука короткого, бюджетного та ефективного шляху в лікуванні різноманітної патології.

Насправді навести прикладів несвоєчасної діагностики алергії та необґрунтованого застосування антигістамінних засобів можна дуже багато. Важко сказати, звідки ця тенденція, коли антигістамінні препарати призначають так часто. Багато хто з лікарів рекомендують ці засоби майже кожному пацієнтові з інфекційно-запальними захворюваннями респіраторних шляхів. Це, безумовно, помилка. І лікувальна, і фармакоекономічна. Зрозуміло, що має бути висока настороженість щодо алергічних захворювань, однак призначення протиалергічних засобів «для профілактики» чи «проти набряку» – це помилка.

Таблиця. Препарати для лікування ГРС	
Група препаратів	Рекомендації (згідно з Уніфікованим клінічним протоколом)
Антибіотики	Так (тільки при гострому бактеріальному риносинуситі, ГБРС)
ТКС	Так (тільки при ГПВРС)
ТКС у комбінації з антибіотиками	Так (тільки при ГБРС)
Системні кортикостероїди в комбінації з антибіотиками	Так (тільки при ГБРС)
Іригаційна терапія (Аква Маріс)	Так (при всіх формах ГРС)
Комплексна фітотерапія (Синупрет)	Так (при ГВРС і ГПВРС)
Нестероїдні протизапальні препарати	Так (при ГВРС та ГПВРС)
Парацетамол	Так (при ГВРС та ГПВРС)
Індуктори інтерферону	Ні
Імуномодулятори	Ні
Антигістамінні засоби	Ні

АКВАМАРИС®

Сенс

Унікальний¹ захисний бар'єр на шляху алергенів
Ектоїн® гідрокомплекс та морська сіль



Аква Марис® Сенс

- полегшує симптоми алергії
- перешкоджає контакту алергенів зі слизовою оболонкою носа
- має протизапальні та регенеруючі властивості



«Ядран - Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: 01015, Київ, вул. Московська, 43/11. Тел. (044) 377-54-16. www.aquamaris.com.ua
Спрей назальний Аква Марис® Сенс Р.С. ВМП №12759/2013. Застосовується: при алергічному риніті; для захисту носового епітелію в період підвищеного впливу пилку, домашнього пилу або інших часток, які знаходяться у повітрі. Особливості застосування: не застосовувати при підвищеній чутливості до компонентів засобу. З приводу більш детальної інформації щодо препарату спреї назальний Аква Марис® Сенс дивіться інструкцію для застосування. Медичний виріб. Не є лікарським засобом. Інформація призначена для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

¹За даними компанії СМД

Противовоспалительный эффект антигистаминных препаратов при аллергическом рините *in vivo*: рандомизированное клиническое исследование

Аллергический ринит характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки носа и представляет собой фактор риска возникновения бронхиальной астмы. H₁-антигистаминные препараты уменьшают симптомы ринита, но некоторые соединения обладают также противовоспалительными свойствами.

Цель. Оценка уровней некоторых провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с персистирующим (круглогодичным) аллергическим ринитом (КАР) и их динамики после 4-недельного курса лечения антигистаминными препаратами, а также риск развития бронхиальной астмы через 1,5 года.

Дизайн. Рандомизированное клиническое исследование.

Пациенты и методы. 85 пациентов с КАР и 30 здоровых добровольцев были включены в исследование. Пациентов с КАР случайно распределяли на 2 группы: 41 пациент получал дезлоратадин в дозе 5 мг в сутки, а 44 пациента – левоцетиризин в дозе 5 мг в день в течение 4 нед. Клинические и биологические оценки проводились до и после лечения и включали симптомы ринита и общий показатель симптомов, тип сенсibilизации и плазматические уровни общего иммуноглобулина (Ig) E, а также интерлейкинов (IL)-1, IL-6, IL-8 и тумор-некротизирующего фактора α (TNF-α).

Результаты. Исходные уровни IL-8 и TNF-α были значительно выше у пациентов с КАР по сравнению со здоровыми добровольцами (5,85 vs 3,12; p<0,001 и 2,32 vs 1,06; p<0,001 соответственно). Оба антигистаминных средства уменьшали все симптомы аллергического ринита, включая заложенность носа, а также снижали плазматический уровень IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α, после 4 нед лечения. Снижение уровня цитокинов не зависело от возраста пациентов, пола, продолжительности или тяжести ринита и типа сенсibilизации. Однако левоцетиризин обладает более выраженным эффектом по сравнению с дезлоратадином в снижении симптомов ринита и уровня цитокинов. У 20 (32,9%) пациентов с КАР через 1,5 года были выявлены симптомы бронхиальной астмы. Развитию бронхиальной астмы в большей мере были подвержены пациенты с сенсibilизацией к домашней пыли (OR -14,6; 95% ДИ 1,8-116,3; p=0,01). Однако исходные уровни провоспалительных цитокинов не были прогностическими факторами для появления бронхиальной астмы.

Выводы. Левоцетиризин и дезлоратадин при длительном использовании в качестве патогенетической терапии КАР достоверно снижают плазматические уровни некоторых провоспалительных цитокинов в плазме крови. Однако левоцетиризин оказывает более выраженное влияние на снижение симптомов и плазматических уровней IL-1β и IL-8, что говорит о более выраженном противовоспалительном эффекте препарата по сравнению с дезлоратадином.

C.I. Bocsan, A.I. Bujor et al. In Vivo Anti-Inflammatory Effect of H₁ Antihistamines in Allergic Rhinitis: A Randomized Clinical Trial. Balkan Med J. 2015 Oct; 32 (4): 352-358.

Влияние различных методов аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни больных с поллинозом

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным патогенетическим методом лечения поллиноза, опосредованного иммуноглобулинами класса E (аллергического ринита и аллергического конъюнктивита), а также атопической бронхиальной астмы и гиперчувствительности к яду перепончатокрылых. Существует две формы АСИТ – подкожная иммунотерапия (ПКИТ) и сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ). Несмотря на 25-летний опыт применения СЛИТ, в настоящее время остаются сомнения в отношении сопоставимости этих методов по эффективности и безопасности.

Цель. Проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности ПКИТ и СЛИТ.

Пациенты и методы. В исследование были включены 60 пациентов с подтвержденной сенсibilизацией к пыльце деревьев и клиническими симптомами аллергического ринита и аллергического конъюнктивита

в возрасте 18 лет и старше. Все пациенты были рандомизированы на две группы по 30 человек в каждой: 1-й группе была назначена ПКИТ, 2-й – СЛИТ. Для ПКИТ использовали препарат «Фосталь – аллерген пыльцы деревьев», для СЛИТ – «Сталораль – аллерген пыльцы березы». Для выявления эффективности АСИТ использовали опросник по оценке качества жизни больных риноконъюнктивитом (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).

Результаты. Показано статистически подтвержденное положительное влияние ПКИТ и СЛИТ на общий индекс качества жизни в целом и на отдельные его показатели. При межгрупповом сравнении суммарных показателей степени влияния на разные сферы жизнедеятельности после ПКИТ и СЛИТ достоверных различий выявлено не было.

Выводы. АСИТ как современный эффективный и безопасный метод лечения поллиноза позволяет не только модифицировать течение болезни, снижая ее активность, уменьшая потребность в лекарственных препаратах, но и добиться длительного положительного эффекта, сохраняющегося после прекращения терапии, улучшить качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и аллергическим конъюнктивитом.

И.Е. Козулина, К.С. Павлова, О.М. Курбачева. Влияние разных методов аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни больных с поллинозом. Российская ринология. 2016; 24 (4): 40-46.

Левоцетиризин vs левоцетиризин + преднизолон в терапии острой крапивницы

Была оценена эффективность 4-дневного курса преднизолона, добавленного к антигистаминному средству, с целью лечения острой крапивницы в отделениях неотложной помощи.

Цель. Сравнить эффективность терапии острой крапивницы монотерапией левоцетиризином в сравнении с комбинацией левоцетиризина и системного глюкокортикоида – преднизолона.

Пациенты и методы. В это двойное слепое рандомизированное клиническое исследование включались пациенты старше 18 лет с острой крапивницей продолжительностью не более 24 ч. Из исследования исключались пациенты с анафилаксией или получавшие антигистаминные средства или глюкокортикоиды в течение предыдущих 5 дней. В дополнение к левоцетиризину (5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней) пациентам назначали преднизолон (40 мг перорально в течение 4 дней) или плацебо. Первичной конечной точкой исследования был кожный зуд в начале лечения и через 2 дня после поступления в отделение неотложной помощи, зуд оценивался пациентами по цифровой шкале от 0 до 10. Вторичными конечными точками были сыпь, рецидивы, а также побочные реакции.

Результаты. Всего в исследование было включено 100 пациентов, по 50 в каждой группе. 7 пациентов в группе преднизолона и 8 в группе плацебо прекратили лечение. При 2-дневном наблюдении 62% пациентов в группе преднизолона имели показатель зуда, равный 0, по сравнению с 76% в группе плацебо (Δ 14%; 95% ДИ от 31 до 4%). У 30% пациентов в группе преднизолона и 24% в группе плацебо отмечались рецидивы (Δ 6%; 95% ДИ от -23% до 11%). Слабые побочные эффекты отмечались у 12% пациентов в группе преднизолона и у 14% в группе плацебо.

Выводы. Добавление преднизолона не улучшало симптоматическую и клиническую реакцию пациентов с острой крапивницей на левоцетиризин. Это исследование подтверждает отсутствие необходимости добавления глюкокортикоидов к антигистаминным препаратам в терапии острой крапивницы без наличия признаков ангионевротического отека в отделениях неотложной помощи.

Barniol C., Dehours E. et al. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. Ann Emerg Med. 2017 May 2.

Роль аллергического ринита в нарушении носового дыхания во время сна

Нарушение носового дыхания, возникающее в том числе при аллергическом рините, является основной причиной ротового дыхания и одним из факторов возникновения храпа и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Цель. Определение степени влияния восстановления носового дыхания на уменьшение первичного храпа и симптомов СОАС у пациентов с аллергическим ринитом.

Пациенты и методы. В исследование были включены 32 больных в возрасте от 20 до 65 лет, у которых затруднение носового дыхания было обусловлено сезонным аллергическим ринитом. У данных пациентов были диагностированы также первичный храп и легкая степень СОАС. Все больные получали интраназальные кортикостероиды и антигистаминные препараты второго поколения.

Результаты. До лечения средний показатель индекса массы тела пациентов составлял 26,2±4,11 кг/м², а после терапии – 26,5±4,16 кг/м². Индекс апноэ/гипопноэ до терапии был 8,26±2,1, а после консервативного лечения – 3,12±1,02 (p<0,005).

Выводы. Исследование показало, что пациентам с аллергическим ринитом, которые страдают также первичным храпом и/или СОАС, сначала необходимо провести консервативное лечение и только при неудовлетворительных его результатах можно обсуждать вопрос об оперативном вмешательстве, так как результаты лечения современными антигистаминными препаратами зачастую позволяют существенно повысить качество жизни пациентов с аллергическим ринитом.

Г.Л. Ханданян, Г.И. Петросянц и соавт. Роль аллергического ринита в нарушении носового дыхания во время сна. Российская ринология. 2016; 24 (2): 25-29.

Левоцетиризин и рупатадин при хронической идиопатической крапивнице

Хроническая идиопатическая крапивница (ХИК) является распространенной алергологической патологией. Важную роль в патогенезе ХИК играют гистамин, а также другие медиаторы, включая фактор активации тромбоцитов (PAF) и TNF-α. В отсутствие данных о точной этиологии ХИК антигистаминные средства являются основой лечения. Левоцетиризин широко назначается для купирования симптомов ХИК. Рупатадин, более новый антигистаминный препарат, обладает антагонистической активностью к рецептору PAF и проявляет анти-TNF-α активность в исследованиях *in vitro*. Эти дополнительные противовоспалительные эффекты потенциально могут улучшать эффективность рупатадина. Однако можно ли экстраполировать данные *in vitro* в клиническую практику?

Цель. Сравнение эффективности и безопасности рупатадина и левоцетиризина у пациентов с ХИК.

Пациенты и методы. Проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование было проведено с участием 100 пациентов, из которых 50 получали левоцетиризин, а 50 – рупатадин. Для оценки использовали следующие критерии эффективности – показатель кратковременной активности (UAS) и индекс качества жизни для дерматологических пациентов (DLQI). Безопасность оценивали путем мониторинга нежелательных реакций на лекарственные средства, а также с использованием критического порога слияния фликкерного порога (CFFT) и визуальной аналоговой шкалы (VAS) на исходном уровне и через 2, 4 и 6 нед с момента начала терапии.

Результаты. Среднее значение показателя UAS снизилось до 0,10 в группе левоцетиризина и до 0,38 в группе рупатадина. Пациенты в группе левоцетиризина показали более значительное (p<0,001) улучшение, хотя симптомы достоверно улучшились в обеих группах. Значительное снижение средних показателей DLQI наблюдалось в обеих группах, но снижение было статистически значимым только в группе левоцетиризина (p<0,05). Наиболее распространенным побочным эффектом в обеих группах была сонливость. Результаты на VAS показали идентичный седативный эффект в обеих группах (p<0,05).

Выводы. Левоцетиризин оказался более эффективным, чем рупатадин, у пациентов с ХИК, при этом оба препарата продемонстрировали схожий профиль безопасности.

Johnson M., Kwatra G., Badyal D.K., Thomas E.A. Levocetirizine and rupatadine in chronic idiopathic urticaria. Int J Dermatol. 2015 Oct; 54 (10): 1199-204.

Подготовила **Александра Меркулова**

Алерзин

левоцетиризин

ДІТЯМ
ВІД **6** МІСЯЦІВ*

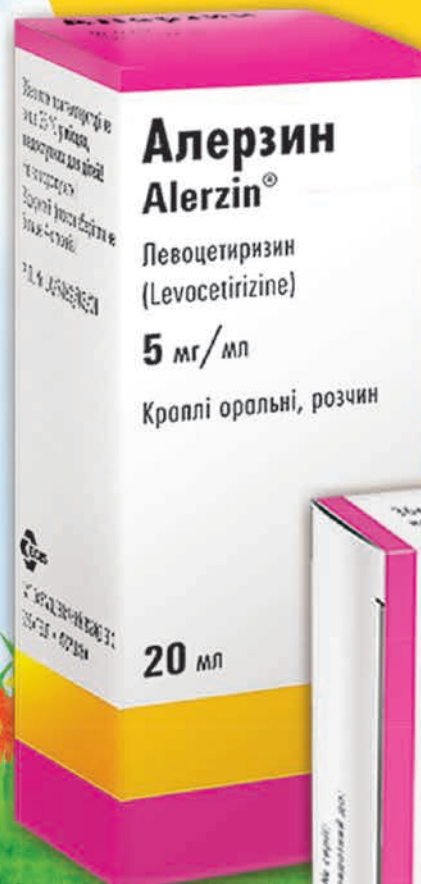
**попереджає розвиток
та полегшує перебіг
алергічних реакцій***

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс: 1,25 мг або 5 крапель
1 раз на добу

Діти 1–6 років: 1,25 мг або 5 крапель
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:** 5 мг або 20 крапель
або 1 таблетка
1 раз на добу



Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин.
Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01.
Умови відпуску: без рецепта.

Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група.
Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09.

Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину.

Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв).

Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші.

Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно.

Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Аллерген-специфическая иммунотерапия: преимущества и недостатки

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний, которое занимает пятое место по распространенности среди населения. АР приводит к значительным экономическим убыткам в глобальном аспекте (к примеру, 6,1-11,2 млн долларов было потрачено за прошедший год в системе здравоохранения США для лечения больных с данной патологией). АР является также главным предиктором и фактором риска развития бронхиальной астмы (БА).

Вступление

Аллерген-специфическая гипосенсибилизирующая иммунотерапия (аллерген-специфическая иммунотерапия — АСИТ) стала одним из наиболее научно оправданных и широко используемых эффективных методов лечения аллергических заболеваний, в первую очередь тех, которые связаны с IgE-опосредованным механизмом аллергии. АСИТ достоверно способна модифицировать IgE-опосредованный иммунный ответ при АР и тем самым уменьшать острые назальные и глазные проявления заболевания.

В клинической практике наиболее часто используются две основные методики АСИТ: подкожный метод АСИТ (при котором иммунотерапия проводится путем подкожной инъекции препарата) и сублингвальный метод АСИТ (при котором введение препарата осуществляется в виде рассасываемого драже). Оба метода доказали свою эффективность в отношении лечения пациентов с АР, уменьшения как назальной, так и глазной симптоматики, значимым снижением необходимости применения симптоматической противоаллергической медикаментозной терапии, показали невысокий процент системных реакций при использовании, то есть имели высокий уровень безопасности для пациента.

Подкожный метод АСИТ

Подкожный метод АСИТ был впервые разработан учеными Нуном и Фриманом более 100 лет назад и использован для лечения пациента с поллинозом. Подкожный метод АСИТ состоит во введении в организм пациента возрастающих доз водно-солевого экстракта того аллергена, к которому у больного выявлена сенсибилизация и который ответственен за клинические проявления заболевания, до достижения оптимальной «поддерживающей дозы». Таким образом добиваются снижения чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена — специфическая гипосенсибилизация (J. Freeman, 2011). Этот метод в течение десятилетий эффективно использовался в клинической практике для лечения пациентов с АР, БА и анафилактическими реакциями на укусы насекомых. Было выявлено, что при сезонных АР после проведения в течение 3 лет АСИТ подкожным либо сублингвальным методом с использованием аллергенов пыльцы трав сохранялась устойчивая клиническая эффективность в течение

до 2 лет после прекращения терапии (S.R. Durham, W. Emminger, 2012).

Преимущества подкожного метода АСИТ конечно же должны быть сопоставлены с реальными рисками редких, но опасных для жизни системных аллергических реакций на само введение препаратов АСИТ. За период с 1990 по 2001 год в национальном обзоре аллергологов в Северной Америке было отмечено, что частота смертельных реакций на подкожное введение препаратов при проведении АСИТ составила 1 на 2,5 млн визитов, что означает в среднем 3,4 смертельных реакции в год (D.I. Bernstein, M. Wanner, 2004). При анализе данных среди причин летальных исходов были: возникновение неконтролируемого приступа БА при введении инъекции, ошибки дозирования препарата АСИТ, задержки или неадекватное введение адреналина во время анафилаксии, предшествующие случаи системных анафилактических реакций при проведении инъекций и введение препаратов АСИТ во время максимального обострения сезонной аллергии (M.J. Reid, R. Lockey, 1993).

Можно выделить местные (локальные) и системные патологические аллергические реакции на подкожный метод АСИТ. Большие местные реакции включают в себя зуд и/или эритему (>2,5 см) на месте инъекции и являются весьма частыми для пациентов. У 26-86% пациентов, получающих препараты АСИТ подкожным методом, наблюдаются подобные локальные реакции (C.A. Coor, M.S. Tankersley, 2008). В отношении пациентов, у которых до введения препаратов АСИТ в анамнезе уже были системные аллергические реакции, в ретроспективном исследовании Roy и соавт. было отмечено, что скорость развития системных патологических реакций на СИТ была в четыре раза выше, чем у соответствующих пациентов без истории системных реакций, и в дополнение к этому — одной трети таких выраженных системных реакций предшествовали локальные реакции (S.R. Roy, J.R. Sigmon, J. Olivier, et al., 2007). Однако несмотря на наличие противоречивых данных о рисках предыдущих локальных аллергических реакций, практические рекомендации по проведению СИТ указывают, что обычно нет необходимости в корректировке дозы препарата при подкожном введении АСИТ, поскольку такие корректировки не вызывали

значительного снижения риска последующих системных реакций (L. Cox, H. Nelson, 2011). Тем не менее существует определенная целесообразность повторять ту же (без повышения) или корректировать дозу препарата АСИТ для отдельных пациентов, которые, как считается, подвергаются большему риску в отношении возникновения системной реакции.

Частота системных реакций различной степени тяжести, связанных с подкожным методом АСИТ, относительно низка и составляет 0,1-0,2% при использовании традиционных протоколов наращивания концентрации (T.G. Epstein, G.M. Liss, 2013). Скорость системных реакций возрастает с ускоренными режимами формирования аллерген-специфической устойчивости (C.C. Copenhagen, A. Parker, S. Patch et al., 2011). По причине наличия риска серьезных фатальных системных реакций было начато глобальное североамериканское ежегодное эпидемиологическое исследование фатальных реакций СИТ среди сертифицированных аллергологов. Согласно данным за 2008-2013 годы были зафиксированы два фатальных случая системной аллергической реакции на подкожное введение препаратов СИТ, отмеченные у больных, находящихся под контролируемым лечением непосредственно у специалистов-аллергологов, и два случая среди пациентов, проходящих лечение под наблюдением специалистов общего профиля, то есть неаллергологов. Несмотря на то что данное исследование можно подвергнуть критике за низкие показатели общего количества учитываемых случаев терапии (низкий уровень достоверности), все же эти данные свидетельствуют о явном уменьшении числа связанных с инъекцией АСИТ летальных исходов среди практикующих аллергологов по сравнению с вышеупомянутым ретроспективным 12-летним исследованием 1990-2001 годов. Хотя эта тенденция не достоверна в полной мере, все-таки ее можно объяснить четким соблюдением врачами рекомендаций относительно тщательного доинъекционного скрининга пациентов и обязательный отвод от инъекций пациентов с неконтролируемой БА, которая считается наиболее значимым фактором риска фатальных реакций (L. Cox, H. Nelson, R. Lockey et al., 2011).

Также важным открытием проведенного исследования было установление того, что 14% зарегистрированных

системных аллергических реакций начинались отдаленно, через 30 мин после введения инъекции. Причем большинство из этих поздних системных реакций оценивались как умеренные или средней степени тяжести, ни одна из них не была смертельной, и пациенты редко получали адреналин во время этих событий (T.G. Epstein et al., 2016). Данное исследование и другие, проводимые в этой области, способствовали обсуждению того, должны ли все пациенты, получающие подкожно препараты АСИТ, получать сопутствующие инъекции адреналина (D.J. Fitzhugh, D.I. Bernstein, 2016). Нынешние рекомендации по аллерген-специфической гипосенсибилизирующей иммунотерапии не рекомендуют рутинное назначение адреналина и утверждают, что решение о назначении адреналина пациентам, получающим АСИТ, должно приниматься по усмотрению врача.

В недавнем отчете Американского национального эпидемиологического исследования были представлены характеристики системных реакций, связанных с подкожным введением препаратов АСИТ. В течение 4-5 лет в рамках ежегодного исследовательского проекта использовалась пятиуровневая система классификации, разработанная Всемирной аллергологической организацией (The World Allergy Organization — WAO) для оценки тяжести системных реакций: в качестве 1-й степени были приняты незначительные системные реакции, а 5-го класса — системные аллергические реакции, приводящие к летальному исходу (L. Cox, D. Larenas-Linneman, 2010). За исследуемые 4-5 лет было установлено, что на каждые 100 тыс. проводимых подкожных инъекций регистрировалась одна 4-й степени (угрожающая жизни) системная реакция (D.J. Fitzhugh, D.I. Bernstein, 2016). Следует отметить, что клиницисты, которые никогда не вводили препараты АСИТ неконтролируемым астматикам, гораздо реже наблюдали серьезные системные реакции (3 и 4 степени тяжести) по сравнению с теми, кто не учитывал этот фактор риска. Методика уменьшения дозы аллергена при подкожном методе введения препарата АСИТ у высокосенсибилизированных пациентов в период максимального обострения поллиноза также способствовала уменьшению количества системных реакций (D.J. Fitzhugh, D.I. Bernstein, 2016).

Родригес и др. провели проспективное исследование среди более 1500 пациентов, оценили данные по безопасности АСИТ в педиатрической практике (в исследовании приняли участие пациенты в возрасте 18 лет и младше). В качестве АСИТ

для аллергического АР использовался как подкожный, так и сублингвальный методы введения препарата у 90% пациентов, и хотя у 1,53% больных наблюдались 29 системных реакций (наиболее часто встречались респираторные и кожные симптомы), только три из них были достоверно идентифицированы как анафилаксия, в двух случаях пациентам инъекционно вводился адреналин. Было обнаружено, что риск системных реакций у пациентов, чувствительных к пылевым клещам, был существенно ниже по сравнению с пациентами с аллергией на пыльцу растений (P. Rodriguez Del Rio, 2016).

Сублингвальный метод АСИТ

Сублингвальный метод используется в 45% всех случаев АСИТ пациентов в Европе. Таблетированные формы препаратов АСИТ лишь совсем недавно были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), и применение сублингвального метода не столь распространено в США, как подкожный метод АСИТ. Однако стоит заметить, что в проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сублингвальный метод АСИТ не уступал подкожному по уменьшению симптомов аллергии и потребности в медикаментозном лечении у пациентов с сезонным поллинозом, в том числе и аллергией на цветение амброзии. Также не было выявлено достоверных различий по степени подавления назальных и глазных симптомов у пациентов с длительным аллергическим анамнезом на клеща домашней пыли. В США были проведены исследования, доказавшие эффективность и безопасность применения сублингвальных препаратов АСИТ, содержащих растительные аллергены, продолжается исследование безопасности аллергенов амброзии в этой группе населения (P. Rodriguez Del Rio, C. Vidal, J. Just et al., 2016).

Сублингвальный метод введения препаратов АСИТ показал более высокий профиль безопасности, чем подкожный. При рассмотрении тяжелых системных реакций пациенты, получающие АСИТ сублингвальным методом, оказываются в значительно более низком риске, чем пациенты, проходящие лечение методом подкожных инъекций. В одном недавнем обзоре было зарегистрировано 11 случаев нефатальной анафилаксии по критериям WAO из 1 млрд сублингвальных доз, полученных с 2000 года (M.A. Calderon, F.E. Simons, H.J. Malling et al., 2012). Еще один проведенный обзор показал, что на 1000 сублингвальных доз приходится 2,7 реакции, и из этих реакций только 0,056% были классифицированы как тяжелые (а именно — острая боль в животе, рвота, крапивница и отек глаз) (L.S. Cox, D. Larenas Linneman, H. Nolte et al., 2006). Наиболее часто встречающимися реакциями на применение сублингвальных доз АСИТ являются местные аллергические реакции непосредственно на слизистую ротовой полости и в желудочно-кишечном тракте

(S.A. Stallergenes, 2016). Такого рода местные аллергические реакции являются умеренными по своей природе и чаще всего встречаются на стадии наращивания дозировки при проведении АСИТ (Merck Sharp, Dohme Corporation, 2016). Имеются данные о более редко встречающихся желудочно-кишечных симптомах, таких как диарея, тошнота и боль в животе. И хотя эти симптомы могли бы рассцениваться как слабо выраженная системная реакция, все же Всемирная аллергологическая организация рекомендует относить их к местным реакциям, если они не сопровождаются другими системными проявлениями (G.W. Canonica, L. Cox, R. Pawankar et al., 2013). Несмотря на невысокий риск системной реакции, 3% пациентов прекращают сублингвальную терапию из-за местных реакций, хотя в одном плацебо-контролируемом исследовании сообщалось о 6% частоте отмены (J. Maloney, D.I. Bernstein, H. Nelson et al., 2014).

Совсем недавно несколько крупных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали безопасность сублингвального АСИТ у пациентов с длительным анамнезом сезонного аллергического ринита. В одном из исследований было проанализировано данные 1500 детей и взрослых, страдавших АР и получавших таблетки АСИТ сублингвально. У 79% исследуемых пациентов были выявлены локальные аллергические реакции, проявляющиеся раздражением горла, зудом ротовой полости или парестезией, отеком рта и ушным зудом. Симптомы локальной аллергической реакции не были длительными и купировались самостоятельно. В этом исследовании не было выявлено случаев сильной анафилаксии, связанной с сублингвальным приемом АСИТ, однако несмотря на это 6% пациентов прекратили лечение из-за местных побочных реакций (J. Maloney, S. Durham, D. Skoner et al., 2015).

В ходе ряда клинических испытаний было установлено, что сублингвальный метод АСИТ также не имел более высокого риска неблагоприятных реакций у хорошо контролируемых астматиков. Метаанализ восьми исследований с использованием сублингвального планшета для АР к травянистому растению тимopheвка луговая дал возможность оценить частоту побочных реакций сублингвального метода у взрослых и педиатрических пациентов с астмой и без нее (J. Maloney, S. Durham, D. Skoner et al., 2015). Среди обследованных лиц 24% взрослых пациентов и 31% педиатрических больных имели хорошо контролируемую легкую астму, и у этих пациентов не было увеличения частоты побочных реакций, связанных с проведением АСИТ сублингвально, по сравнению с лицами без астмы. В последующем в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с неконтролируемым течением бронхиальной астмы были разделены на две группы, одна из которых получала плацебо, а вторая, соответственно, препараты АСИТ сублингвально в двух дозах (6 SQ-HDM и 12 SQ-HDM) в дополнение

к ингаляционным кортикостероидам и сальбутамолу (J. Virchow, V. Backer, P. Kuna et al., 2016). В течение последних анализируемых 6 мес исследования было отмечено достоверное снижение дозы ингаляционного кортикостероида у пациентов, получающих АСИТ-терапию, вплоть до полной его отмены в конце курса лечения. Пациенты, получавшие активное лечение сублингвальными АСИТ-планшетами по сравнению с плацебо, увеличили время до возникновения первого умеренного или тяжелого обострения бронхиальной астмы во время снижения дозы ингаляционного кортикостероида. Из побочных эффектов терапии наиболее частым нежелательным проявлением был зуд в ротовой полости легкой и средней степени тяжести (13% в шести группах SQ-HDM, 20% в группе 12 SQ-HDM), отек слизистой рта и раздражение горла. Во время исследования не было зафиксировано эпизодов анафилаксии у пациентов, тяжелых системных аллергических реакций, требующих введения адреналина, или тяжелых местных аллергических реакций, нарушающих проходимость дыхательных путей.

Как и ранее упомянутое исследование, многоцентровое исследование DBPC для пациентов с АР показало, что АСИТ сублингвальным методом, как правило, хорошо переносится во всей исследуемой популяции, включая пациентов с тяжелыми астматическими приступами в анамнезе (H. Nolte, D.I. Bernstein, H.S. Nelson et al., 2016). Частота местных побочных эффектов, связанных с лечением, составила 84%, они характеризовались как незначительные или умеренные. Семи из 1400 пациентов необходимо было инъекционное введение адреналина в связи с возникновением системной анафилактической реакции на активный компонент АСИТ.

Хотя в предыдущих исследованиях основное внимание уделялось сублингвальным дозам, в другом исследовании было проведено одновременное применение доз АСИТ к травянистому растению тимopheвка луговая и к амброзии. Частота местных аллергических реакций достигла 71%; при этом тяжелых системных аллергических реакций (тяжелых приступов астмы или реакций, требующих адреналина) не наблюдалось. Авторы пришли к заключению, что более обоснованным является поочередное применение сублингвальных доз АСИТ (J. Maloney, G. Berman, R. Gagnon et al., 2016).

АСИТ к укусам насекомых

Хотя это и не аэроаллерген, подкожная иммунотерапия к ядам перепончатокрылых насекомых обычно хорошо переносится большинством пациентов. Серьезная настроженность возникла у пациентов с анафилактическими реакциями на укусы насекомых, имеющих системный мастоцитоз, из-за чего они подвергаются высокому риску развития значительных системных аллергических реакций на подкожные инъекции АСИТ к укусам насекомых. M. Verburg, J.M. Oldhoff, R.J. Klemans и соавт. сообщили

о разработке протокола наращивания дозировки АСИТ к укусам ос и успешной апробации у девяти пациентов с кожным мастоцитозом и/или системным мастоцитозом. У одного пациента с кожным мастоцитозом была диагностирована системная аллергическая реакция на инъекции во время наращивания дозы, которая была быстро скорректирована медикаментозно. Этот пациент успешно продолжил лечение после корректировки дозы. Таким образом, авторы считают, что этот протокол наращивания дозировки АСИТ может успешно применяться у пациентов с кожным мастоцитозом; однако следует проявлять осторожность у пациентов с системным мастоцитозом (M. Verburg, J.M. Oldhoff, R.J. Klemans et al., 2015).

По сравнению с АСИТ к укусам ос аналогичная к укусам медоносных пчел имеет относительно высокий риск системных аллергических побочных реакций, хотя причины этого не совсем понятны. В одном из исследований была оценена фаза наращивания АСИТ к укусам медоносных пчел путем сравнения системных реакций с иммунологическими изменениями, субъективными жалобами пациента и объективными симптомами у 93 исследуемых пациентов (P. Korosec, K. Ziberna, M. Silar et al.). Из 13 пациентов, у которых наблюдались тяжелые системные реакции, пять прекратили АСИТ. Активация базофилов (CD63) была предиктором серьезных системных аллергических реакций при АСИТ к укусам медоносных пчел; короткий промежуток между приступом и началом симптомов (<5 мин) и низким удельным уровнем IgE к gApi m1 также коррелировал с тяжелыми системными реакциями. Авторы рекомендовали стандартное измерение чувствительности активации базофила CD63 перед началом АСИТ к укусам медоносных пчел для выявления пациентов с высоким риском развития тяжелых системных реакций во время лечения.

Выводы

Постоянное развитие более старых и новых методов АСИТ требует строгой оценки безопасности как во время клинических испытаний, так и в ходе постмаркетингового наблюдения. В этом обзоре были освещены последние данные об изучении местных и системных реакций, связанных с подкожным и сублингвальными методами АСИТ. Сублингвальные препараты имеют хорошие профили безопасности и одобрены для самостоятельного применения в Европе и Северной Америке. Идентификация предикторов риска для тяжелых аллергических реакций при аллерген-специфической иммунотерапии имеет важное значение и может позволить повысить качество и снизить риски побочных явлений АСИТ в будущем.

Curr Opin Allergy Clin Immunol.
2017; 17 (1): 55-59.

Реферативный перевод с англ.
Юлии Иванченко

Аденоїди: п'ять поширених міфів

Проблема аденоїдів викликає безліч запитань і суперечок серед оториноларингологів, педіатрів та сімейних лікарів. Дискутабельність питання відображають «термінологічні баталії» довкола проблеми аденоїдів. Дехто з науковців вважає некоректним називати здоровий глотковий мигдалик аденоїдами, пов'язуючи останній термін лише з патологічним станом. Дехто з лікарів вважає аденоїдит і гіпертрофію глоткового мигдалика термінами-синонімами. Аденоїди чи аденоїд, аденоїди чи аденоїдит, аденоїдотомія чи аденоїдектомія – питання, навколо яких досі точаться суперечки під час науково-практичних заходів і на сторінках наукової літератури. Та чи варто говорити про те, що «боротьба назв» – це лише верхівка айсберга, адже досі немає єдиної думки стосовно показань до аденоїдотомії, однозначної концепції щодо консервативного лікування та місця алергії в патогенезі розвитку гіпертрофії глоткового мигдалика. Метою нашого огляду є узагальнення сучасних даних стосовно природи аденоїдів та патогенезу розвитку запальної реакції глоткового мигдалика, а також розвінчання найпоширеніших серед пацієнтів міфів про «великі та жахливі» утворення дитячої носоглотки.



Міф 1. Аденоїди — це гіганти

Насправді аденоїди сьогодні розглядають як фізіологічну захисну реакцію одного з органів імунної системи, який спеціалізується щодо патогенної мікрофлори верхніх відділів респіраторного тракту (С.М. Пухлік, 2016). Гіпертрофія глоткового мигдалика в переважній більшості випадків у дітей є нормальною фізіологічною відповіддю лімфоїдного органа на постійну антигенну стимуляцію. Останню також не варто розглядати як щось незвичне чи патологічне, адже з перших хвилин життя дитина ознайомлюється з навколишнім світом, невід'ємною складовою якого є вірусна, бактеріальна та грибова флора. Взагалі глотковий мигдалик локалізується в критичній зоні – на перетині дихальних і травних шляхів, тобто саме там, де спостерігається найбільш інтенсивний антигенний вплив як інфекційної, так і неінфекційної природи. Згідно із сучасними даними глотковий мигдалик продукує специфічні клони лімфоїдних клітин і постачає їх у слизову оболонку носа й приносових пазух, формуючи імунний бар'єр слизових оболонок. Велику роль в імунній відповіді глоткового мигдалика відіграють ділянки лімфоепітеліального симбіозу, які наразі розглядають як імунорегуляторну зону, що визначає не тільки початок і силу імунної відповіді, а й механізми органоспецифічного хомінгу, тобто повернення лімфоцитів, які вже несуть інформацію про характеристики певного антигену, у «свої» регіони (О.П. Карпова, Д.А. Тулупов, 2013). Інакше кажучи, аденоїди – це фізіологічний імунний орган переважно дитячого віку. Але якщо цей орган є нормальним, чому ж він викликає стільки скарг від дітей та їхніх батьків? Головною причиною виникнення типових скарг (насамперед утруднення носового дихання) є гіпертрофія глоткового мигдалика, яку спричиняють:

- фізіологічна гіперплазія у віці 3–6 років (активний розвиток імунної системи, а також виникнення так званої «відносної гіперплазії», коли ріст носоглотки відстає від росту глоткового мигдалика, внаслідок чого останній займає більшу частину носоглотки);
- хронічні вірусні інфекції (герпесвіруси різних типів, вірус Епштейна-Барр, аденовіруси тощо);
- внутрішньоклітинні (атипові) інфекції дихальних шляхів (хламідії, мікоплазми);
- дизбіоз слизових оболонок носоглотки (внаслідок захворювань шлунково-кишкового тракту, нерационального застосування антибіотиків тощо);
- високий ступінь контамінації патогенної та умовно-патогенної флори (найчастіше внаслідок тривалого перебування у великому колективі, де багато хворих);
- неадекватні курси терапії захворювань респіраторного тракту (у тому числі нерозумне лікування імуностимуляторами);
- наявність імунного діатезу (лімфатичного, atopічного, аутоімунного);
- новоутворення глоткового мигдалика;
- алергічний аденоїдит (найчастіше у дітей з алергічним ринітом – АР).



Міф 2. Запалення глоткового мигдалика — завжди інфекційне

Цей міф дуже поширений не тільки серед пацієнтів, а й у професійних колах. Часто можна почути думку, що запалення глоткового мигдалика – це пряме показання до призначення антисептиків чи навіть антибіотиків. Насправді існує безліч причин виникнення гіпертрофії (як було зазначено вище), проте найбільш недооціненим фактором виникнення аденоїдиту є алергічний. При значному збільшенні глоткового мигдалика порушується нормальне носове дихання, внаслідок чого погіршується мукоциліарний транспорт і виникає застій слизу в порожнині носа. Чужорідні частки, алергени, віруси, бактерії, хімічні речовини, які проникають у порожнину носа з потоком вдихуваного повітря, прилипають до слизу. Фіксовані в порожнині носа й носоглотки алергени стають тригерами алергічного запалення, розмноження вірусів; ріст бактеріальних колоній призводить до виникнення інфекційного запалення, внаслідок чого клінічні відмінності між цими двома формами патології можуть стиратися (Д.В. Калінін, В.П. Бикова, 2011). Тому для оториноларинголога важливо своєчасно розпізнати суть патологічного процесу у верхніх дихальних шляхах, оскільки від раннього й правильно встановленого діагнозу залежить призначення етіологічно й патогенетично обґрунтованого лікування. Клінічно дуже складно відрізнити аденоїдит бактеріальної природи від алергічного запалення, адже АР у дітей викликає симптоми подразнення слизової оболонки носа: свербіж, чхання, слизові виділення з носа, стікання слизу по задній стінці носоглотки, а відтак симптом нічного чи вранішнього кашлю, утруднення носового дихання. Прогресуюче зниження слуху внаслідок рецидивуючого гострого або ексудативного отиту в дитини також має насторожити лікаря щодо можливого АР. Допомогти в диференційній діагностиці алергічного та інфекційного запалення глоткового мигдалика може огляд за допомогою риноскопа (при інфекційному запаленні секрет в'язкий, слизово-гнійний, застійний, а при алергічному – прозорий, слизовий). Проте найбільш точним методом діагностики алергічного запалення є, безумовно, алерготестування, яке необхідно виконувати всім дітям із підозрою на алергію. Нелікований вчасно АР і аденоїдит призводять до поступового розширення спектра алергенів та розвитку бронхіальної астми. Саме тому надзвичайно важливо вчасно виявляти симптоми сезонного АР і лікувати дитину протиалергічними засобами.



Міф 3. Аденоїди потребують лікування імуностимуляторами

Це дуже небезпечний міф. Як правило, бажання придбати в аптеці імуностимулятори виникає у батьків після частих епізодів нежитю в дитини. «Часто хворіє – отже, імунітет погано «працює», – вважають вони. При цьому ніхто не замислюється над тим, що збільшений глотковий мигдалик – свідчення добре працюючого імунітету. Тим часом стимуляція неспецифічних захисних сил дитини при нормальному розвитку імунної системи може призвести до непередбачуваних наслідків. Окрім того, за наявності алергічного запалення аденоїдів додаткова стимуляція імунітету тільки збільшить прояви алергії, адже алергічна реакція сама по собі – це якраз і є гіпертрофована та спотворена імунна відповідь. У свою чергу, алергічне запалення треба лікувати відповідними медикаментами. АР та алергічний аденоїдит успішно лікують сучасними антигістамінними засобами й топічними кортикостероїдами. Більш складні випадки потребують призначення антигенспецифічної імунотерапії.

Згідно із сучасними європейськими рекомендаціями препаратами першої лінії для лікування алергічного запалення носу й носоглотки є антигістамінні препарати. Призначити антигістамінний засіб може лікар будь-якої спеціальності. Безумовно, необхідно обирати сучасні протиалергічні препарати, які не викликають сонливості й не впливають на якість життя дитини. Крім того, надзвичайно важливо обирати засоби із доведеною безпекою використання саме в педіатричній практиці, а також форма випуску яких відповідає віку пацієнта. Запальний характер алергічного аденоїдиту потребує використання антигістамінних засобів, які, окрім блокади H₁-гістамінових рецепторів, додатково мають протизапальні властивості. Найбільш вивченим сучасним антигістамінним засобом із доведеною протизапальною активністю є дезлоратадин (Еріус®) (J. Bousquet et al., 2010). Еріус® добре переносять діти, препарат випускається у вигляді сиропу й таблеток для дітей різного віку. Доведена безпека Еріусу забезпечує його тривале застосування і контроль над алергією упродовж усього періоду цвітіння (K.F. Lukat et al., 2013).



Міф 4. Дитина «переросте» аденоїди. Треба просто зачекати

Іще один украй небезпечний міф, який батьки переповідають один одному, прогулюючись у парку чи спілкуючись у соціальних мережах. Правда лише в тому, що аденоїди, як правило, зменшуються після 11–13 років. Проте тривала відсутність носового дихання, викликана гіпертрофією глоткового мигдалика, призводить до формування цілої низки незворотних патологічних станів, як-от формування аденоїдного типу обличчя, хронізація запального процесу в носі та приносових синусах, розумова відсталість дитини тощо (С.М. Пухлік, 2016). Алергічна природа вчасно нелікованого аденоїдиту може стати підґрунтям для розвитку бронхіальної астми. Отже, лікувати дитину зі скаргами потрібно. Втім, формулювання «лікувати аденоїди» – неправильне. Лікувати потрібно лише патологічний, а не фізіологічний процес.



Міф 5. Єдиний гієгічний метод лікування аденоїдів — це хірургічне видалення

Незважаючи на активне розроблення й широке впровадження консервативних методик лікування гіпертрофії глоткового мигдалика та його запалення, аденоїдотомія й досі залишається одним із найбільш актуальних і поширених втручань у дитячій ЛОР-хірургії. Утруднення носового дихання при аденоїдах негативно позначається на функції життєво важливих органів та систем, формуванні грудної клітки й лицьового скелета, інтелектуальному розвитку дитини. Очевидно, що в цих випадках необхідна активна хірургічна тактика, спрямована на відновлення носового дихання дитини, поки не з'явилися ускладнення і зміни не набули незворотного характеру. Проте аденоїдотомію слід виконувати лише за наявності чітких показань, адже операція не замінить батькам заспокійливі чи антидепресанти. Згідно з рекомендаціями Американської академії педіатрії показаннями до аденоїдотомії є:

- обструктивні симптоми – апное сну й хронічне дихання через рот;
- періодичний або постійний отит у дітей у віці 3–4 років і старше;
- періодичні і/або хронічні риносинусити.

Вітчизняні оториноларингологи завжди у таких випадках додають: «Відсутність ефекту від консервативного лікування». Ще одним підводним каменем аденоїдотомії є її виконання при алергічному аденоїдиті. Взагалі проблема алергічного аденоїдиту в дітей набула останнім часом особливої актуальності. Одні дослідники вважають, що операція призводить не тільки до рецидиву захворювання, а й до істотного обтяження АР; інші кажуть, що без хірургічної корекції не можна розраховувати на успішне відновлення носового дихання. Перед лікарями постають запитання: чи потрібно оперувати таких дітей, як і коли? Отже, аденоїдотомія у дитини з алергією повинна мати ретельно вивірені показання, аби уникнути збільшення клінічних проявів алергозу. Безумовно, аденоїдотомію у дітей з алергією слід виконувати лише на тлі консервативного лікування, яке охоплює елімінаційну (уникнення контакту з причинним алергеном), іригаційну (використання сольових розчинів), протиалергічну терапію (антигістамінні засоби – Еріус®).

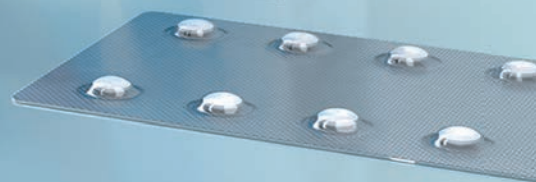
Насправді дуже важко говорити про аденоїди, коли серед вітчизняних лікарів немає однозначної концепції щодо цього питання. Ми лише спробували розвіяти найпоширеніші міфи і «жахіття» про аденоїди й наголосити на важливості своєчасної діагностики та лікування алергічних процесів у дітей.

Підготувала **Олена Риженко**

Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС®

НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА¹
усуває різні симптоми алергії



ПОТРІЙНА ДІЯ¹
протиалергійна, протизапальна, антигістамінна



ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ¹
активний протягом 27 годин

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Еріус. Р.П.: таблетки – наказ МОЗ України від 15.02.2017 №UA/5827/01/01, сироп – наказ МОЗ України від 01.02.2013 №UA/5827/02/01. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б.
тел.: +38(044)220-33-00, www.bayer.ua
L.UK.MKT.CC.03.2017.0235

Алгоритмы оказания помощи при острых аллергических состояниях: анафилаксия

Анафилаксия – это тяжелая, угрожающая жизни генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым началом и сопровождается опасными для жизни нарушениями дыхания и кровообращения. Как правило, проявления анафилаксии находят отражение на коже и слизистых оболочках. Именно по этой причине анафилаксия является не только проблемой аллергологов или врачей-интернистов, но и дерматологов. В частности, на 11-х Киевских дерматологических днях поднимался вопрос эффективного менеджмента пациентов с острым аллергическим состоянием.

Мировые тенденции в оказании неотложной помощи при анафилаксии были рассмотрены в докладе заместителя руководителя Центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей и уха ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Колумбийченко НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук Инны Владимировны Гогунской. Предлагаем обзор представленных материалов в формате «вопрос-ответ».

Что такое анафилаксия? Какие проблемы существуют сегодня в Украине в вопросах менеджмента пациентов с анафилаксией?

Анафилаксия представляет собой тяжелую системную аллергическую реакцию, которая характеризуется быстрым началом, стремительным развитием и может приводить к смерти (F.E. Simons, 2009; H.A. Sampson et al., 2006). Особенностью анафилаксии является то, что в подавляющем большинстве случаев она возникает в амбулаторных условиях, при этом характеризуется тяжелыми последствиями для пациентов группы риска. Именно для последних должен быть разработан долгосрочный план ведения аллергии.

С анафилаксией и оказанием помощи таким пациентам в Украине сегодня ассоциирован целый ряд проблем, среди которых:

- гиподиагностика анафилаксии;
- неправильное лечение анафилаксии (назначение антигистаминных препаратов или глюкокортикостероидов – ГКС);
- отсутствие знаний о роли адреналина, а также о методах его применения в лечении анафилаксии;
- низкий уровень назначений адреналина после эпизода анафилаксии в анамнезе;
- низкий комплаенс пациентов (многие из них считают адреналин опасным, не знают, как правильно его вводить, боятся инъекций).

Аллергологи часто говорят о гиподиагностике анафилаксии в Украине. Какова же реальная распространенность этого состояния? Каковы наиболее распространенные факторы, вызывающие анафилаксию?

На самом деле, отсутствие четкого определения для анафилаксии затрудняет проведение масштабной оценки частоты возникновения и распространенности данного состояния. Тем не менее ежегодно в мире диагностируется около 1500 смертей от анафилаксии.

К факторам, наиболее часто инициирующим аллергию, относятся пищевые продукты, особенно в детской практике. Среди пищевых продуктов, наиболее часто вызывающих анафилаксию у детей, следует отметить арахис, орехи, растущие на деревьях (грецкий, пекан и др.), молоко, яйца, рыбу, моллюсков и ракообразных. Ряд современных масштабных исследований указывают, что распространенность пищевой аллергии с каждым годом растет. Так, в США ее распространенность среди детского населения с 1997 по 2007 год увеличилась на 18% (A.L. Branum et al., 2009), сегодня пищевая аллергия встречается у каждого 13-го американского ребенка (8%). При этом очевидно, что рост распространенности пищевой аллергии сопряжен и с увеличением случаев анафилаксии. Это обусловлено тем, что у пациентов с пищевой аллергией в 2-4 раза чаще возникают такие сопутствующие состояния, как аллергический ринит, экзема и кожная аллергия, бронхиальная астма. Последняя при этом определяется как сопутствующее заболевание почти во всех случаях смерти от анафилаксии, вызванной пищевыми продуктами (J.A. Bouce et al., 2010).

Еще одной частой причиной анафилаксии является укус насекомого. Так, согласно данным исследования из Рочестера (Миннесота, США) укусы насекомых вызывают 18,5% случаев анафилаксии (W. Decker et al., 2008). И хотя смертельные исходы в результате анафилаксии после укусов насекомых случаются не часто, у 82% погибших от яда насекомого не было предшествующих тяжелых реакций.

Лекарственные вещества являются причиной анафилаксии в 13,7% случаев. «Лидерами» по количеству возникающих тяжелых аллергических реакций являются такие лекарственные препараты, как антибиотики, аспирин, ибупрофен, моноклональные антитела и препараты для химиотерапии (F. Simons, 2010).

В последние годы участились также случаи аллергии на изделия из латекса (перчатки, резинки для волос, презервативы, воздушные шарики). Описаны случаи анафилаксии в ответ на физические упражнения, однако природа такого явления изучена не до конца.

Каков механизм развития анафилаксии?

Механизм развития острой аллергической реакции представляет собой классический иммуноглобулин (Ig)

Е-опосредованный ответ. Антитела вырабатываются в ответ на контакт с тем аллергеном, к которому у пациента имеется сенсибилизация (рис.).

Расскажите об основных симптомах анафилаксии. Какую реакцию следует расценивать как анафилактическую?

Признаки и симптомы анафилаксии могут затрагивать многие органы и системы. Среди них, в частности:

- дыхательные пути (70% случаев):
 - гортань: зуд и чувство заложенности гортани, охриплость;
 - легкие: одышка, чувство сдавления, свистящее дыхание/бронхоспазм;
- кожа (80-90% случаев):
 - сыпь, зуд, покраснение;
 - высыпания на слизистых: зуд и припухлость губ, языка, язычка/неба;
- центральная нервная система (10-15% случаев):
 - беспокойство, пульсирующая головная боль, головокружения;
 - спутанность сознания, туннельное зрение;
- сердечно-сосудистая система (10-45% случаев):
 - боль в груди;
 - гипотензия, тахикардия, слабый пульс;
 - головокружения, потеря сознания;
- желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (30-45% случаев):
 - тошнота, спазмы в животе;
 - рвота, диарея.

Помочь врачу определиться с ответом на вопрос «Анафилаксия ли это?» могут критерии Самсона (табл. 1). Анафилаксия наиболее вероятна, если присутствует



И.В. Гогунская

любой 1 из 3 перечисленных критериев. Тяжесть анафилактической реакции зависит от:

- индивидуальной чувствительности;
- количества аллергена.

При этом важно помнить, что чем скорее появляются симптомы, тем тяжелее протекает реакция.

Каких пациентов нужно отнести в группу риска по возникновению анафилаксии?

Особое внимание нужно обратить на пациентов, у которых имеется:

- бронхиальная астма;
- аллергия в семейном анамнезе;
- легкие реакции на арахис;
- генерализованные симптомы на укусы насекомых;
- пищевая аллергия и поллиноз;
- атопический дерматит.

Важно помнить, что специфического теста на анафилаксию не существует, однако врачи:

- определяют и оценивают клиническую картину у пациента;
- тщательно изучают аллергоанамнез;

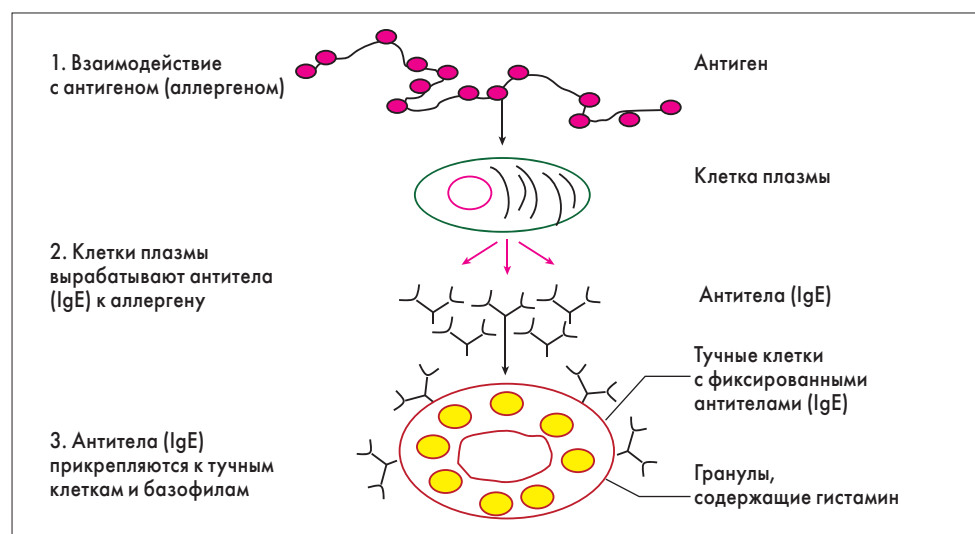


Рис. Механизм развития анафилаксии

Критерий 1: контакт с неизвестным аллергеном	Критерий 2: контакт с вероятным аллергеном (≥2 из перечисленных)	Критерий 3: контакт с известным аллергеном
Поражение кожи и/или слизистых оболочек + а) респираторные нарушения или б) снижение артериального давления (АД)	• Поражение кожи и слизистых • Респираторные нарушения • Снижение АД • Устойчивые симптомы со стороны ЖКТ	Снижение АД

Миф	Реальность
Анафилаксия всегда сопровождается сыпью.	В 20% случаев отмечается гипотензия без сыпи. Такой вариант, безусловно, сложно распознать.
Анафилаксия всегда возникает вследствие видимой причины.	Причина не всегда ясна и может представлять собой комбинацию факторов.
Анафилаксия встречается редко.	Анафилаксия поражает до 10% населения (по данным США).
Анафилаксии легко избежать, если знать причину.	Большинство реакций со смертельным исходом возникают вследствие непредвиденного контакта.
Анафилаксия стихает через 1-2 часа.	В 1-20% случаев имеют место двухфазные анафилактические реакции.

- проводят лабораторные исследования для исключения других диагнозов;
- направляют пациента к аллергологу для аллерготестирования;
- проводят тест на уровень триптазы в сыворотке (только если анафилаксия возникла в условиях лечебно-профилактического учреждения).

? С какими заблуждениями относительно анафилаксии наиболее часто приходится иметь дело в аллергологической практике?

— Наиболее распространенные заблуждения врачей и пациентов относительно анафилаксии приведены в таблице 2.

? Что говорят современные мировые рекомендации относительно менеджмента пациентов с анафилаксией?

— Руководство по диагностике и лечению пищевой аллергии США (Отчет экспертной комиссии Национального института аллергии и инфекционных заболеваний):

- адреналин является первоочередным лечением при анафилаксии вследствие пищевой аллергии;
- следует назначить 2 дозы адреналина в автошприце при выписке.

Руководство по оценке и лечению анафилаксии Всемирной организации по аллергии:

- адреналин — первоочередной препарат при симптомах анафилаксии;
- пациентов следует обеспечить адреналином или рецептом на адреналин при выписке;
- больным следует объяснить зачем, когда и как делать инъекцию адреналина.

Практический пример диагностики и лечения анафилаксии (обновление 2010 года):

- своевременное назначение адреналина является первоочередной мерой при лечении анафилаксии;
- «если возникают сомнения, то лучше назначить адреналин».

Итак, адреналин должен вводиться всем пациентам с анафилаксией, а также с клиническими признаками, которые могут перерасти в анафилаксию, так как это может потенциально спасти жизнь.

- Не существует абсолютных противопоказаний к лечению адреналином у пациентов с анафилаксией.

- Адреналин следует вводить внутримышечно во внешнюю часть бедра. Введение адреналина внутримышечно имеет хороший профиль безопасности, хотя у пациентов могут отмечаться временная бледность, сердцебиение и головная боль.

- Адреналин внутримышечно (1 мг/мл) следует вводить в дозе 0,01 мл/кг массы тела до максимальной суммарной дозы 0,5 мл. При использовании автоинъектора с адреналином пациенты с массой тела от 15 до 30 кг должны получить 0,15 мг; >30 кг — 0,3 мг. Доза может быть повторена после 5-минутного перерыва.

Пациенты, которым необходимо назначить 2 автоматических шприца с адреналином на случай возникновения анафилаксии:

- с анафилаксией в анамнезе;
- с пищевой аллергией и астмой;
- с установленной аллергией на арахис, орехи, растущие на деревьях, рыбу и ракообразных.

! Опрос 3537 сотрудников скорой помощи в странах Европы показал, что 53,8% из них не считают адреналин первоочередным лекарством. Только 38,9% опрошенных считают внутримышечный путь введения оптимальным, при этом 60,5% из них считают мышцей «выбора» для введения адреналина дельтовидную. Только 39,5% возят автоинъекторы адреналина в машинах скорой помощи. 36,2% считают, что существуют противопоказания к применению адреналина при анафилактических реакциях (Л.И. Романюк, 2016).

? Как и когда пользоваться автоинъектором с адреналином? Есть ли в Украине зарегистрированные препараты?

— В Украине зарегистрирован препарат адреналин в форме автоинъектора EpiPen®. В случаях наличия признаков анафилаксии препарат должен быть использован незамедлительно. Пациенты должны быть ознакомлены с симптомами анафилаксии и проинформированы об опасности промедления.

Правила использования автоинъектора EpiPen® для пациентов:

- Не нужно удалять голубую предохранительную крышечку до применения.
- Держать шприц нужно, направив оранжевый наконечник вниз.
- Шприц необходимо зажать в кулаке (оранжевым наконечником вниз).
- Другой рукой вытянуть голубой предохранитель.

- Приставить оранжевый наконечник к наружной поверхности бедра. Не вводить в ягодицу!

- Далее нужно замахнуться и сильно прижать шприц к наружной поверхности бедра до щелчка, держа шприц перпендикулярно (под углом 90°) к бедру. Автошприц делает инъекцию через одежду.

- Прижать шприц плотно к бедру примерно на 10 с, чтобы лекарство поступило (инъекция завершена; окошко на автошприце закроется).

- Отвести шприц от бедра (оранжевый наконечник выдвинется вперед, чтобы спрятать иглу) и помассировать место инъекции в течение 10 с.

- Позвонить 103 и сообщить, что есть необходимость в скорой медицинской помощи.

- Использованный автошприц нужно взять с собой в отделение неотложной помощи.

Выводы

Основной проблемой неэффективности оказания медицинской помощи при анафилаксии является неиспользование либо несвоевременное использование адреналина. Такая ситуация сложилась в связи с отсутствием знаний и навыков в первую очередь среди медицинских работников.

Однако на сегодняшний день в мире доказан факт того, что адреналин является жизненно спасающим препаратом при анафилаксии.

С целью упрощения доступа к адреналину как медицинским работникам, так и пациентам, сегодня разработана инновационная форма выпуска препарата в виде шприц-ручки (EpiPen™), использование которой эффективно даже при остром дефиците времени, а также при отсутствии специальной медицинской подготовки.

Подготовила **Александра Меркулова**



ПІДГОТУЙТЕСЯ ДО НАПАДУ АНАФІЛАКСІЇ

ДОВІРТЕСЯ ДОКАЗАМ



ЕпіПен®
(Адреналін) Автоінжектор 0,3 мг

Рекомендації ЕААСІ⁵:

Абсолютні показання

- Випадки анафілактичної реакції на продукти харчування, латекс або аероалергени в анамнезі
- Анафілаксія, викликана фізичними вправами
- Ідіопатична анафілаксія
- **Поєднання нестабільної астми або персистуючої астми помірного та тяжкого ступеня з харчовою алергією**
- Алергія на отруту тваринного походження у дорослих (які не отримують підтримуючої імунотерапії отрутою) з системними реакціями та дітей з системними реакціями, поширеними за межі шкіри та слизових оболонок
- Розлади функції тучних клітин або підвищення основного рівня концентрації триптази в сироватці разом з попередніми системними алергічними реакціями на укуси комах, навіть у пацієнтів, які отримують імунотерапію отрутою

Слід розглянути необхідність призначення хоча б одного автоінжектора з адреналіном

- **Алергічні реакції легкого та помірного ступеня тяжкості на арахіс та/або горіхи, що ростуть на деревах**
- Підлітки та дорослі з харчовою алергією
- Віддаленість медичної допомоги та алергічні реакції легкого та середнього ступеня тяжкості на продукти харчування, отруту тваринного походження, латекс та аероалергени
- **Алергічні реакції легкого та середнього ступеня тяжкості на продукти харчування в незначній кількості**



Література:

1. Frew AJ. What are the 'ideal' features of an adrenaline (epinephrine) auto-injector in the treatment of anaphylaxis? *Allergy* 2011; 66: 15-24.
2. Baker TW et al. The TEN study: time epinephrine needs to reach muscle. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 235-238.
3. Song TT et al. Delivery depth of epinephrine by auto-injector into the subcutaneous tissue of pig. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 143-145.
4. Simons FE et al. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 33-37.
5. Muraro A et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-1045.

Меда Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ
Представительство в Україні та країнах СНГ
01054, г. Київ, ул. О. Гончара, 57-Б, эт. 6.
Тел.: (044) 482 15 51
www.meda.ua



Роль топических противовоспалительных средств в терапии заболеваний лимфоглоточного кольца

21 апреля в г. Харькове состоялась научно-практическая конференция «Междисциплинарный подход к диагностике и лечению тонзиллита с позиций доказательной медицины». Мероприятие, ставшее уже традиционным, проходило в формате школы практикующего врача, в ходе которой был поднят ряд вопросов, касающихся терминологии, диагностики и лечения заболеваний глотки. Ключевое место было отведено острым тонзиллитам, однако в ряде докладов затрагивалась тема заболеваний глоточной миндалины.



Хедлайнером конференции выступил главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины (МЗ) по специальности «Оториноларингология», заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Василий Иванович Попович, вводный доклад которого отражал концепту-

альные положения адаптированного клинического руководства по ведению пациентов с тонзиллитом, основанного на принципах доказательной медицины.

– Острые воспалительные заболевания лимфоидного глоточного кольца – группа заболеваний, каждое из которых среднестатистический человек в течение жизни переносит несколько раз. Пик заболеваемости острым тонзиллитом приходится на школьный возраст, но в принципе это заболевание широко распространено в любом возрасте. Согласно данным МЗ Украины в 2016 году зарегистрировано 868 626 случаев острых тонзиллитов и фарингитов у взрослых (11,36 случая на 10 тыс. взрослого населения) и 992 624 случая у детей до 17 лет (62,61 случая на 10 тыс. детского населения). Согласно современным взглядам небные миндалины в рамках своей функции физиологически находятся в процессе постоянного воспаления, гистопатологически определяемого у анамнестически здорового пациента. Воспалительный процесс достигает клинической значимости только тогда, когда к этому «физиологическому» воспалению присоединяются клинические симптомы, такие как боль и/или нарушения глотания и системные признаки воспаления. Следовательно, под тонзиллитом следует понимать воспаление миндалин сверх их «физиологической нормы», вызывающее клиническую симптоматику. У пациентов с болью в горле и затрудненным глотанием или без него может быть установлен один из трех диагнозов: «острый тонзиллит», «острый фарингит», «острый тонзиллофарингит». Последний включает одновременное поражение ткани глотки и небных миндалин. Данная патология, как правило, является топическим проявлением острой респираторной инфекции, в связи с чем это понятие исключено из определения острого тонзиллита. В контексте острого тонзиллита сегодня рассматривают острый рецидивирующий тонзиллит (повторный тонзиллит, который

вызывается тем же возбудителем, что и предыдущий эпизод заболевания) и острый рекуррентный тонзиллит (повторный тонзиллит, который, в отличие от рецидивирующего, вызывается большим количеством бактериальных возбудителей). Важно обратить внимание, что диагноз «хронический тонзиллит» (ХТ) сегодня утратил свое значение. Современные европейские рекомендации опровергают такой диагноз в связи с тем, что понятие ХТ формирует ложное представление об отсутствии воспаления миндалин у клинически здоровых пациентов, особенно у детей. На сегодняшний день наиболее точно сущность понятия, вкладываемого ранее врачами в термин ХТ, отражает термин «рекуррентный тонзиллит».

Острый тонзиллит вызван преимущественно вирусами, чаще всего это аденовирусы человека или вирус Эпштейна-Барр. Как главный бактериальный возбудитель следует рассматривать β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – *Streptococcus pyogenes*. Он является причиной заболевания в 15–30% случаев в детском возрасте и в 5–10% – во взрослой жизни. Назначая лечение, ни в коем случае нельзя забывать о том, что большинство острых тонзиллитов имеют вирусную этиологию. Безоговорочное назначение антибиотиков при остром тонзиллите – большая ошибка. При этом отсутствие антибактериальной терапии при БГСА-тонзиллите может быть чревато серьезными осложнениями для пациента. Как же правильно выполнить дифференциальную диагностику острого тонзиллита вирусной и бактериальной этиологии? С этой целью врачу рекомендуется провести оценивание по диагностической системе оценки – модифицированной шкале Centor/McIsaac (табл.).

Таблица. Модифицированная шкала Centor/McIsaac. Подозрение на инфекционную природу тонзиллита: ведущий симптом «боль в горле без острой одышки»

Симптом	Балл
Температура тела >38 °С	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение шейных лимфоузлов	1
Увеличение миндалин или появление наслоений на них	1
Возраст: 3-14 лет	1
15-44 года	0
≥45 лет	-1

Наличие 3-5 баллов по шкале Centor/McIsaac указывает на высокую вероятность БГСА-тонзиллита. В таком случае рекомендуется провести уточняющую диагностику и при стрептококковой природе заболевания назначить антибиотикотерапию. 1-3 балла по шкале Centor/McIsaac указывают на высокую вероятность развития вирусного процесса. В таком случае рекомендована симптоматическая терапия на протяжении 2-3 сут с мониторингом динамики состояния. При этом в условиях благоприятного течения дополнительное обследование не требуется. Однако при отсутствии улучшения, значительной тяжести течения или одностороннем поражении пациенту рекомендовано бактериоскопическое и бактериологическое обследование. Чем же рекомендуется лечить пациентов с острым тонзиллитом, фарингитом,

тонзиллофарингитом? Вне зависимости от диагноза общим и ведущим клиническим симптомом является боль в горле. У таких больных доказана эффективность использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эти средства при остром воспалительном процессе глотки используются с целью устранения боли и воспаления, ускорения выздоровления, профилактики распространения воспалительного процесса. НПВП сегодня доступны как в виде препаратов для системного применения, так и в форме средств для локального использования. Среди последних стоит отметить бензидамина гидрохлорид, оригинальным препаратом которого является Тантум Верде®. Исследования по изучению эффективности бензидамина гидрохлорида показали, что препарат:

- уменьшает высвобождение медиаторов воспаления, угнетает синтез провоспалительных цитокинов и прерывает воспалительный процесс на начальных этапах развития;
- по структуре похож на местные анестетики;
- оказывает бактерицидное действие на 110 видов бактерий;
- обладает фунгицидным эффектом по отношению к грибам рода *Candida*.

Бензидамина гидрохлорид является оригинальной молекулой компании «Анжелини» (Италия), эффективность и безопасность которой непосредственно доказаны в ряде клинических исследований. Препарат выпускается в двух лекарственных формах (спрей и раствор для полоскания), что позволяет выбрать наиболее удобный вид доставки средства в зависимости от клинической ситуации и/или предпочтений пациента. Тантум Верде® может использоваться с первого дня заболевания (алгоритм терапии острого тонзиллита с использованием препарата Тантум Верде® приведен на рисунке). Отмечается, что препарат обладает выраженным местноанестезирующим действием, существенно облегчая симптом боли в горле. При этом Тантум Верде® не влияет на системные проявления воспаления, однако при наличии показаний его можно без опасений комбинировать с НПВП системного действия.

В еще одном своем докладе **профессор В.И. Попович** рассказал о методах диагностики, терапии и показаниях к оперативному лечению заболеваний лимфоглоточного кольца. Было отмечено, что местное применение бензидина гидрохлорида в послеоперационной терапии пациентов с патологией лимфоидного аппарата глотки способствует остановке воспалительного каскада, препятствуя распространению воспаления. Бактерицидное действие препарата препятствует микробной контаминации послеоперационной раны. При этом местноанестезирующий эффект, который играет немаловажную роль в послеоперационном периоде, наступает уже в первые минуты и длится до 1,5 ч. Как и в случае с острым тонзиллитом, абсолютно допустимой является комбинация Тантума Верде и системных НПВП.

Как видим, нововведения, касающиеся принципов диагностики и терапии заболеваний лимфоглоточного кольца, довольно существенные. Однако внедрение принципов доказательной медицины в отечественную клиническую практику — это приближение украинской медицины к европейским стандартам. Примечательно, что подходы к ведению пациентов с острым тонзиллитом и назофарингитом в целом упрощаются, отмечается четкая тенденция к уменьшению количества назначаемых препаратов. При этом четко работает выражение «меньше — не значит хуже», особенно если речь идет о препаратах мультитаргетного действия, каковыми являются НПВП, в том числе локального действия, к которым относится препарат Тантум Верде®.

Подготовила **Елена Рыженко**

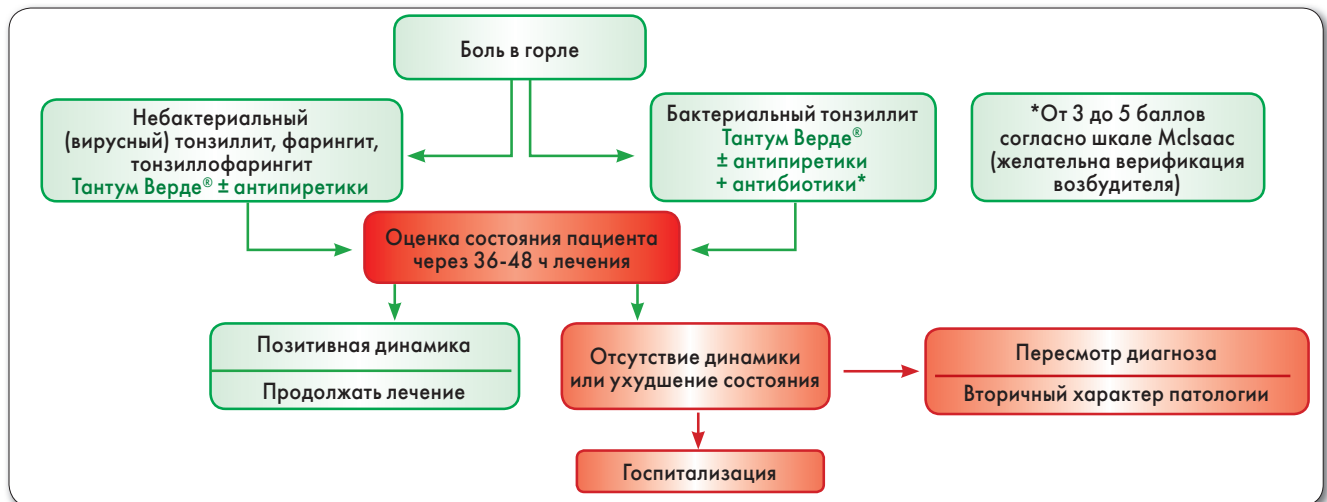


Рис. Алгоритм лечения острого тонзиллита

[illegible]

С.В. Зайков, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ; **Г.О. Варицька**, Центр алергічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ; **Т.В. Кириленко**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Алергія на алкогольні напої: клініка, діагностика, лікування

Шкідливий вплив алкоголю на організм людини, особливо у разі його частого й надмірного вживання, добре відображений у літературі. Так, відомо про здатність алкоголю викликати залежність, про його мутагенні властивості, загрозу для потомства, негативний вплив на обмін речовин в організмі, різноманітні органи людини, зокрема на центральну нервову, імунну, серцево-судинну, кровотворну, дихальну, гепатобіліарну, сечовидільну, ендокринну системи, шлунково-кишковий тракт, шкіру та м'язи тощо (рис. 1). Як показало недавнє велике проспективне дослідження 151 тис. дорослих, які проживають у трьох російських містах, смертність у Росії, особливо серед чоловіків, значною мірою залежить від споживання алкоголю (D. Zaridze et al., 2014). Зокрема, саме зі споживанням горілки (або інших міцних спиртних напоїв) були безпосередньо пов'язані зовнішні причини смертності (нещасні випадки, самогубства, насильства, алкогольне отруєння) і розвиток восьми груп захворювань (рак дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту, туберкульоз, пневмонія, рак печінки та інші захворювання печінки, захворювання підшлункової залози, гостра коронарна недостатність, не пов'язана з ішемічною хворобою серця). Отже, часте й тривале вживання алкоголю значно підірває здоров'я людини, скорочує її життя, завдає значних соціально-економічних збитків суспільству тощо. Разом із тим проблему виникнення алергії на алкогольні напої вивчено значно меншою мірою – цьому й буде присвячено цю публікацію.

Епідеміологія

На жаль, поширеність несприятливих реакцій, у тому числі алергічних, унаслідок вживання алкогольних напоїв у популяції населення вивчено вкрай недостатньо. Так, за даними A. Linneberg і співавт. (2008), з опитаних у 2006 році в м. Копенгагені (Данія) 4242 дорослих осіб у віці 18-69 років близько 14% відзначили розвиток алкоголь-індукованих симптомів із боку верхніх (7,6% випадків) або нижніх (3,2% опитаних) дихальних шляхів і шкіри (7,2% випадків). Як пусковий фактор зазначених симптомів гіперчутливості опитані вказали різні види алкогольних напоїв, серед яких переважало червоне вино. Схожі дані щодо високої частоти (у 7% населення одного з регіонів Німеччини) несприятливих реакцій на вино наведені в роботі P. Wigand і співавт. (2012). При цьому наявність в опитаних алергічного риніту і/або бронхіальної астми сприяло достовірно більш частому розвитку гіперчутливості до алкогольних напоїв.

У ході низки досліджень (A. Linneberg et al., 2010; Ch. Carson et al., 2012; S. Shaheen et al., 2013) було продемонстровано зв'язок між дородовим уживанням алкоголю вагітними жінками й підвищеним ризиком розвитку в подальшому atopічних (атопічний дерматит, бронхіальна астма, алергічний риніт) захворювань у дітей, а також між прийомом алкоголю і більш високою поширеністю сенсibiliзації до різних алергенів серед осіб у віці старше 40 років. Оскільки значна кількість алкоголю потрапляє в легені і метаболізується через окислювальний та інші шляхи, то слід очікувати його негативного впливу на перебіг респіраторних алергічних захворювань. Так, за даними H. Vally і співавт. (2000) та J. Cardet і співавт. (2012), близько 1/3 пацієнтів з бронхіальною астмою відмічають погіршення перебігу захворювання після прийому алкоголю, особливо в тих випадках, коли загострення астми були пов'язані з прийомом ацетилсаліцилової кислоти.

Алкоголь-індукований риніт, за даними U. Nihlen і співавт. (2005), виявляють у 13-24% осіб. За даними цих же авторів, прийом алкоголю викликає посилення вираженості респіраторної симптоматики не тільки у хворих на алергічний риніт, а й у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Відомо, що алкоголь належить до групи потенційних харчових продуктів, що сприяють дегрануляції опасистих клітин і масивному викиду гістаміну та інших біологічно активних речовин, здатних відіграти провокуючу роль при системному мастоцитозі і хронічній рецидивуючій кропив'янці. Несприятливі реакції на алкоголь також частіше спостерігаються при непереносимості лактози, в осіб з целіакією та фіброміалгією.

Є також дані (E. Morita et al., 2000) про вплив алкоголь-індукованого порушення функції печінки на розвиток системної токсичності низки (лідокаїн, артикаїн тощо) місцевих анестетиків. У подібній ситуації для пацієнтів, які зловживають алкоголем, серйозну небезпеку становлять різні хірургічні втручання під анестезією, що потребує диференційного підходу в перед- і операційному періодах. Необхідно зазначити, що при зборі алергологічного анамнезу у хворого з atopією слід урахувати одночасний прийом пацієнтом лікарського препарату та алкоголю, оскільки ймовірність розвитку побічних реакцій лікарських препаратів, що пригнічують активність ферменту алкогольдегідрогенази (АДГ) (метронідазол, гризеофульвін, антибіотики), достовірно зростає при їх сумісному прийомі з алкоголем. Важливо також урахувувати вплив алкоголю на метаболізм лікарських засобів, особливо індукторів печінкових ферментів (фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін тощо) і нестероїдних протизапальних препаратів при їх одночасному прийомі і/або фізичному навантаженні, особливо якщо це пов'язано ще й із вживанням певних харчових продуктів.

Так, за даними A. Gonzalez-Quintela і співавт. (2004), алкоголь сприяв розвитку клінічних проявів харчової алергії у 10% обстежених, будучи тригерним фактором анафілаксії, пов'язаної з прийомом їжі і фізичним навантаженням, – стані, коли пацієнт нормально переносить їжу і фізичне навантаження окремо, але коли фізичні вправи відбуваються відразу за вживанням певного харчового продукту (наприклад, пшениця, морепродукти, селера, алкоголь), розвивається анафілаксія. Необхідно зазначити, що згідно з даними реєстру ЄС з анафілаксії алкоголь ідентифікований як ко-фактор виникнення понад 15% усіх випадків анафілаксії. Крім того, в дослідженні V. Cardona і співавт. (2012) встановлено, що алкоголь аналогічно ацетилсаліцилової кислоті сприяє підвищенню інтестинальної абсорбції протеїнів, що підвищує ризик розвитку анафілаксії. У подібних випадках для підтвердження розвитку алкоголь-індукованої анафілаксії при проведенні харчових провокаційних тестів лікарям слід урахувувати вплив на організм пацієнта таких можливих ко-факторів, як фізичне навантаження і прийом нестероїдних протизапальних засобів.

Слід також зазначити, що вживання алкоголю може відіграти значну роль у розвитку IgE-опосередкованої гіперчутливості до різних алергенів.

Метаболізм алкоголю в організмі

Після вживання алкогольних напоїв близько 90% алкоголю метаболізується в печінці ферментами АДГ і альдегіддегідрогенази-2 (АЛДГ2). Для європейців характерна наявність в організмі двох ізоформ АДГ – АДГ1 і АДГ3, тоді як у представників східних народів переважає ізоформа АДГ2. При цьому окислення етанолу, особливо у хворих із хронічним алкоголізмом, відбувається також за участі цитохрому P-4502E1 (CYP2E1). Однак завжди етанол метаболізується шляхом ферментативної дії до ацетальдегіду та оцтової кислоти.



С.В. Зайков



Г.О. Варицька



Т.В. Кириленко

Більш докладно метаболізм алкоголю, згідно з даними K. Adams, T. Rans (2013), представлений на рисунку 2 з варіантами А, Б і В.

Необхідно зазначити, що близько 40% населення Східної Азії та більшість населення азійського походження у світі є носіями мутації гена, що кодує фермент АЛДГ2, який у нормі розщеплює ацетальдегід. Однак унаслідок одонуклеотидного поліморфізму АЛДГ (2ALDH2*504lys) в організмі з'являється його неактивна форма й відбувається накопичення ацетальдегіду (варіант ІБ). Поліморфізм гена АДГ1В, який каталізує перетворення етанолу в ацетальдегід, а також АЛДГ-1 в алелі також пов'язують із підвищеним ризиком розвитку небажаних реакцій після прийому алкоголю (K. Adams, T. Rans, 2013). У такої категорії осіб унаслідок вживання алкоголю ацетальдегід накопичується в організмі, що супроводжується поганою переносимістю алкоголю і розвитком симптомів флешинга (почервоніння обличчя, нудота, прискорене серцебиття тощо), про що більш докладно буде зазначено нижче. При цьому препарат дисульфідрам, застосовуваний для лікування алкоголізму, пригнічує функцію АЛДГ і викликає

Продовження на стор. 26.

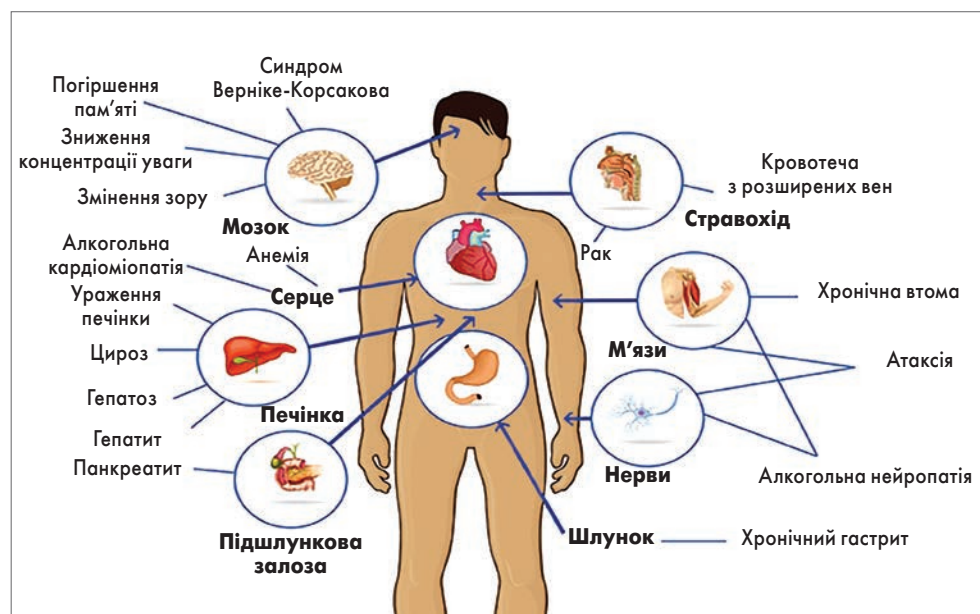


Рис. 1. Негативний вплив алкоголю на організм людини

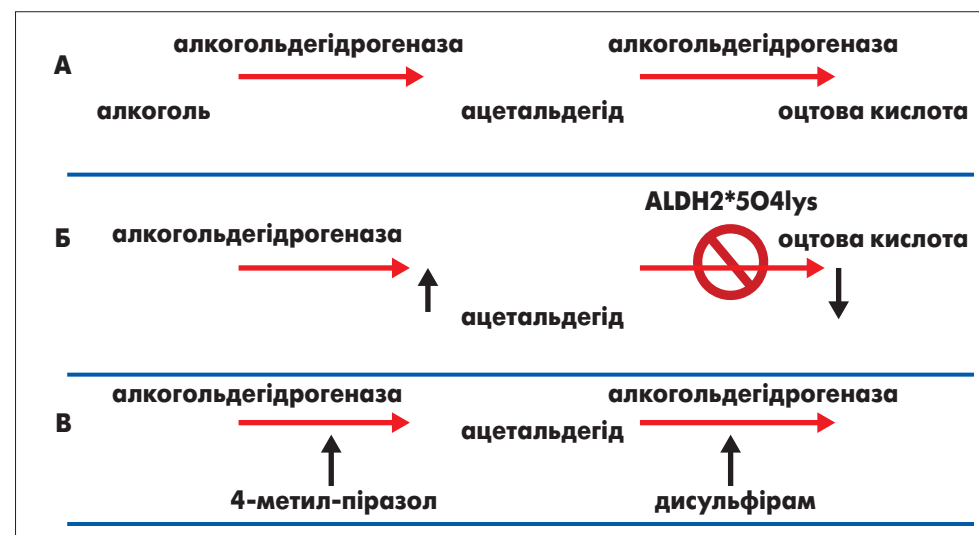


Рис. 2. Особливості метаболізму алкоголю

А – метаболізм алкоголю.
Б – метаболізм алкоголю у хворих з дефіцитом ALDH2*504lys.
В – інгібітори ферментів та їх дія на метаболізм алкоголю.
* ALDH – альдегіддегідрогеназа.

С.В. Зайков, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ;
Г.О. Варицька, Центр алергічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ;
Т.В. Кириленко, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Алергія на алкогольні напої: клініка, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 25.

збільшення концентрації ацетальдегіду в крові в 5-10 разів, що призводить до появи тих самих симптомів флешинга, що й при вродженій непереносимості алкоголю (варіант 1В).

Отже, несприятливі реакції на алкоголь опосередковуються різними механізмами, але при цьому певна етнічна група осіб погано переносить алкоголь у результаті поліморфізму АЛДГ.

Етіологія

Розвиток алергічних реакцій здатні викликати будь-які види алкогольної продукції та лікарські засоби, які містять етанол. При цьому етіологічними факторами можуть виступати як основні інгредієнти (виноград, злаки, фрукти) алкогольних напоїв, так і різні добавки до них (барвники, ароматизатори, поліфенольні сполуки), забруднювальні речовини, пестициди, консерванти, сульфати, агенти, що освітлюють напої, та інші, які використовують у процесі виробництва алкогольної продукції. Крім того, в процесі виготовлення пива на основі ячменю чи пшениці відбувається зміна структури протеїнів зернових рослин, зокрема α - і β -амілази.

Алергія на виноград може бути причиною несприятливих реакцій на вино, хоч це спостерігається рідко, оскільки він має низький уміст білків та високий рівень таніну й пектинів. Найчастіше алергічні реакції відмічаються на молоде вино з великим умістом протеїнів. У подальшому полімеризація поліфенолів сприяє фільтрації залишкових білків, що покращує переносимість більш витриманого вина. Основними алергенами винограду, за даними F. Feo Brito і співавт. (1999) і K. Adams, T. Rans (2013), є ліпід-транспортні білки, ендоксигеназа, тауматин-подібні білки та інші, які можуть бути гомологічними низці протеїнів фруктів (персик, вишня, яблуко). При цьому частина пацієнтів із сенсibiliзацією до полину або латексу можуть перехресно реагувати на виноград після вживання білого або червоного вина (A. Rodriguez et al., 2004). Також у літературі (F. Feo Brito et al., 1999) описані випадки сезонних ринокон'юнктивіту й астми, пов'язаних із гіперчутливістю до алергенів пилку винограду. Крім того, цей вид алергії може проявлятися у формі орального алергічного синдрому, кропив'янки, анафілаксії. За даними F. Giannossaro і співавт. (1998), алергія на виноград може мати вибіркового характеру тільки до певного його сорту, низка пацієнтів можуть переносити вино, але мати алергію на виноград, а інші — не переносити ні виноград, ні вино, ні родзинки. Крім алергії на вино можливі також реакції

на фаршировані виноградні листи, винний оцет, виноградний сік, а у низки хворих з оральним алергічним синдромом на виноград у подальшому може розвинути анафілаксія і/або анафілаксія фізичного навантаження після його прийому. Несприятливі реакції на вина можуть бути результатом наявності в них інших компонентів (сульфітів, діоксиду сірки, гістаміну або спирту). Крім того, слід урахувати наявність у пацієнтів індивідуальної сенсibiliзації до пилку рослин, які ростуть у виноградниках або поряд із ними.

Відомо, що в процесі виробництва пива пророслі ядра ячменю і/або пшениці обсмажують, варять або зброджують, що викликає утворення в цьому продукті нових антигенів, які індукують зміни інших білків. Так, ліпід-транспортний білок 9,7 кДа в малих кількостях знаходять неушкодженим в пиві. Все це додатково сприяє розвитку алергії до пива.

Желатин, білки курячого яйця (овальбумін, лізоцим) і молока (казеїн), пектиназа, целюлоза, глюкозидаза тощо, які є речовинами, що застосовують для освітлення вина, мають досить високий алергенний потенціал, особливо для осіб із харчовою алергією. Однак, на щастя, освітлювальні речовини вина не призводять до клінічно значущої реакції у хворих із харчовою алергією на молоко та яйця, навіть якщо результати прик-тестів на вино виявилися позитивними (S. Kirschner et al., 2009; E. Vassilopoulou et al., 2011). Алергенами можуть також бути гриби (особливо *Botrytis cinerea*) і протеїни отрути комах (ос, бджіл, джмелів), які забруднюють вино в процесі збору та пресування винограду. Однак причинно-наслідковий зв'язок між сенсibiliзацією до отрути перетинчастокрилих і побічними реакціями на вино (оральний алергічний синдром, бронхіальна астма та анафілаксія) на сьогодні не встановлений (A. Argemita et al., 2007; K. Adams, T. Rans, 2013). Не повністю зрозуміла також етіологічна роль таких факторів, як пестициди й павутинний кліщ *Tetranychus urticae*.

Гістамін і тирамін також здатні викликати непереносимість вина, особливо червоних його сортів. Так, у дослідженні G. Kannu і співавт. (2001) було виявлено достовірний зв'язок між появою симптомів і високим умістом гістаміну у вині, а підвищення його рівня після провокаційного тесту відзначено у пацієнтів з алкоголь-індукованою кропив'янкою. Слід пам'ятати, що пиво також має досить високу концентрацію гістаміну.

З метою збільшення термінів зберігання вина широко використовують такі добавки, як діоксид сірки та сульфати,

а ацетальдегід та оцтова кислота є побічними продуктами бродіння дріжджів, що здатне спровокувати розвиток реакцій на алкоголь і вино (K. Adams, T. Rans 2013). Зокрема, є дані, що реакція на сульфати (сірчистий ангідрид, натрію сульфат, гідросульфат натрію, натрію метабісульфіт, калію метабісульфіт) частіше (в 5-13% випадків) проявляється у хворих із стероїдозалежною формою бронхіальної астми, а також у тих осіб, які страждають на непереносимість ацетилсаліцилової кислоти / нестероїдних протизапальних засобів і atopічний дерматит. Розвитку симптомів гіперчутливості до сульфатів при вживанні вина сприяє попередня сенсibiliзація до них у результаті використання лікарських препаратів (аміноглікозиди, місцеві анестетики з адреналіном, кортикостероїди, протигрибкові креми, метоклопрамід, вітамін В в ін'єкційній формі, доксициклін тощо), косметичних засобів (лосьйони, фарба для волосся, антивікові креми, зволожувальні й очищувальні засоби для обличчя, крем навколо очей, миючі засоби для тіла / миючі засоби, лаки для волосся, духи, рум'яна тощо), що містять сульфати. Крім вина, пива і сидру сульфати містять сушені продукти харчування, сухофрукти, свіжий виноград, цукерки, овочі, креветки, фруктові та овочеві соки. Описані поодинокі випадки розвитку анафілактоїдних реакцій на сульфати, а також шкірні (кропив'янка, набряк Квінке, контактний дерматит) і респіраторні (бронхоспазм, професійна бронхіальна астма, набряк гортані) прояви алергічних реакцій.

Дистильований спирт — основний інгредієнт горілки — є продуктом без добавок, у зв'язку з чим його використовують як патч-тест у порівняльних дослідженнях з алкогольними напоями. Однак усе ж такі в літературі описані випадки генералізованої кропив'янки і навіть рідкісні випадки анафілаксії після вживання горілки, але частіше віскі (A. Ormerod, P. Holt, 1983; P. Elphinstone et al., 1985; Y. Israel et al., 1992; S. Ting et al., 1998; H. Vally et al., 2000; K. Adams, T. Rans, 2013). Можливі також реакції на різні добавки до спиртних напоїв. Так, у хворих із сенсibiliзацією до пилку дерев реакція на текилу, коньяк або бренді може бути пов'язана з дубом, оскільки ці напої втримують у дубових бочках.

Механізми розвитку

На жаль, механізми, що лежать в основі алергічних реакцій на алкогольні напої, на сьогодні до кінця не з'ясовані. Відомо, що сама молекула етанолу має занадто низьку молекулярну масу, щоб індукувати розвиток імунної відповіді. Найімовірніше, що етанол виступає в ролі гаптена. Однак специфічні IgE-антитіла до етанол-протеїн кон'югату поки не вдалося ідентифікувати. При цьому етанол може також безпосередньо діяти на опасисті клітини, викликаючи їх дегрануляцію, що було продемонстровано Y. Israel і співавт. (1992) на моделі біопатів уртикарних уражень шкіри після прийому алкоголю. Крім того, дослідження A. Ormerod, P. Holt (1983) в експерименті показали наявність IgE-антитіл до протеїну ацетальдегіду, що корелює зі збільшенням його рівня в азіатській групі пацієнтів із побічними реакціями на алкоголь. Інші можливі механізми розвитку алергії на алкогольні напої, наприклад, при алкоголь-індукованій кропив'янці, за даними K. Adams, T. Rans (2013), можуть включати активацію простагландинів і ендогенних опіоїдних рецепторів.

У цілому можна констатувати, що механізми розвитку алергічної реакції внаслідок вживання алкогольних напоїв потребують подальшого вивчення.

Клінічна картина

Клінічна картина несприятливих імунних та неімунних реакцій унаслідок вживання алкоголю досить різноманітна, про що свідчать дані K. Adams, T. Rans (2013), які представлені на рисунку 3.

У низці випадків у пацієнта реєструють так званий флешинг (рис. 4), при якому обличчя і/або тіло стає гіперемованим, вкривається плямистого характеру висипом, нерідко спостерігається закладеність носа, підвищується температура тіла внаслідок накопичення в організмі ацетальдегіду через нестачу ферменту АДГ2. Ризик появи симптомів флешинга значно зростає при одночасному прийомі алкоголю і таких препаратів, як топічний такролімус, хлорпропамід і дисульфід, наявності у пацієнта акне, розацеа. При цьому алкогольний флешинг, на думку D. Nusem, J. Panasoff (2009), майже завжди асоціюється з карциноїдними пухлинами і мастоцитозом (крім лімфоми Ходжкіна і гіпереозинофільного синдрому).

У цілому імуноопосередковані реакції на алкоголь у формі бронхіальної астми, гострої кропив'янки, дерматиту, анафілаксії зустрічаються рідко. Розвиток гострої кропив'янки й ангіонабряку після прийому пива частіше пов'язаний із гіперчутливістю до неспецифічних ліпід-транспортних білків. Водночас у реакціях можуть брати участь специфічні протеїни злаків і дріжджів. Крім того, алергія, що розвивається при вживанні в їжу продуктів з ячмінної або пшеничної муки, не завжди супроводжується алергією на пиво або розвитком бронхіальної астми при вдиханні борошна, що, ймовірно, пов'язано з тим, що причинно-значущі алергени зазнають певних змін при переробці ячменю.

Як зазначалося вище, анафілаксія на вино та інші алкогольні напої зустрічається порівняно рідко і може бути асоційована з фізичним навантаженням (E. Morita et al., 2000). D. Nusem, J. Panasoff (2009) описали випадок анафілаксії на пиво за відсутності подібної реакції на інші алкогольні напої. При цьому діагноз анафілаксії у пацієнта був підтверджений не тільки клінічно, а й за допомогою прик-тестів із різними сортами пива. Внаслідок високої частоти хронічного алкоголізму та лікування дисульфідом



Рис. 4. Гіперемія і шкірний висип після вживання алкоголю



Рис. 5. Шкірні прояви алергії до алкоголю



Рис. 6. Шкірні прояви алергії до алкоголю

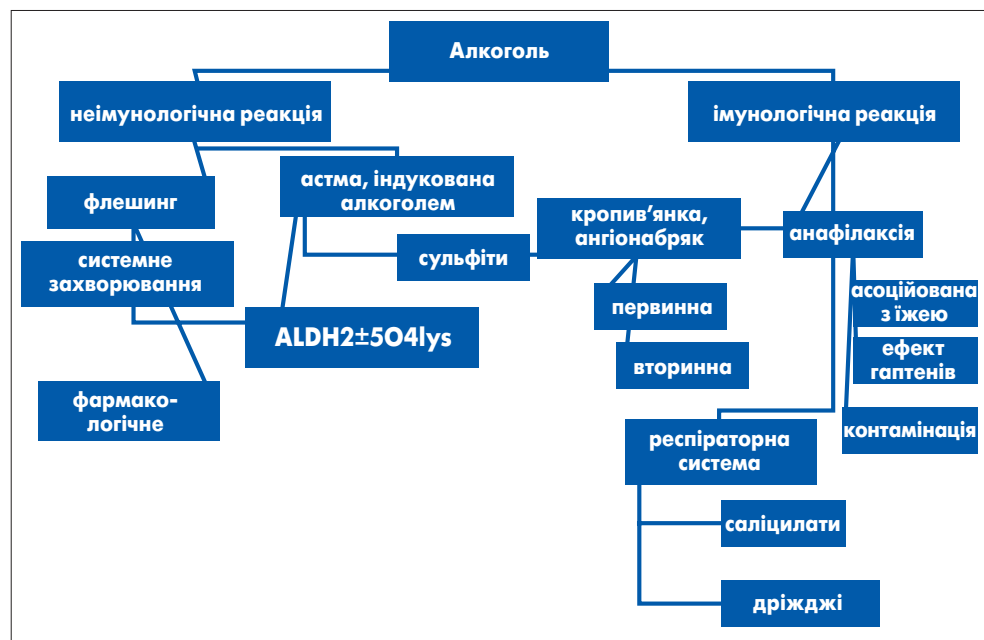


Рис. 3. Можливі несприятливі реакції внаслідок прийому алкоголю (K. Adams, T. Rans, 2013)

лікарі всіх спеціальностей мають пам'ятати про реакції, пов'язані з дисульфірамом/етанолом, які за клінікою дуже нагадують анафілаксію, кардіогенний або септичний шок, особливо у хворих з реанімаційних відділень (S. Bourcier et al., 2013). З дисульфірамом, а також гіподіагностикою абстинентного синдрому в пацієнтів із хронічним алкоголізмом можуть бути пов'язані побічні реакції на місцеві анестетики (A. Subedi, B. Bhattarai, 2013).

Значно частіше виникають шкірні й гастроінтестинальні прояви алергії на алкогольній напої. Так, при вживанні лікерів, вина, рому, шампанського можуть виникати реакції як негайного (свербіж, кропив'янка, набряк Квінке, нудота, блювання, розлади випорожнення), так і уповільненого (через 3-12 год після прийому навіть малої кількості) типу у вигляді еритеми шкіри, що свербить, папульозної висипки, які минають самостійно приблизно через 6-7 днів (рис. 5 і 6). У таких випадках попередній діагноз системного контактного дерматиту на етанол (або рецидивуючого дерматиту фіксованої локалізації після прийому етанолу) підтверджують за допомогою прик-тесту з етанолом (горілка без добавок і наповнювачів) і підозрюваним алкогольним продуктом. Результат реакції враховують протягом декількох годин (J. Wong et al., 2011). С. Fellingner і співавт. (2013) описали випадок розвитку алергічного контактного дерматиту на компреси, що містять спирт. Додатковим тригерним фактором у зазначеної пацієнтки було вживання пива та шампанського. Можливі і небажані реакції на вино і/або пиво у вигляді орального алергічного синдрому (свербіж, печіння в порожнині рота тощо). Також K. Adams, T. Rans (2013) описали розвиток кропив'янки і набряку Квінке на пиво.

Клінічні дослідження підтверджують, що споживання алкоголю ускладнює перебіг бронхіальної астми й алергічного риніту (P. Oldenburg et al., 2012). Зокрема, у 13-24% осіб (U. Nihlen et al., 2005) діагностують алкоголь-індукований риніт, а, за даними J. Bouchard і співавт. (2012), прийом алкоголю призводить до загострення бронхіальної астми, в тому числі у хворих, сенсibilізованих до алергенів тарганів.

Часті реакції у вигляді головного болю або мігрені, а також артеріальної гіпертензії і тахіаритмії після вживання червоного вина можуть бути також викликані фенольними флавоноїдами (антоціани й катехіни), які присутні в шкірці винограду й метаболізуються в кишечнику. При цьому подібні реакції непереносимості не залежать від сортів винограду. В низці випадків у пацієнтів спостерігається швидко сп'яніння навіть від малих доз алкоголю.

Діагностика

Діагностика алергії на алкогольні напої подібна до діагностики інших алергічних захворювань. Алергологічне обстеження пацієнта традиційно включає ретельний збір алергологічного анамнезу, фізикальне обстеження, шкірні проби, лабораторні тести з алергенами, а також за необхідності інші лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Для діагностики небажаних реакцій на алкоголь лікар будь-якої спеціальності має враховувати дані анамнезу хвороби (етнічну приналежність пацієнта, клінічні симптоми, які з'явилися у хворого під час вживання алкогольних напоїв, наявність супутніх захворювань тощо). При оцінці несприятливих реакцій на алкоголь, окрім перерахованих вище основних аспектів його метаболізму, лікарям слід системно проаналізувати такі питання: частоту вживання алкоголю пацієнтом; час розвитку реакції після його прийому; повний склад алкогольного напою; можливі неімунні або IgE-опосередковані механізми реакції; чи непереносимість алкоголю первинна або вторинна (наприклад, супроводжує ліфому або гіпереозинофільний синдром) тощо. Обов'язково слід урахувати той факт,

що крім алкогольних напоїв етанол може входити до складу лікарських, косметичних та гігієнічних засобів. Окрім того, до складу алкогольних напоїв входять різні добавки, забруднювальні речовини, консерванти, сульфати, речовини, що освітлюють вино, тощо. При цьому залежно від механізмів, що лежать в основі гіперчутливості до алкоголю, можна виділити певні клінічні особливості несприятливих реакцій на алкоголь. Так, якщо раніше в анамнезі у пацієнта відмічалася добра переносимість вина і пива, це дозволяє з високою частотою ймовірно виключити етанол або метаболітопосередковані реакції, що розвиваються після вживання алкогольного продукту. Також якщо у пацієнта вперше з'явилися симптоми флешинга (нудота, тахікардія тощо), слід виключити у нього ліфому і гіпереозинофільний синдром. Реакції негайного типу на вино та алкогольні напої на основі винограду, ймовірно, опосередковані алергією на виноград. Небажані реакції на вино і/або пиво у вигляді орального алергічного синдрому (свербіж, печіння в порожнині рота тощо) можуть бути пов'язані з перехресною реактивністю до ліпід-транспортних білків інших фруктів і злаків. Важливою особливістю діагностики побічних реакцій на алкогольні напої є той факт, що їх слід розглядати залежно від етнічної приналежності пацієнта і гаптен-опосередкованого процесу. Так, для осіб із дефіцитом фермента АДГ найбільш характерні симптоми флешинга або прояви з боку респіраторної системи, тоді як гаптен-індукований процес частіше супроводжується системними проявами алергічної реакції.

При шкірних проявах несприятливих реакцій на алкоголь хворому показано проведення прик-тестів із підозрюваним алкогольним напоєм (включаючи свіжі екстракти й солодове зерно), а також для виявлення можливої перехресної гіперчутливості — шкірні проби з інгалаційними та харчовими алергенами. Шкірні проби ставлять з білим і червоним виноградним соком, а також із м'якоттю і шкіркою свіжого винограду. Як правило, тест вважається позитивним, якщо діаметр пухири не менш як 3 мм при негативному контролі (P. Mur et al., 2006). У разі діагностики у хворого реакції на пиво O. Quercia і співавт. (2012) рекомендують проведення прик-тестів з різними марками пива. У низці країн у таких ситуаціях проводять і прик-тести на дріжджі (слід уточнити у хворого, як він переносить хлібобулочні вироби, в яких використовують ті самі дріжджі, що й у виробництві пива). При цьому патч-тести для діагностики алергії на алкогольні напої як діагностичний метод не рекомендують, оскільки вони мають невисоку інформативність.

Провокаційні харчові проби пацієнтам із несприятливими реакціями на алкоголь проводять в умовах спеціалізованих центрів. За показаннями частини пацієнтів проводиться також провокаційний тест з послідовним прийомом алкоголю, харчових продуктів та подальшим фізичним навантаженням (при цьому слід максимально відтворити умови, які призвели до появи реакції). Зокрема, S. Hompes і співавт. (2013) рекомендують проводити подібне дослідження так: алкоголь — за 10 хв до проведення провокаційного тесту, а тест із фізичним навантаженням — через 60 хв після прийому їжі. Тривалість та інтенсивність фізичного навантаження залежать від анамнезу хвороби пацієнта і становлять зазвичай 15-60 хв перебування на біговій доріжці. За показаннями ацетилсаліцилову кислоту призначають за 60 хв до прийому їжі. Провокаційний тест проводять зі спиртом і алкогольним напоєм.

Важливе місце в діагностиці несприятливих реакцій на алкогольні напої посідають лабораторні методи дослідження. У таких випадках пацієнтові зазвичай

проводять визначення концентрацій гістаміну і триптази в сироватці крові (особливо при анафілаксії), дослідження рівня специфічних IgE-антитіл до зернових культур, а також до харчових, грибкових і інгалаційних алергенів. В останні роки за допомогою мікрометоду ImmunoCAP ISAC стало можливо визначити окремі компоненти алергенів (зокрема, ліпід-транспортні білки винограду, які перехресно реагують із гомологічними протеїнами злаків). Крім того, IgE-антитіла до N-гліканів різних алергенів рослин і отрути перетинчастокрилих є перехресно реагуючими вуглеводними детермінантами. В осіб, які зловживають алкоголем, досить часто виявляють IgE-реактивність до N-гліканів глікопротеїнів вина. За показаннями і за наявності такої можливості пацієнтові виконують генетичне тестування для визначення дефіциту ALDH2*504Iys і визначення рівня діаміноксидази в крові.

Лікування

Лікування пацієнта з небажаними реакціями на алкоголь, у тому числі з алергією на алкогольні напої, ґрунтується на проведенні елімінаційних заходів, освітніх програм і фармакотерапії. Алерген-специфічну імунотерапію алкоголем при цьому не застосовують, хоча теоретично можливо, що вживання вина на регулярній основі може привести до розвитку оральної толерантності до ліпід-транспортних протеїнів і знизити ризик алергічних реакцій на цей алкогольний напій. Основним методом лікування є повна відмова від вживання будь-яких продуктів і лікарських препаратів, що містять етиловий спирт. При вродженій непереносимості алкоголю такий підхід є єдиним засобом профілактики розвитку несприятливих реакцій. Слід зазначити, що концепція «відповідний момент», а саме проведення лише короткої бесіди з пацієнтом щодо шкоди зловживання алкоголем у відділеннях невідкладної допомоги хворим, згідно з Кокранівською базою даних, абсолютно не дає корисного результату. В таких випадках слід проводити систематичні освітні програми з пацієнтами і членами їхніх родин.

Фармакотерапія хворих з алергією на алкогольні напої здебільшого включає використання антигістамінних препаратів, рідше — системних глюкокортикоїдів. Так, при легких алергічних реакціях пацієнтам призначають селективні неседативні блокатори H₁-рецепторів (цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, дезлоратадин тощо), які блокують вивільнення гістаміну з опасистих клітин. При тяжких системних алергічних реакціях (анафілаксія), що виникли після вживання алкоголю, хворому терміново вводять епінефрин/адреналін. Надалі пацієнта ведуть відповідно до вимог протоколу надання невідкладної допомоги при анафілаксії.

Таким чином, алергічні реакції на алкоголь зустрічаються відносно рідко, але можуть проявлятися по-різному, що ускладнює їх діагностику. Найчастіше подібні реакції розвиваються в осіб з обтяженим алергологічним анамнезом. Для їх діагностики необхідний ретельний збір скарг та анамнезу хвороби, а також алергологічне обстеження (шкірні проби, лабораторні тести з причинно-значущими алергенами). Необхідно також урахувати, що небажані реакції на алкогольні напої можуть бути вторинними й пов'язаними з іншими захворюваннями, а також застосуванням низки ліків на спирту або спиртовій основі, косметичних і гігієнічних засобів. Основним методом лікування пацієнтів з алергією на алкоголь є повна відмова від вживання будь-яких продуктів та лікарських препаратів, що містять етиловий спирт.

Література

1. Зайков С.В. Методи диагностики аллергических заболеваний // Здоров'я України. — 2010. Тематичний номер, червень, № 2. — С. 50-53.
2. Колхир П.В. Докладная аллергология-иммунология. — М.: Практическая медицина, 2010. — 528.
3. Мачарадзе Д.Ш. Особенности реакций на алкоголь // Лечащий врач. — 2014. — № 4.
4. Hedstrom A., Hillert J., Olsson T., Alfredsson L. Alcohol as a Modifiable Life style Factor Affecting Multiple Sclerosis Risk // JAMA Neurol. Published online January 6, 2014.
5. Adams K., Rans T. Adverse reactions to alcohol and alcoholic beverages // Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 111: 439-445.
6. Feo Brito F., Martinez A., Palacios R. et al. Rhinconjunctivitis and asthma caused by vine pollen: A case report // J Allergy Clin Immunol. 1999; 103: 262-266.
7. Rodriguez A., Matheu V., Trujillo M. et al. Grape allergy in paediatric population // Allergy. 2004; 59: 364.
8. Giannoccaro F., Munno G., Riva G. et al. Oral allergy syndrome to grapes // Ibid. 1998; 53: 451-452.
9. Vassilopoulou E., Karathanos A., Siragakis G. et al. Risk of allergic reactions to wine, in milk, egg and fish-allergic patients // Clin Transl Allergy. 2011; 1: 10.
10. Kirschner S., Belloni B., Kugler C., Ring J., Brockow K. Allergenicity of wine containing processing aids: a double-blind, placebo-controlled food challenge // J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19: 210-217.
11. Richter K. Declaring allergens has become mandatory // Dtsch Arztebl Int. 2013; 110: 39-40.
12. Armentia A., Pineda F., Fernandez S. Wine-induced anaphylaxis and sensitization to hymenoptera venom // N Engl J Med. 2007; 357: 719-720.
13. Kanny G., Gerbaux V., Olszewski A. et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine // J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 375-378.
14. Vally H., de Klerk N., Thompson P. Alcoholic drinks: important triggers for asthma // J Allergy Clin Immunol. 2000; 105: 462-467.
15. Ting S., Rauls D., Ashbaugh P., Mansfield L. Ethanol-induced urticaria: a case report // Ann Allergy. 1988; 60: 527-530.
16. Elphinstone P., Kobza Black A., Greaves M. Alcohol-induced urticaria // J R Soc Med. 1985; 78: 340-341.
17. Israel Y., MacDonald A., Niemela O. et al. Hypersensitivity to acetaldehyde protein adducts // Mol Pharmacol. 1992; 42: 711-717.
18. Ormerod A., Holt P. Acute urticaria due to alcohol // Br J Dermatol. 1983; 108: 723-724.
19. Linneberg A., Berg N., Gonzalez-Quintela A. et al. Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks // Clin Exp Allergy. 2008; 38: 145-151.
20. Wigand P., Blettner M., Saloga J., Decker H. Prevalence of wine intolerance: results of a survey from Mainz, Germany // Dtsch Arztebl Int. 2012; 109: 437-444.
21. Shaheen S., Rutterford C., Zuccolo L. et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: A Mendelian randomization approach // Allergy Clin Immunol. 2013, Jun 24.
22. Carson Ch., Halkjaer L., Jensen S. et al. Alcohol Intake in Pregnancy Increases the Child's Risk of Atopic Dermatitis. The COPSAC Prospective Birth Cohort Study of a High Risk Population // PLoS One. 2012; 7 (8): 42710.
23. Linneberg A., Friedrich N., Husemoen L. et al. Incidence and remission of specific IgE aeroallergen sensitization from age of 40 to 60 years, and association with alcohol consumption // Int Arch Allergy Immunol. 2010; 151: 142-148.
24. Gonzalez-Quintela A., Vidal C., Gude F. Alcohol, IgE and allergy // Addict Biol. 2004; 9: 195-204.
25. Cardona V., Luengo O., Garriga T. et al. Co-factor-enhanced food allergy // Allergy. 2012; 67: 1316-1318.
26. Cardet J., Barrett N., Feldweg A. et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease // J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: A85329.
27. Nihlen U., Greiff L., Nyberg P., Persson C., Andersson M. Alcohol-induced upper airway symptoms: prevalence and co-morbidity // Respir Med. 2005; 99: 762-769.
28. Morita E., Yamamura Y., Mihara S. et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a report of two cases and determination of wheat-gamma-glutadin as the presumptive allergen // Br J Dermatol. 2000; 143: 1059-1063.
29. Nusem D., Panasoff J. Beer Anaphylaxis // IMAJ. 2009; 11: 380-381.
30. Wong J., Harris K., Powell D. Alcohol urticaria syndrome // Dermatitis. 2011; 22: 350-354.
31. Fellingner C., Hemmer W., Wantke F. et al. Severe allergic dermatitis caused by lanolin alcohol as part of an ointment base in propolis cream // Contact Dermatitis. 2013; 68: 59-61.
32. Nihlen U., Greiff L., Nyberg P. et al. Alcohol-induced upper airway symptoms: prevalence and co-morbidity // Respir Med. 2005; 99: 762-769.
33. Bouchard J., Kim J., Beal D. et al. Acute oral ethanol exposure triggers asthma in cockroach allergen-sensitized mice // Am J Pathol. 2012; 181: 845-857.
34. Oldenburg P., Poole J., Sisson J. Alcohol reduces airway hyperresponsiveness (AHR) and allergic airway inflammation in mice // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012; 302: L308-315.
35. Bourcier S., Mongardon N., Daviaud F. et al. Disulfiram ethanol reaction mimicking anaphylactic, cardiogenic, and septic shock // Am J Emerg Med. 2013; 31: 270.
36. Subedi A., Bhattarai B. Intraoperative alcohol withdrawal syndrome: a coincidence or precipitation? // Case Rep Anesthesiol. 2013; 2013: 761527.
37. Teixeira M., Ines E., Pacheco F. et al. Asymptomatic Strongyloides stercoralis hyperinfection in an alcoholic patient with intense anemia // J Parasitol. 2010; 96: 833-835.
38. Mur P., Brito T., Bartolome B. et al. Simultaneous Allergy to Vine Pollen and Grape // J Investig Allergol Clin Immunol. 2006; 16: 271-273.
39. Quercia O., Zoccatelli G., Stefanini G. et al. Allergy to beer in LTP-sensitized patients: beers are not all the same // Allergy. 2012; 67: 1186-1189.
40. Matsue H., Shimoda T., Fukushima C. et al. Screening for acetaldehyde dehydrogenase 2 genotype in alcohol-induced asthma by using the ethanol patch test // J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: 715-719.
41. Hompes S., Dolle S., Grunhagen J., Grabenhenrich L., Worm M. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults // Clin Translational Allergy. 2013; 3: 38.
42. Gonzalez-Quintela A., Gomez-Rial J., Valcarcel C. et al. Immunoglobulin-E reactivity to wine glycoproteins in heavy drinkers // Alcohol. 2011; 45: 113-122.
43. Alonso M., Gomez-Rial J., Gude F., Vidal C., Gonzalez-Quintela A. Influence of experimental alcohol administration on serum immunoglobulin levels: contrasting effects on IgE and other immunoglobulin classes // Int J Immunopathol Pharmacol. 2012; 25: 645-655.
44. Demir F., Sekreter O. Knowledge, attitudes and misconceptions of primary care physicians regarding fever in children: a cross sectional study // Ital J Pediatr. 2012; 39: 40.
45. Zaridze D., Lewington S., Boroda A. et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151000 adults // Lancet. 2014; published online Jan 31.

Використання назального спрею Форінекс в післяопераційному періоді у пацієнтів з поліпозним риносинуситом та аспіриновою тріадою

Поліпозний риносинусит (ПР) – хронічне захворювання, що характеризується запальним процесом в слизовій оболонці носа та навколоносових пазух, а також утворенням та рецидивуючим ростом поліпів. За даними Європейського консенсусу із синуситів і назального поліпозу (EPOS), від 2 до 4% населення Європи страждають на ПР. У 15% таких хворих ця хвороба поєднується з аспіриновою тріадою. Це складна патологія, що включає ПР, бронхіальну астму (БА), непереносимість аспірину чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. В основі патогенезу аспіринової тріади лежить порушення метаболізму арахідонової кислоти.

Сукупність таких трьох складних патологій зумовлює низьку якість життя пацієнтів. Крім того, вважається, що при аспіриновій тріаді рецидивування поліпозного процесу спостерігається частіше, ніж при ізольованому хронічному ПР. На практиці такі пацієнти оперуються інколи 2-3 рази на рік навіть на тлі адекватної протирецидивної терапії. Відомо, що 70% пацієнтів з поліпозом носа мають гіперактивність бронхів. Тобто відсутність або утруднення носового дихання впливає на стан та перебіг БА. З іншого боку, досягати стану ремісії БА необхідно з метою проведення хірургічного втручання оториноларингологом під загальним знеболенням. Операція з приводу ПР є доволі складним завданням для бригади хірург-анестезіолог. Правильне виконання рекомендацій лікаря в післяопераційному періоді також має велике значення в ефективності лікування цієї складної патології.

В ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» керуються певними принципами підготовки до операцій та ведення таких пацієнтів протягом перебування у стаціонарі. Кількість прооперованих з аспіриновою тріадою останнім часом наближається до 2-3 хворих за тиждень. Більшість із них отримують консультацію у лікаря алерголога-пульмонолога у Центрі алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів Інституту отоларингології. Пацієнтам визначають показники зовнішнього дихання, стан ремісії БА.

Призначається лікування, що включає: дексаметазон 8 мг внутрішньовенно на фізіологічному розчині 200 мл 1 раз на добу (обов'язково в першій половині дня) – 2 дні, за необхідності – дезінтоксикаційна терапія, загальна чи місцева бронхолітична терапія, антибіотикотерапія.

Проведення такої підготовки дає змогу уникнути можливих ускладнень під час та після оперативного втручання. Зменшення запального процесу та набряку в порожнині носа дозволяє ефективніше виконати маніпуляції хірургом при ендоскопічній хірургії.

У післяопераційному періоді після видалення тампонів пацієнту призначають назальні сольові спреї з метою пришвидшення очищення носа від післяопераційного вмісту: слизу, кров'янисті згустки, сухі кірки. Одним з таких препаратів є спрей назальний з морською водою Пшик. Через тиждень після загоєння хворим рекомендують топічні назальні стероїди як протирецидивне лікування.

Першим вітчизняним препаратом, що використовується для лікування хронічних ПР, є препарат Форінекс виробництва ПАТ «Фармак», діючою речовиною якого є мометазону фураат – синтетичний глюкокортикоїд з вираженою протизапальною місцевою дією.

Метою нашої роботи було вивчення ефективності використання препарату Форінекс у хворих з ПР, що супроводжувався БА та непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів

в післяопераційному періоді. До обстеження було залучено 40 пацієнтів з вищезгаданою патологією, прооперованих у відділенні запальних захворювань лор-органів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Хворі були розподілені на 2 групи по 20 осіб. Пацієнти основної групи (11 жінок та 9 чоловіків) у післяопераційному періоді отримували антибіотикотерапію (цефтріаксон – 2,0 внутрішньом'язово на добу), знеболювальну терапію, туалет носа з видаленням патологічного вмісту (кров'янисті згустки, кірки, слизу). З наступного дня після видалення тампонів пацієнти використовували сольові назальні спреї (Пшик). На 7-му добу після оперативного втручання пацієнти починали приймати препарат Форінекс за схемою: 1 впорскування двічі на день протягом 1 місяця. Пацієнти контрольної групи (12 жінок та 8 чоловіків) отримували аналогічне лікування без прийому топічних стероїдів в післяопераційному періоді.

Результати дослідження оцінювали на 5-ту добу та через місяць після хірургічного втручання на основі вивчення скарг пацієнта, даних інструментального, ендоскопічного обстеження, а також результатів риноманометрії (дослідження проводили на апараті Core Fusion Germany 234 GMB).

Для оцінки симптомів використовували бальну шкалу, де:

- 0 – відсутність ознаки;
- 1 – слабкий ступінь вираженості;
- 2 – помірний ступінь вираженості;
- 3 – значний ступінь вираженості.

Під час проведення ринометрії визначали такі характеристики: потік повітря на вдиху та видиху (в нормі цей показник становить від 250 мл/с), а також резистентність (у нормі становить не більше 0,55-0,58 кПа/дм³/с).

Результати та їх обговорення

Протягом першого місяця після оперативного лікування хворих на ПР практично закінчуються всі репаративні процеси в порожнині носа, максимально відновлюється носове дихання, зникають або зменшуються виділення з порожнини носа, з'являється або покращується нюх. Результати змін скарг пацієнтів одразу після оперативного втручання та через 1 місяць наведені у таблиці 1.

Отримані дані показують, що пацієнти, які використовували в післяопераційному періоді препарат Форінекс (основна група), мали якісний результат щодо покращення носового дихання, зменшення патологічних виділень з носа, покращення нюху.

Подібна тенденція змін об'єктивних симптомів спостерігалася при проведенні інструментального обстеження пацієнтів. Ці дані наведені в таблиці 2.

При проведенні риноскопичного обстеження пацієнтів виявлено, що ступінь набряклості слизової порожнини носа та кількість слизового вмісту через 1 місяць після оперативного лікування були меншими в групі, де до лікування долучався препарат Форінекс.

Хворим обох груп проводилася риноманометрія на 5-ту добу та через місяць після хірургічного втручання. Вивчалися об'єм потоку повітря під



В.І. Нестерчук

час дихання та резистентність (опір). Отримані дані наведені на рисунках 1 і 2.

Як видно з рисунків, досліджувані показники через місяць лікування ставали ближчими до норми в основній групі, де використовувався препарат Форінекс, порівняно з контролем.

Результати, отримані під час проведення цієї роботи, показують, що використання препарату Форінекс виробництва ПАТ «Фармак» у комплексі лікувальних дій у пацієнтів з ПР та аспіриновою тріадою в післяопераційному періоді є ефективним стосовно об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання.

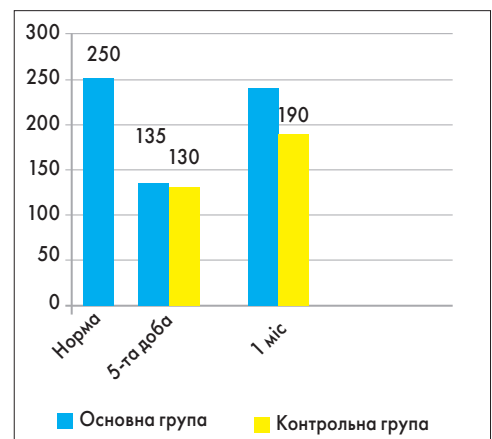


Рис. 1. Об'єм потоку повітря під час дихання (мл/с)

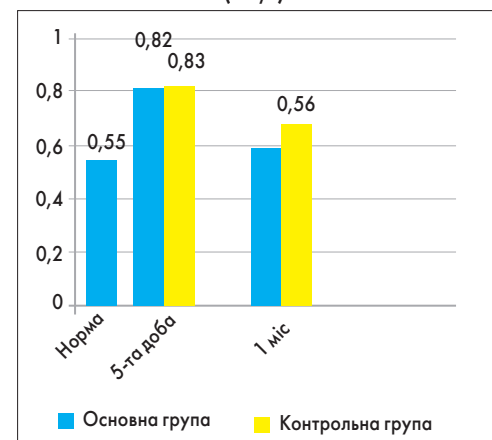


Рис. 2. Резистентність (опір) під час дихання (кПа/дм³/с)

Література

1. Small C.B., Hernandez J., Reyes A., et al (2005). Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol; 116: 1275-81.
2. Drake-Lee A.B. (1989) Nasal polyps. W: Rhinitis mechanisms and management. Mackay I. (red.) Royal Society Med. Serv. Ltd, 141-152.
3. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / W.J. Fokkens [et al.]. Rhinology 2012; 50, Suppl. 23: 1-298.
4. Stjärne P., Olsson P., Alenius M. Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 135: 296-302.
5. Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G., Lund V.J., Bernstein J.M., Tos M., eds. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Providence, RI: Oceanside Publications; 1997: 17-24.
6. Заболотний Д.І., Попович В.І., Островський М.М., Фішук Р.М. Аспіринова тріада: гено-фенотипові особливості // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 2 (67). – С. 45-47.



Таблиця 1. Скарги пацієнтів з хронічним ПР у ранньому післяопераційному періоді та через місяць після лікування					
Скарги	Бали	Основна група, n=20		Контрольна група, n=20	
		5-та доба	1 міс	5-та доба	1 міс
Виділення з носа слизового характеру	0	5 (25%)	17 (85%)	5 (25%)	13 (65%)
	1	13 (65%)	3 (15%)	12 (60%)	7 (35%)
	2	2 (10%)	0	3 (15%)	0
	3	0	0	0	0
Утруднене носове дихання	0	6 (30%)	15 (75%)	7 (35%)	11 (55%)
	1	12 (60%)	5 (25%)	10 (50%)	9 (45%)
	2	2 (10%)	0	3 (15%)	0
	3	0	0	0	0
Погіршення нюху	0	2 (10%)	8 (40%)	2 (10%)	4 (20%)
	1	10 (50%)	8 (40%)	9 (45%)	10 (50%)
	2	4 (20%)	3 (15%)	4 (20%)	3 (15%)
	3	4 (20%)	1 (5%)	5 (25%)	3 (15%)

Таблиця 2. Об'єктивні симптоми пацієнтів основної та контрольної групи в ранньому післяопераційному періоді та через місяць після лікування					
Симптоми	Бали	Основна група, n=20		Контрольна група, n=20	
		5-та доба	1 міс	5-та доба	1 міс
Набряк слизової оболонки порожнини носа	0	2 (10%)	14 (70%)	3 (15%)	10 (50%)
	1	12 (60%)	6 (30%)	12 (60%)	8 (40%)
	2	6 (30%)	0	5 (25%)	2 (10%)
	3	0	0	0	0
Наявність слизового вмісту	0	0	8 (40%)	0	4 (20%)
	1	15 (75%)	12 (60%)	15 (75%)	15 (75%)
	2	5 (25%)	0	5 (25%)	1 (5%)
	3	0	0	0	0

ФОРІНЕКС



ФУНДАМЕНТАЛЬНА ТЕРАПІЯ

- ▶ алергічного риніту*
- ▶ гострого риносинуситу*
- ▶ назальних поліпів*



*Інструкція для медичного застосування

Назва препарату: Форінекс. Діюча речовина: 1 доза (100 мкг) спрею містить мометазону фуорату (мікронізованого) 50 мкг. Код АТХ R01A D09. Показання до застосування: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів. Спосіб застосування та дози: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту: для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впорскування у кожен ніздрю 1 раз на добу. Для дітей віком 2-11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впорскування у кожен ніздрю 1 раз на добу. Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів. Для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування у кожен ніздрю 2 рази на добу. Гострий риносинусит. Для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування у кожен ніздрю 2 рази на добу. Назальні поліпи. Для пацієнтів віком від 18 років рекомендована доза становить 2 впорскування у кожен ніздрю 2 рази на добу. Побічні реакції, головний біль, носові кровотечі, фарингіт, відчуття печіння у носі, подразнення, виразкові зміни слизової оболонки носа, алергічні реакції, Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента препарату. Препарат не слід застосовувати при наявності нелікованої локалізованої інфекції із залученням слизової оболонки носової порожнини. При виникненні будь-яких небажаних реакцій слід припинити застосування препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування. Виробник ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе 63, Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. РП №UA/14953/01/01 від 16.03.2016р

М.В. Хайтович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Алергічний риніт: застосування антигістамінних лікарських засобів

Алергічний риніт (АР) – це хронічне алергічне запалення слизової оболонки носа, яке проявляється чханням, закладеністю носа (назальною блокадою), свербіжем у порожнині носа, ринореєю або комбінацією зазначених симптомів [10], також може супроводжуватися втратою нюху. Загострення АР спричиняється причинно-значущими алергенами за IgE-залежним механізмом. Симптоми проявляються не менше ніж на 1 год на добу протягом більшої частини року або сезону.

На АР страждає близько 20% населення [17]. Щорічно 9% дітей та 7,5% дорослих пацієнтів відзначають прояви АР [4].

Хоча АР і не загрожує життю хворого, проте цей стан порушує якість його життя та призводить до суттєвих прямих та непрямих економічних витрат [13].

У 40% пацієнтів АР поєднується із бронхіальною астмою; у 50-90% – з алергічним кон'юнктивітом.

Серед значущих антигенів, що спричиняють АР: пилок (пилок дерев, лугових трав, бур'янів); цвілеві гриби (сезонний риніт викликають *Alternaria*, *Cladosporium*, цілорічний риніт – *Aspergillus* тощо); побутові (домашній пил, кліщі домашнього пилу, таргани); епідерміс тварин.

На сьогодні добре відомо про роль гістаміну як медіатора алергічного запалення. Windaus і Vogt 110 років тому синтезували гістамін шляхом декарбоксилювання амінокислоти гістидину [18]. У 1927 році Emanuel виявив, що гістамін є компонентом нормальних тканин, особливо багато його в легенях [11]. У наш час встановлено, що гістамін вивільняється з клітин – учасників алергічного запалення і зумовлює клінічні прояви риніту [6].

Діагностика АР базується на виявленні типових симптомів назальної гіперреактивності (закладеність носа, чхання, свербіж у носі і/або ринорея) у відповідь на звичайні подразники (дим, газ, температурні коливання, сильні запахи); підтверджується даними лабораторних обстежень (шкірних алергічних тестів, флуоресцентного імуноферментного аналізу, тесту на загальний сироватковий IgE, визначенням кількості еозинофілів у крові) [17].

З метою диференційної діагностики застосовується рентгенографія (дозволяє визначити структурні аномалії, ускладнення або супутні захворювання, такі як синусит або лімфоїдну гіпертрофію), комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія (для виключення синуситу).

Лікування АР включає 4 основні напрями, серед яких: мінімізація впливу алергенів навколишнього середовища, медикаментозна терапія, алерген-специфічна імунотерапія, навчання пацієнтів.

Для зменшення контакту з пиловими алергенами пацієнтам рекомендується уникати перебування в регіонах, де міститься велика кількість пилку, залишатися вдома під час періоду цвітіння рослин, щільно закривати вікна та двері, використовувати захисні фільтри в автомобілях, носити окуляри на вулиці тощо. Для зменшення контакту з побутовими алергенами рекомендується: позбутися накопичувачів пилу (м'яких іграшок, килимів, м'яких меблів тощо); зберігати книги та одяг у закритих шафах; не тримати домашніх тварин, птахів, акваріумних рибок; квітів; пір'яні чи пухові подушки замінити на синтепонові; використовувати щільні тканини для напирників і матрациків або протиклішову білизну; щодня проводити вологе прибирання кімнати і 1 раз на тиждень – ретельне прибирання з пилососом тощо.

Фармакотерапія АР включає застосування **антигістамінних препаратів (місцевої і системної дії); топічних (інтраназальних) глюкокортикоїдів**, антихолінергічних ЛЗ, інтраназальних кромонів, **судинозужувальних препаратів (деконгестантів)**. Особливості їх впливу на симптоми АР представлені в таблиці [15].

У цій статті ми розглянемо можливості та роль антигістамінних лікарських засобів (ЛЗ). Уперше їх синтезували Bovet і Stauby в 1937 році [23]. У 1942 році розпочато комерційне виробництво першого антигістамінного препарату фенбеміну, через декілька років синтезовані дифенгідрамін, хлорфенірамін, прометазин. У 1960-х роках встановлено, що існує декілька типів гістамінових рецепторів, а у 1966 році Ash і Schild запропонували називати рецептор, який блокується антигістамінними засобами, H_1 -рецептором, а зазначені ЛЗ – антагоністами H_1 -рецепторів [23].

Антагоністи H_1 -рецепторів першого покоління є конкурентними блокаторами H_1 -рецепторів, їх зв'язування з рецептором відбувається швидко й оборотно. Вони різним чином впливають і на інші рецептори (холінорецептори, адренорецептори), чим визначається відмінність їх клінічних ефектів. Крім того, препарати

першого покоління відрізняються ліпофільністю і здатністю проходити через гематоенцефалічний бар'єр, з чим пов'язаний їх седативний ефект.

У 1980 році були введені в обіг антагоністи H_1 -рецепторів другого покоління. Ці речовини не мали або виявляли мінімальну седативну дію [9], крім того, для них була характерна висока селективність щодо H_1 -рецепторів і відсутність антихолінергічної активності [9].

Однак більшість із них є проліками, метаболізуючись в організмі людини, вони перетворюються в активні метаболіти, які блокують H_1 -рецептори. Якщо з якоїсь причини метаболізм ЛЗ порушувався, відбувалося накопичення вихідного продукту, що призводило до небажаних ефектів. Так, у 1990-х роках було відзначено, що астемізол та терфенадин (зокрема внаслідок порушення метаболізму) накопичувались і виявляли кардіотоксичну дію, оскільки блокували калієві канали та порушували реполяризацію міокарда [9]. Подовження інтервалу QT асоціювалось із фатальними шлуночковими аритміями (за типом «пірует»), тому астемізол і терфенадин були зняті з виробництва.

Важливим напрямом поліпшення профілю безпечності антигістамінних ЛЗ стало створення препаратів на основі фармакологічно активних кінцевих метаболітів препаратів другого покоління. Вони мали зберегти всі переваги препаратів другого покоління і не здійснювати токсичних впливів на серцево-судинну систему, не взаємодіяти з ЛЗ, що пригнічують систему цитохрому P450. До них належать дезлоратадин (біологічно активний метаболіт лоратадину), цетиризин, фексофенадин.

Вказані ЛЗ асоціюються із меншою кількістю побічних ефектів (седативного, антихолінергічного тощо) і більш зручні у дозуванні (одна щоденна доза) [8]. Оскільки вони не викликають сухість слизових оболонок і не погіршують відходження в'язкого мокротиння, то можуть застосовуватися у пацієнтів із АР і супутньою бронхіальною астмою.

Лікарські засоби	Ефективність впливу на симптоми АР			
	Закладеність носа	Ринорея	Чхання	Свербіж у носі
Інтраназальні глюкокортикоїди	+++	+++	++	+
Антигістамінні	+	+++	+++	+++
Інтраназальні кромони	+	+	+	+
Антихолінергічні	–	++	–	–
Антагоністи лейкотрієнових рецепторів	++	+	–	–

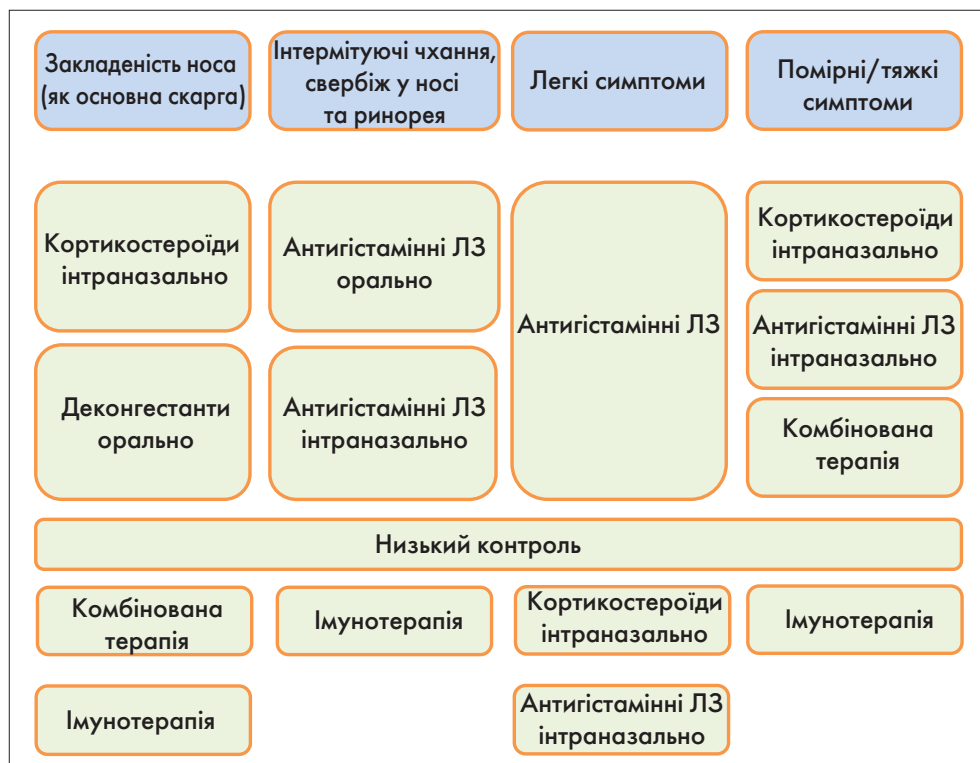


Рис. 1. Основні медикаментозні напрями терапії АР залежно від симптомів і тяжкості захворювання [16]

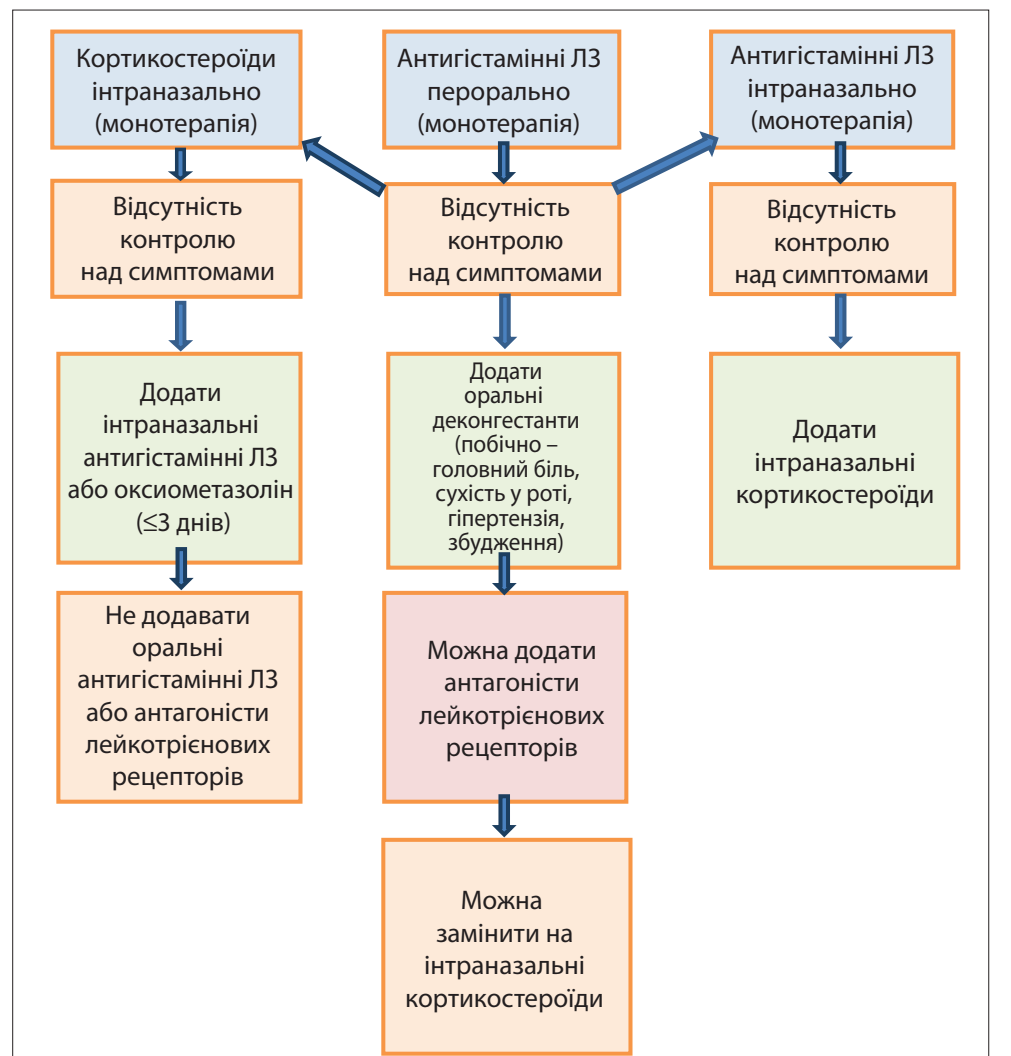


Рис. 2. Алгоритм медикаментозної терапії АР [16]

Були проведені порівняльні дослідження ефективності та безпечності зазначених ЛЗ при різних алергічних захворюваннях. Так, за результатами багатоцентрового рандомізованого потрійного сліпого (про тип втручання в кожній із порівнюваних груп не знають ні пацієнт, ні лікар, ні статистик, що обробляє результати) дослідження виявлено однакову ефективність та безпечність при лікуванні кропив'янки у дезлоратадину, цетиризину, фексофенадину, біластину та ебастину [14].

Враховуючи їх суттєвий вплив на такі симптоми, як чхання, свербіж у носі і ринорея (меншою мірою вказані ЛЗ впливають на закладеність носа), пероральні антигістамінні ЛЗ останнього покоління почали розглядати як препарати першої лінії при лікуванні АР (рис. 1) [8].

Доведено, що їх активність залежить від поліморфізму гена гістамінного рецептора H4 (HRH4) [12].

У сучасних умовах при виборі ЛЗ для лікування АР враховують такі властивості антигістамінного препарату, як сила і селективність блокування H₁-рецепторів, швидкість початку і тривалість дії, вплив на симптоми захворювання, відсутність седативної дії, когнітивних або психомоторних порушень, холіноблокуючої активності, кардіотоксичності й тахіфілаксії [8].

Вважається, що при АР ефективність цетиризину, біластину і дезлоратадину дуже схожа [23].

Однак при лікуванні АР перевагу над іншими антагоністами H₁-рецепторів має дезлоратадин (Едем) [2, 19]. Це пояснюється тим, що він найкраще серед антигістамінних ЛЗ останнього покоління впливає на такий симптом АР, як назальна блокада [19]. Хоча дезлоратадин і не належить до деконгестантів, він усуває набряк слизової носа. Цей ефект дезлоратадину порівняний з таким при прийомі псевдоєфедрину.

Спорідненість дезлоратадину (Едем) та H₁-рецепторів набагато вища, ніж у інших антигістамінних препаратів, у тому числі лоратадину, і зв'язування з H₁-рецепторами відбувається навіть при субнаомолярних концентраціях дезлоратадину. Це зумовлює можливість застосування невисоких доз препарату.

Дезлоратадин (Едем) виявляє комплексну дію (антигістамінну і протизапальну), оскільки впливає не лише на H₁-рецептори, а й блокує утворення інших медіаторів каскаду алергічного запалення (лейкотрієнів, простагландинів), IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, хемокинів [19].

Доведено, що у пацієнтів із АР дезлоратадин ефективно усуває назальні та екстраназальні симптоми навіть після першої дози [7].

Дезлоратадин (Едем) при лікуванні АР може застосовуватися в комплексі з топічними кортикостероїдами (Форінекс) (рис. 2). Доведено, що комбінована терапія АР ефективна [24].

У дітей віком 2-12 років із помірно тяжким і тяжким АР за результатами подвійного сліпого рандомізованого дослідження виявлено, що дезлоратадин у комбінації із преднізолоном протягом 7 днів контролює гострі симптоми АР, покращуючи назальні функції. Порівняно з комбінацією дексхлорфенірамін + бетаметазон комбінація дезлоратадин + преднізолон при схожій клінічній ефективності поєднується із меншою кількістю побічних ефектів (удвічі рідше відмічається млявість) і більшою зручністю дозових режимів [21].

Абсорбція дезлоратадину не залежить від прийому їжі, ефект на організм виявляється в межах 1-2 год. На метаболізм і виведення дезлоратадину не впливають вік і стать, відсутній вплив на метаболізм цього ЛЗ макролідних антибіотиків, кетоконазолу і циклоспорину. В свою чергу, дезлоратадин також не є інгібітором ферментів CYP3A4 і CYP2D6, ні субстратом, ні інгібітором транспортера ЛЗ глікопротеїну-Р.

Період напіввиведення дезлоратадину становить 27 год, тому він забезпечує тривалу дію. Цим дезлоратадин відрізняється від біластину [1].

У наш час, призначаючи антигістамінний ЛЗ, лікар має враховувати не лише такі його властивості, як ефективність і безпечність, а й економічну доступність, оскільки це забезпечує високу прихильність до лікування. В Україні за фармакоекономічними характеристиками вигідно вирізняється препарат дезлоратадину Едем вітчизняного виробництва від компанії «Фармак».

Отже, враховуючи профіль ефективності та безпечності, препаратами першої лінії при лікуванні АР на сьогодні є пероральні антигістамінні ЛЗ. Перевагу над іншими має дезлоратадин, оскільки крім загального для всіх препаратів цієї групи ефекту у вигляді зменшення свербіжу в порожнині носа, чхання і ринореї дезлоратадин суттєво зменшує назальну блокаду. Висока спорідненість дезлоратадину з H₁-рецепторами зумовлює можливість застосування невисоких доз препарату, а фармакокінетичні особливості (відсутність впливу їжі на всмоктування, швидке настання максимальної концентрації в крові, незалежність концентрації в крові від впливу інгібіторів ізоферментів цитохрому Р-450, тривалий період напіввиведення) забезпечують високий комплаєнс.

З точки зору фармакоекономіки, ефективності та безпечності, при АР доцільно застосовувати Едем (препарат

дезлоратадину вітчизняного виробництва) в монотерапії, а при тяжких формах – у комбінації із топічними глюкокортикостероїдами (Форінекс).

Література

1. Antonijean R., Coimbra J., Garcia-Gea C., Puentes M., Gich I., Campo C., Valiente R., Labeaga L. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. Curr Med Res Opin. 2017 Jan; 33 (1): 129-136. Epub 2016 Oct 21.

2. Aratyn-Schaus Y., Ramanathan R. Advances in high-resolution MS and hepatocyte models solve a long-standing metabolism challenge: the loratadine story. Bioanalysis. 2016 Aug; 8(16): 1645-62. doi: 10.1015/bio-2016-0094. Epub 2016 Jul 27.

3. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. Laryngoscope. 2011 Sep. 121(9): 1830-3.

4. Bloom B., Jones L.I., Freeman G. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2012. Vital Health Stat 10. 2013 Dec. 1-81.

5. Bosma R., Moritani R., Leurs R., Vischer HF2. BRET-based β -arrestin2 recruitment to the histamine H₁ receptor for investigating antihistamine binding kinetics. Pharmacol Res. 2016 Sep; 111: 679-87. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.034. Epub 2016 Jul 26.

6. Bousquet and the ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S147-336.

7. Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W., Mullol J., Van Cauwenberge P., Bindeslev Jensen C., et al. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. J Allergy. 2009; 64: 1516-1523.

8. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A., Denburg J., Fokkens W., Togias A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. Allergy. 2008; 63 Suppl.: S8-160.

9. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines. World Allergy Organ J. 2011; 4 (3 suppl): S22-S27.

10. Druce H.M. Allergic and nonallergic rhinitis. Middleton E.M. Jr, Reed C.E., Ellis E.F., Adkinson N.F. Jr, Yunginger J.W., Busse W.W., eds. Allergy: Principles and Practice. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby Year-Book; 1998. 1005-16.

11. Emanuel M.B. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. ClinExp Allergy. 1999; 29(suppl 3): 1-11. discussion 12.

12. Gu J., Mao X.H., Yang X.Z., Ao H.F., Zhang Z., Li Y. Histamine H₁ receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H₁ antihistamine efficacy for allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016 Nov 26. doi: 10.1002/alr.21870 [Epub ahead of print].

13. Ray N.F., Baraniuk J.N., Thamer M., Rinehart C.S., Gergen P.J., Kaliner M. Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illnesses. J Allergy Clin Immunol. 1999 Mar. 103(3 Pt 1): 401-7].

14. Sanchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine- Induced Wheal. J Investig-AllergolClinImmunol. 2016; 26(3): 177-84. doi: 10.18176/jiaci.0039.

15. Seedat R.Y. Treatment of allergic rhinitis. Current Allergy & Clinical Immunology, March 2013 Vol. 26, N 1: 11-16.

16. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. OtolaryngolHeadNeckSurg. 2015; 152 (1S): S1-S43.

17. Sheikh J. et al. Allergic Rhinitis. 2016. http://emedicine.medscape.com/article/134825.

18. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy ClinImmunol. 2011; 128: 1139-1150.

19. Tatar A., Yayla M., Kose D., Halici Z., Yoruk O., Polat E. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in allergic rhinitis inflammation: ovalbumin-induced rat model. Rhinology. 2016 Sep; 54 (3): 266-72. doi: 10.4193/Rhin15.059.

20. Trautmann A., Anders D., Stoevesandt J. H1-Antihistamine Premedication in NSAID-Associated Urticaria. J Allergy ClinImmunolPract. 2016 Nov – Dec; 4(6): 1205-1212. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.018. Epub 2016 Jun 30.

21. Wandalsen G.F., Miranda C., Ensina L.F., Sano F., Amazonas R.B., Silva J.M., Sole D. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. Braz J Otorhinolaryngol. 2016 Sep 13. pii: S1808-8694(16)30173-2. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.08.009 [Epub ahead of print].

22. Wang R., Zhang C. Clinical evaluation of Montelukast plus Budesonide nasal spray and Desloratadine citrate disodium in treating moderate and severe persistent allergic rhinitis. Lin Chung Er Bi Yan HouTou Jing WaiKeZaZhi. 2015 Dec; 29 (23): 2041-3.

23. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. TherClin Risk Manag. 2016 Apr 13; 12: 585-97. doi: 10.2147/TCRM.S105189. eCollection 2016.

24. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. Biomed Pharmacother. 2016 Oct; 83: 989-997. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.003. Epub 2016 Aug 11.

Едем — відчуй життя без алергії!



ПРЕДСТАВЛЕНИЙ У ФОРМАХ:

Едем таблетки – проти загальних проявів алергії¹

Едем сироп – зручна форма дезлоратадину для дітей¹

¹Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Едем:
1. Форма випуску: Едем таблетки. Едем сироп. Діюча речовина: дезлоратадин. 1 таблетка містить дезлоратадину у перерахуванні на безводну 100% речовину 5 мг; 1 мл сиропу містить дезлоратадину у перерахуванні на 100% речовину 0,5 мг; Код АТС R06A X27. Показання для застосування. Усунення симптомів, пов'язаних з: алергічним ринітом (чхання, виділення з носа, свербіж, набряк та закладеність носа, свербіж та почервоніння очей, слюзотеча, свербіж у ділянці піднебіння та кашель), кропив'янкою (свербіж, висипання). Спосіб застосування. Дорослим і дітям від 12 років препарат призначають у формі таблеток у дозі 5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Дітям: віком від 6 до 11 місяців: по 2 мл сиропу (1 мг дезлоратадину) 1 раз на добу; віком від 1 до 5 років: по 2,5 мл сиропу (1,25 мг дезлоратадину) 1 раз на добу; віком від 6 до 11 років: по 5 мл сиропу (2,5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату чи лоратадину. Побічні ефекти. Завдяки дезлоратадину добре переноситься, але іноді можливе виникнення побічних ефектів. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія.

РП № UA/8360/01/01 від 24.05.2013
РП № UA/7746/01/01 від 21.10.2013

Інформаційний матеріал для роз'яснення у спеціалізованих виданнях, призначений для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Едем, затвердженого наказом МОЗ України № 426 від 24.05.2013, РП UA/8360/01/01 та РП UA/7746/01/01 від 21.10.2013, затвердженого наказом МОЗ України №899.

УКР/ПРОМО/04/2016/ЕДЕ/ПБ/003

Виробник ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе 63, Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

Фармак

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

В.К. Гаврисюк, д. мед. н., профессор, **О.В. Страфун**, к. мед. н., **О.В. Шадріна**, к. мед. н., **И.В. Лискина**, д. мед. н.,
М.Ф. Яцына, **А.Ф. Гренчук**, ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», г. Київ;
О.К. Яковенко, к. мед. н., **В.С. Онищук**, Волинська обласна клінічна лікарня, г. Луцьк

Лимфогенный карциноматоз легких: клинические наблюдения



В.К. Гаврисюк



О.В. Страфун

Лимфогенный карциноматоз легких (ЛКЛ) представляет собой вторичный неопластический процесс с распространением опухолевых клеток по лимфатическим сосудам. В большинстве случаев ЛКЛ является результатом первично гематогенного метастазирования, проявляющегося на рентгенограммах и компьютерных томограммах в виде уплотнений – узелков, образований и консолидаций. Приблизительно в 6–8% случаев ЛКЛ характеризуется распространением опухолевого процесса исключительно в интерстиции легкого [1] без нарушения нормальной архитектоники легочной паренхимы, что обуславливает трудности в диагностике процесса.

В большинстве случаев ЛКЛ возникает при новообразованиях молочной железы, легкого, желудка, толстого кишечника, почек и предстательной железы [1–4].

Основные клинические проявления ЛКЛ – это прогрессирующая одышка, непродуктивный кашель и общая слабость.

Ведущим методом диагностики ЛКЛ является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР).

ЛКЛ характеризуется преобладанием интерстициальных (ретикулярных) изменений. Наибольшее диагностическое значение имеет равномерное утолщение междольковых перегородок без нарушения архитектоники легочной ткани в сочетании с перибронхиальными и периваскулярными муфтами (рис. 1) [5].

У части больных одновременно наблюдается увеличение лимфатических узлов средостения и накопление жидкости в плевральных полостях. Изменения в легких чаще носят двусторонний характер и более выражены в базальных отделах. Одностороннее поражение, в том числе в пределах одной доли легкого, характерно для лимфогенных метастазов рака легкого и молочной железы [6].

КТ-картина ЛКЛ в ранних стадиях процесса существенно зависит от механизма распространения опухоли. При антеградном распространении процесса от плевры к корню преобладают изменения периферического (междолькового) и внутридолькового интерстиция, часто с плевральным выпотом. Ретроградное распространение опухоли из лимфатических узлов корня легкого характеризуется преобладанием изменений центрального (перибронховаскулярного) интерстиция и более частым увеличением лимфатических узлов [6].

При ЛКЛ могут выявляться узелки, которые имеют различное происхождение. Это отчетливо видно только при КТ-исследовании. Часть узелков представляют собой разрастания опухолевой ткани вдоль лимфатических сосудов. Такие узелки размерами 1–2 мм располагаются перилимфатически, то есть в утолщенных стенках вторичных легочных долек, вдоль сосудов и бронхов, в междольковой плевре. Реже узелки видны вне связи с интерстициальными структурами, непосредственно в легочной ткани. Их происхождение связывают с одновременным гематогенным метастазированием [5, 7].

Утолщение стенок крупных долевых и сегментарных артерий и бронхов, составляющих так называемый центральный интерстиций, является важнейшим отличительным признаком ЛКЛ. Эти изменения наиболее выражены при ретроградном распространении опухолевых клеток из лимфатических узлов средостения в легочную ткань. При этом стенки крупных бронхов оказываются значительно толще, чем в норме, просвет бронхов уменьшается, а наружный контур их становится нечетким, часто лучистым. Диаметр расположенных рядом с бронхами артерий также увеличен, контуры их могут быть нечеткими. Часто эти изменения сочетаются с уплотнением перибронхиальной легочной ткани за счет лимфостаза [5, 6].

Выявление ЛКЛ даже в ранних стадиях процесса практически не влияет на исход заболевания. Более половины больных с такими изменениями умирают в течение ближайших трех месяцев. Поэтому основное значение лучевого исследования заключается

в предотвращении ненужного оперативного вмешательства в случае выявления признаков ЛКЛ [6].

Ниже представлено описание двух клинических случаев ЛКЛ с локализацией процесса исключительно в интерстиции без признаков гематогенного метастазирования в виде уплотнений паренхимы, что представляет наибольшие трудности для диагностики.

Клинический случай № 1

Пациентка Н., 1974 года рождения, поступила 03.10.2016 в пульмонологическое отделение Волынской областной клинической больницы (ВОКБ) с жалобами на одышку и сердцебиение при умеренной физической нагрузке, непродуктивный кашель, общую слабость.

Считает себя больной с апреля 2016 года, когда без очевидных причин появился сухой кашель, который имел непостоянный характер и не ограничивал повседневную активность пациентки. К врачу не обращалась.

В сентябре на фоне непродуктивного кашля появилась одышка, которая быстро нарастала. Пациентке проведена КТ органов грудной полости (КТ ОГП) 29.09.2016, а 03.10.2016 она была направлена в ВОКБ для консультации и в этот же день госпитализирована.

Работает учителем в средней школе. Не курит, аллергических заболеваний в анамнезе нет. Сопутствующие болезни – киста правой доли щитовидной железы, фибромиома матки.

Объективно: состояние удовлетворительное, цианоза кожи и слизистых оболочек нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, пальпируется узел в правой доле щитовидной железы.

Частота дыханий (ЧД) в покое – 19/мин, дыхание в легких с жестким оттенком, хрипов нет. Насыщение крови кислородом при пульсоксиметрии – 96% в покое.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 108 уд/мин, артериальное давление (АД) – 130/90 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичны, выслушивается акцент II тона над легочной артерией.

Живот мягкий, безболезненный; печень не увеличена. Периферических отеков нет.

КТ ОГП от 29.09.2016: двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, диффузное снижение прозрачности паренхимы легких по типу матового стекла.

Анализ крови: гемоглобин – 141 г/л, эритроциты – $5,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $6,6 \times 10^9/л$, эозинофилы – 6%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 64%, моноциты – 9%, лимфоциты – 20%, тромбоциты – $316 \times 10^9/л$, СОЭ – 26 мм/ч.

Анализ мочи: удельный вес – 1017, белок не обнаружен, сахар не обнаружен, лейкоциты – 0–1 в поле зрения.

Биохимическое исследование крови: билирубин общий – 8,5 мкмоль/л, общий белок – 66,0 г/л, креатинин – 46,0 мкмоль/л, глюкоза крови – 6,4 ммоль/л, АЛТ – 9 Ед/л.

Спирометрия: умеренные нарушения вентиляционной функции легких рестриктивного типа.

Электрокардиография (ЭКГ): неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ): признаки легочной гипертензии I степени.

УЗИ органов брюшной полости и почек: печень не изменена, пристеночные множественные полипы желчного пузыря размерами 3–5 мм; эхогенность ткани поджелудочной железы повышена за счет мелкоочаговых фиброзных изменений; селезенка не увеличена, правосторонний нефроптоз, паренхима почек не изменена.

УЗИ органов малого таза: признаки миомы матки.

Цитология пунктата правой доли щитовидной железы: цитограмма соответствует узловому зобу с кистозной дегенерацией.

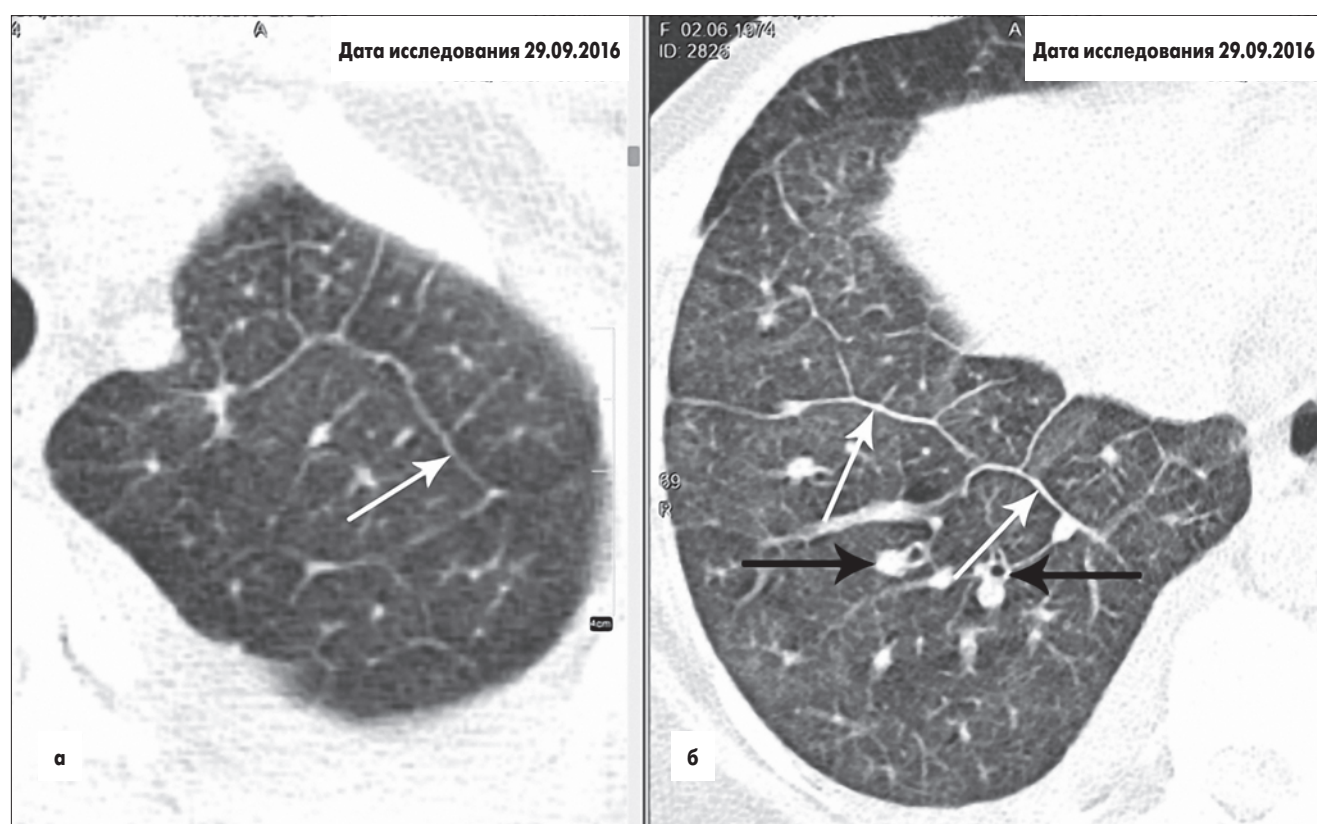


Рис. 1. КТВР больной Н. – аксиальные срезы на уровне верхушек (а) и базальных сегментов (б). ЛКЛ: равномерное утолщение междольковых перегородок (белые стрелки), стенок бронхов и артерий (черные стрелки)

Клинический диагноз: интерстициальное заболевание легких неуточненное (саркоидоз органов дыхания II стадии (?)) гиперсенситивный пневмонит(?), синдром легочной гипертензии, легочная недостаточность (ЛН) I степени.

Назначено лечение метилпреднизолоном в дозе 32 мг/сут в сочетании с препаратами калия и кальция.

Для уточнения диагноза больная была направлена в Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины (НИФП НАМН Украины).

25.10.2016 – консультация в НИФП НАМН Украины.

Субъективные проявления болезни прежние – одышка при выполнении привычной физической нагрузки, сухой кашель, общая слабость.

Состояние пациентки удовлетворительное, одышки и цианоза в покое и при разговоре нет. ЧД – 20/мин, аускультативное дыхание в легких с жестким оттенком, хрипов нет. ЧСС – 96 уд/мин, АД – 125/90 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичны, акцент II тона над легочной артерией.

КТ ОГП от 29.09.2016: двустороннее симметричное увеличение прикорневых лимфатических узлов (диаметр по короткой оси – 18-20 мм), края узлов ровные без признаков периаденита в паренхиме (рис. 2); увеличение медиастинальных узлов паратрахеальной группы и области аортопульмонального окна (рис. 3); диффузное снижение прозрачности паренхимы по типу матового стекла; утолщение междольковых перегородок.

Атипичными, но не противоречащими диагнозу саркоидоза КТ-симптомами были диффузное распределение зон «матового стекла» и равномерное утолщение междольковых перегородок без характерных для саркоидоза четкообразных утолщений. Учитывая наличие высокоспецифичного для саркоидоза симптома билатеральной симметричной прикорневой лимфаденопатии, умеренное увеличение медиастинальных лимфатических узлов характерной локализации, а также принимая во внимание совместимую клиническую семиотику, больной был установлен диагноз: саркоидоз органов дыхания II стадии, впервые выявленный, ЛН I степени. Рекомендовано уменьшить дозу метилпреднизолона до 24 мг/сут.

30.10.2016 больная отметила резкое ухудшение самочувствия: усилилась одышка при незначительной физической нагрузке и общая слабость. 31.10.2016 в порядке скорой помощи повторно госпитализирована в пульмонологическое отделение ВОКБ.

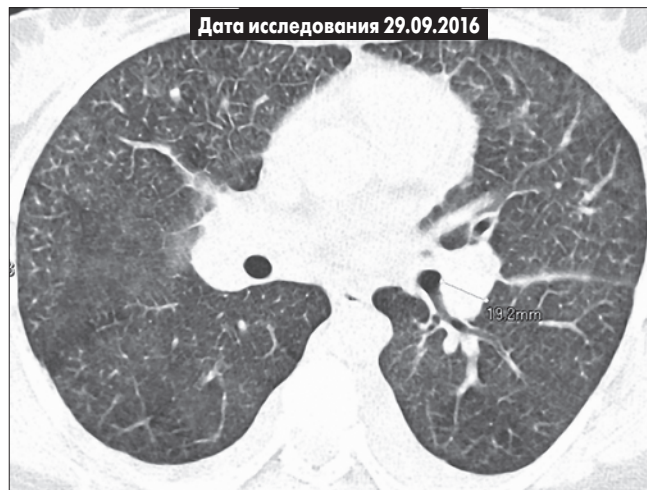


Рис. 2. КТ ОГП больной Н., 42 года: двустороннее симметричное увеличение прикорневых лимфатических узлов (диаметр по короткой оси слева – 19,2 мм), диффузное снижение прозрачности паренхимы по типу матового стекла; утолщение междольковых перегородок

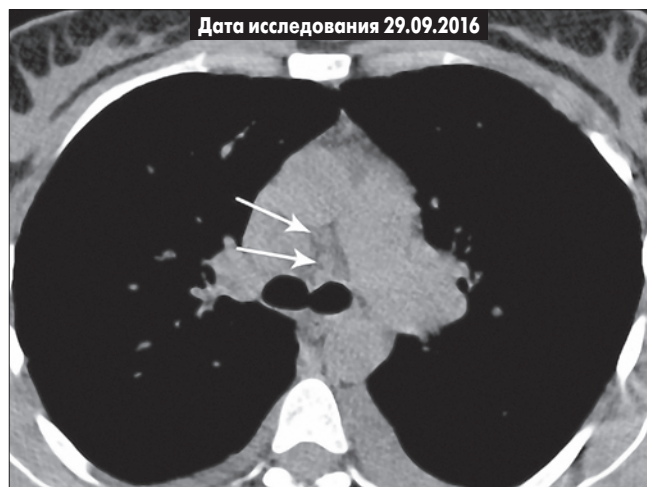


Рис. 3. КТ ОГП больной Н., 42 года: умеренное увеличение медиастинальных лимфатических узлов (стрелки) в области аортопульмонального окна

На момент госпитализации общее состояние средней тяжести. Дыхание в покое – 23-25/мин, при минимальной нагрузке увеличивается до 30-35/мин. Насыщение крови кислородом в покое – 90%, при нагрузке снижается до 80%. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тахикардия до 102 уд/мин, АД – 110/60 мм рт. ст. Тоны сердца ослаблены, выслушивается акцент II тона над легочной артерией. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

КТ ОГП от 31.09.2016: признаки двустороннего диффузного снижения пневматизации паренхимы по типу матового стекла, утолщение интерстиция в сочетании с двусторонней прикорневой лимфаденопатией; по сравнению с данными от 29.09.2016 существенной динамики КТ-данных не отмечается за исключением увеличения поперечных размеров сердца. Заключение: КТ-картина может соответствовать гранулематозу (наиболее вероятно – саркоидоз), дифференцировать с васкулитами, гиперсенситивным пневмонитом (менее вероятно).

Анализ крови: гемоглобин – 140 г/л, эритроциты – $5,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $14,6 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 95%, моноциты – 2%, лимфоциты – 3%, тромбоциты – $218 \times 10^9/л$, СОЭ – 3 мм/ч.

Анализ мочи: без особенностей.

Биохимическое исследование крови: креатинин – 58,0 мкмоль/л, глюкоза крови – 6,8 ммоль/л, АЛТ – 9 Ед/л. СРП – 28,3 (норма – до 5,0 в ед. СИ).

ЭКГ: ритм синусовый, правильный; ЧСС – 119 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса; отрицательный Т в III и AVF, V1, V4 отведениях.

ЭхоКГ: увеличение полости правого желудочка, регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах, признаки легочной гипертензии.

Консилиум врачей в составе заместителя главного врача, заведующего пульмонологическим отделением, кардиолога, заведующего кардиохирургии, ревматолога, заведующего интервенционной радиологии, заведующего реанимации: саркоидоз II стадии с преимущественным поражением паренхимы легких, вторичная легочная гипертензия. Лечение: оксигенотерапия в режиме 5 л/мин, эноксапарин, илопрост, метилпреднизолон (52 мг/сут), фуросемид, бисопролол.

С 06 на 07.11.2016 общее состояние больной резко ухудшилось: усилилась одышка в покое, тахикардия – 120 уд/мин, АД – 90/60 мм рт. ст. 07.11.2016 в 14:30 – внезапная потеря сознания, остановка дыхания и сердечной деятельности. После безрезультатных реанимационных мероприятий констатирована смерть.

Клинический диагноз: саркоидоз органов дыхания II стадии, диффузное альвеолярное поражение легких, тромбоэмболия легочной артерии (?), острая дыхательная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность.

При аутопсийном исследовании легкие мраморного вида, бледно-розового и серо-оранжевого цвета, пальпаторно на всем протяжении умеренно плотные, на разрезе однородные, без патологических включений. Паратрахеальные и трахеобронхиальные лимфоузлы увеличены в размерах (от 0,8 до 3 см в диаметре), спаяны между собой, на разрезе серо-коричневого цвета с мелкими включениями бело-серого цвета.

Микроскопическое описание тканей легких и лимфатических узлов: во всех биоптатах легких и практически во всех забранных при аутопсии лимфоузлах (кроме одного) множественные, различных размеров метастазы – округлой формы разрастания опухолевых клеток эпителиальной природы. В крупных метастазах – признаки центрального некроза. Клетки опухоли средне-крупных размеров, относительно мономорфные, со светлой цитоплазмой и мелким темным ядром, часто эксцентрически расположенным. В некоторых полях зрения опухолевые клетки формируют примитивные железистые структуры (рис. 4).

В легких обращает внимание исключительно периваскулярное и перибронхальное расположение опухолевых пролифератов, что является важным диагностическим признаком лимфогенного метастазирования (рис. 5).

Заключение: лимфогенные метастазы аденокарциномы в легких и лимфатических узлах грудной полости с анонимной первичной опухолью.

Выполнено иммуногистохимическое исследование для верификации не первичного характера опухолевого поражения легких с использованием

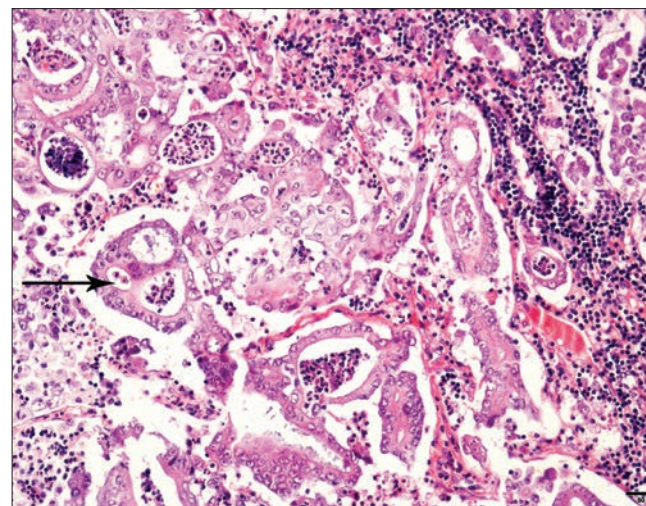


Рис. 4. Метастазы опухоли в лимфатическом узле. Определяются примитивные железистые структуры (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×100

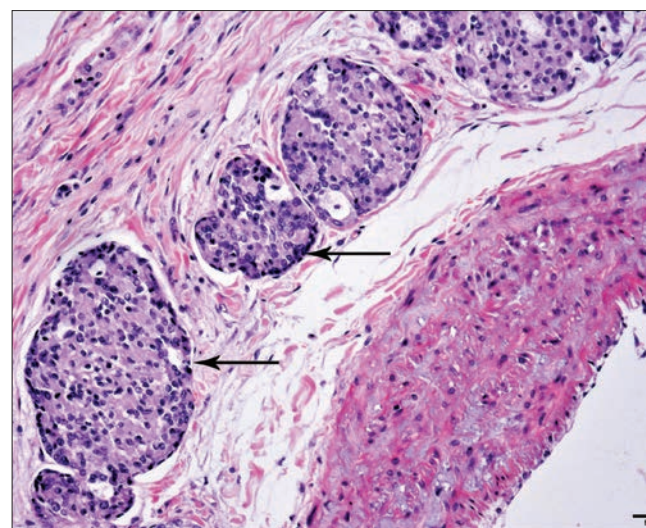


Рис. 5. Метастазы опухоли в легочной ткани. Определяются округлой формы клеточные пролифераты (стрелки) вблизи артериолы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×100

следующей панели маркеров: TTF-1, Napsin A, CK7 (лаборатория патоморфологии CSD Health care, г. Киев, зав. – Е.А. Кошик).

Результаты исследования опухолевых клеточных разрастаний в легочной ткани: TTF-1 – негативная реакция клеток опухоли, Napsin A – негативная реакция клеток опухоли, CK7 – выраженная позитивная реакция клеток опухоли. Таким образом, можно заключить, что ЛКЛ развился из анонимной первичной опухоли нелегочного происхождения.

Клинический случай № 2

Больной П., 34 года, был госпитализирован в отделение интерстициальных заболеваний легких НИФП НАМН Украины по направлению Днепропетровской областной больницы с целью уточнения диагноза.

Поступил с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, потерю массы тела около 10 кг за 3 месяца, выраженную общую слабость.

Из анамнеза известно, что около 3 месяцев назад (в начале декабря 2016 года) появился сухой приступообразный кашель, стали беспокоить одышка при нагрузке и общая слабость. После проведения рентгенографии органов грудной полости был госпитализирован в центральную районную больницу с диагнозом негоспитальной пневмонии. После безуспешной антибактериальной терапии направлен в Днепропетровскую областную больницу, где был установлен диагноз: неспецифическая интерстициальная пневмония неуточненного генеза, по поводу чего с 06.01.2017 по 25.01.2017 проводилось лечение глюкокортикостероидами. Вместе с тем состояние больного прогрессивно ухудшалось: усилилась одышка, нарастала общая слабость.

Заболеваний легких в анамнезе нет. Курил на протяжении 10 лет, бросил в декабре 2016 г. Работает кассиром на автозаправочной станции, контакта с токсичными веществами не имел. Сведений в анамнезе о хронических заболеваниях органов дыхания у родственников нет. На протяжении последних 5 лет периодически беспокоят боли в эпигастральной области, однако к врачу не обращался.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное – одышки, цианоза в покое нет.

Продолжение на стр. 45.

Обструктивні захворювання легень: реалії клінічної практики

Менеджмент пацієнтів з обструктивними захворюваннями легень сьогодні набуває особливого значення, адже захворюваність на бронхіальну астму (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з кожним роком зростає. Безумовно, високий попит на ефективні методики лікування стимулює не тільки науковців та лікарів, а й фармацевтичні компанії на нові відкриття. Обструктивні захворювання легень є патологією, де впровадження нових технологій у клінічну практику йде дуже динамічно, отже, наукові заходи, на яких висвітлюються нові події та презентуються оновлені клінічні настанови, користуються великою увагою лікарів-інтерністів. Одним із найяскравіших заходів, присвячених бронхообструктивним захворюванням, стала щорічна конференція Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського «Актуальні проблеми лікування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень», яка відбулася 13 квітня в м. Києві.



Програма конференції була дуже насиченою: на відвідувачів чекали майстер-класи, розгляди клінічних випадків, оглядові доповіді. Розпочав конференцію науковий симпозіум за участю провідних українських фахівців за підтримки фармацевтичної компанії «АстраЗенек». Першим доповідачем симпозіуму виступив завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова, директор Медичного центру «Пульс», доктор медичних наук, професор Юрій Михайлович Мостовий.

— Останніми роками підходи до діагностики, лікування та профілактики загострень ХОЗЛ змінюються досить динамічно. Так, в 2011 році відмовилися від класифікації ХОЗЛ за стадіями, заснованої лише на порушенні бронхіальної прохідності (згідно з показником обсягу форсованого видиху — ОФВ₁), оскільки було доведено, що кореляція між ОФВ₁, симптомами та пов'язаною із захворюванням якістю життя слабка. Тому класифікація за стадіями GOLD I, II, III, IV змінилась на класифікацію за категоріями GOLD A, B, C, D — розподіл пацієнтів на 4 групи, так звані квадрати ХОЗЛ (рис. 1). Фармакотерапія пацієнта визначається його належністю до тієї чи іншої групи. Зміни в GOLD 2011 р. були відображені в Наказі МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». З 2011 року і дотепер міжнародні рекомендації GOLD продовжували зазнавати змін тією чи іншою мірою. Згідно з GOLD 2016 року ХОЗЛ визначається як персистуюче обмеження повітряного потоку, яке зазвичай прогресує та пов'язане з хронічною патологічною запальною відповіддю дихальних шляхів на вплив шкідливих часток чи газів, характеризується стійким, зазвичай прогресуючим, обмеженням прохідності дихальних шляхів. Загострення та супутні захворювання зумовлюють тяжкість захворювання. У визначенні відображено фокус на патогенез ХОЗЛ, в основі якого є запалення. Однак у редакції GOLD 2017 р. у визначенні ХОЗЛ спостерігається наступне: ХОЗЛ є поширеним захворюванням, яке можна попередити та лікувати, що характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням прохідності дихальних шляхів через патологічні зміни дихальних шляхів і/або альвеол. Тобто фокус зміщується на симптоми та незворотні зміни, навіть на рівні дрібних структур

бронхолегеневого дерева, тим самим звертається увага клініциста на необхідність коригування симптомів для покращення стану пацієнта та якості його життя.

При цьому бачення патогенезу ХОЗЛ не змінилося. Симптоми захворювання напругу пов'язані з хронічним запаленням, яке спостерігається навіть на найбільш ранніх стадіях захворювання. Характерні для ХОЗЛ патологічні зміни, які виявляються в дихальних шляхах, включають хронічне запалення зі збільшенням кількості клітин і медіаторів запалення, що повертає клітини запалення із кровообігу, посилює запальний процес і викликає структурні зміни. Запальні та структурні зміни в дихальних шляхах зростають разом із тяжкістю захворювання і зберігаються навіть у разі припинення куріння. Найважливішим системним запаленням відіграє роль у множинних коморбідних станах, виявлених у пацієнтів із ХОЗЛ, обтяжуючи їх перебіг, а також прогноз пацієнта.

В оновленій редакції GOLD-2017 дещо змінили критерії клінічної класифікації визначення групи ХОЗЛ. Постановка діагнозу ХОЗЛ залишилася без змін, тобто базується на симптомах, анамнезі захворювання і даних спірометрії (ОФВ₁/форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) <0,7). Клінічна класифікація групи ХОЗЛ тепер базується тільки на 2 показниках-критеріях: оцінка симптомів, оцінка загострень/госпіталізації за попередній рік. Оцінка тяжкості обструкції за класифікацією GOLD I-IV (ОФВ₁ від належного) винесена «за квадрат» і є важливим предиктором клінічних наслідків, таких як смертність, госпіталізація, покази для нефармакологічних методів терапії, а також індикатором оцінки якості лікування.

У 2016 році було опубліковано дослідження FLAME (порівняння ефективності лікування індакатеролом/глікопирронієм із сальметеролом/флютиказоном), що змінило структуру квадратів в 2017 році з погляду лікування. Оскільки це дослідження показало, що індакатерол/глікопирроній більш ефективний, ніж сальметерол/флютиказон у запобіганні загостренням ХОЗЛ у пацієнтів з історією загострень упродовж попереднього року, комбінація β₂-агоніст тривалої дії БАТД/М-холінолітик тривалої дії (МХТД) увійшла в квадрати лікування пацієнтів. Узагалі структура всіх квадратів зараз відображає персоналізований підхід до лікування ХОЗЛ, тобто стратегію ескалації/деескалації терапії всередині одного квадрата.

Особливої уваги потребують пацієнти групи C і D, оскільки це хворі з частими загостреннями. Використання інгаляційних кортикостероїдів ІКС/БАТД у пацієнтів, що загострюються, знижують частоту загострень, покращують легеневу функцію та якість життя (рівень доказовості А). Відповідно до клінічних досліджень високий рівень еозинофілів у крові може бути біомаркером ризику загострень у пацієнтів з історією загострень, предиктором ефективності ІКС у запобіганні ризику загострень, що приводить до зменшення частоти загострень ХОЗЛ. Еозинофілія мокротиння також зумовлює відповідь на кортикостероїди при ХОЗЛ, як на системні, так і на інгаляційні (C.E. Brightling et al. Lancet 2000; 356: 1480-5, C.E. Brightling et al. Thorax 2005; 60: 193-8).

Підвищення рівня маркерів запалення відіграє роль при коморбідних станах, що спостерігаються у пацієнтів з ХОЗЛ, обтяжуючи їхній перебіг і в цілому прогноз пацієнта. Будесонід здатний знижувати інтенсивність

локального та системного запалення у хворих ХОЗЛ шляхом зниження рівнів нейтрофілів, інтерлейкіну (IL-) 8 та особливо С-реактивного протеїну. Прийом будесоніду протягом 3 років асоціювався зі зниженням ішемічних коронарних подій на 43% (C.G. Lofdahl et al., 2007). Застосування ІКС асоціювалося з 20% зниженням ризику смерті від серцево-судинних захворювань (T.A. Lee et al., 2008). Формотерол, у свою чергу, крім цільових бронходилатаційних властивостей має небронходилатаційні ефекти, що відіграють позитивну роль у боротьбі із запальним процесом. Формотерол здатний впливати на нейтрофіли, зменшуючи їх кількість у дихальних шляхах; знижує концентрацію IL-8 в індукованому мокротинні; перешкоджає вивільненню бронхоконстрикторних медіаторів та гістаміну опасистими клітинами; знижує ексудацію плазми, що приводить до зменшення локального набряку (Barnes Eur Respir J 2007; 29: 587-595).

Важливість прийому ІКС/БАТД у хворих на ХОЗЛ, що часто загострюються, зрозуміла. З іншого боку, відміна ІКС/БАТД або ІКС у хворих із ХОЗЛ призводить до значного погіршення легеневої функції протягом наступних 5 років. Найбільша швидкість зниження функції легень ОФВ₁ (-84 до -106 мл/рік; p≤0,01) спостерігалася у пацієнтів, які не отримували ІКС. При цьому найменша швидкість зниження ОФВ₁ (-59 мл/рік; p=0,02) — у пацієнтів, які застосовували ІКС >50% часу (L. Kunz et al., 2015).

Нові рекомендації GOLD-2017 продовжують наголошувати на тому, що метою лікування при веденні пацієнтів з ХОЗЛ є зменшення симптоматики, покращення толерантності до фізичного навантаження, покращення самопочуття та запобігання прогресуванню захворювання; попередження і лікування загострень, зменшення смертності. Задишка — найвиснажливіший ранковий симптом, що зустрічається найчастіше у пацієнтів, особливо з ХОЗЛ тяжкого перебігу. Фіксована комбінація будесонід/формотерол (Симбікорт Турбухалер) ефективно зменшує задишку вранці та протягом дня, тим самим впливаючи на симптоми. Що стосується впливу

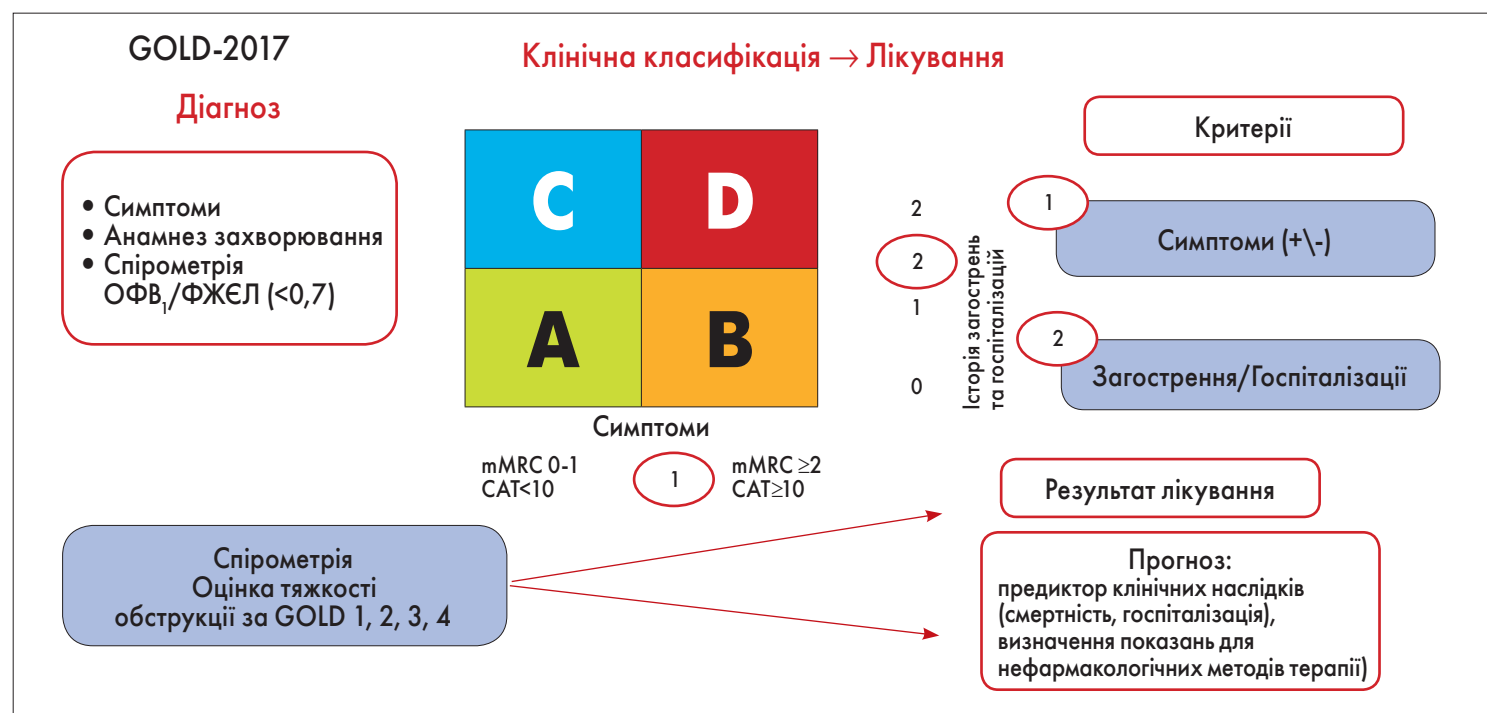


Рис. 1. «Квадрати» запалення ХОЗЛ

на загострення, Симбікорт Турбухалер здатний знижувати частоту загострень ХОЗЛ на 24% і забезпечити 158 додаткових днів без тяжких загострень ХОЗЛ порівняно з плацебо, що доведено в рамках потужної програми клінічних досліджень.

Отже, для пацієнтів з високим ризиком загострень у групі С розпочинати терапію ХОЗЛ можна з МХТД, тому що він перевершує БАТД у зниженні ризиків загострення. Пацієнти з персистуючими загостреннями отримують вигоду від додавання другого бронхолітика або від прийому ІКС/БАТД. Для пацієнтів групи D старт із комбінації ІКС/БАТД слід розглядати у хворих з поєднанням БА і ХОЗЛ, а також з високим рівнем еозинофілів у крові. Якщо у пацієнтів на терапії МХТД/БАТД в групі D розвиваються загострення, необхідно розглянути 2 варіанти терапії: призначити потрібну терапію ІКС/БАТД + МХТД або перевести пацієнта на ІКС/БАТД.

Безумовно, вибір препарату для лікування ХОЗЛ залежить від конкретної клінічної ситуації та індивідуальної відповіді пацієнта на призначені ліки. Проте доказова база, що наведена експертами GOLD, дозволяє зробити висновок: ІКС/БАТД більш ефективні, ніж монокомпоненти щодо покращення функції легень, статусу здоров'я і зниження загострень у пацієнтів від середнього до вкрай тяжкого ХОЗЛ із загостреннями в анамнезі (рівень доказовості А).



Питання коморбідності ХОЗЛ з іншими захворюваннями піднімалися також у низці інших доповідей. Так, виступ члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора **Тетяни Олексіївни**

Перцевої був присвячений особливостям лікування хворих з бронхообструктивними захворюваннями легень у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) та ожирінням.

— Рекомендації GINA містять перелік супутніх захворювань, які впливають на перебіг БА настільки, що базисне лікування стає неефективним. Ці захворювання/стани значно посилюють симптоми БА, негативно впливаючи на якість життя, тому повинні діагностуватися і лікуватися якомога раніше. До таких захворювань належать риніти та риносинусити, гастроєзофагальнорефлюксна хвороба, синдром нічного сонного апное, ожиріння та ЦД.

У 2010 р. Американська асоціація діабету опублікувала результати глобального ретроспективного дослідження (n=1 811 228). Протягом 10 років науковці спостерігали прояви та перебіг різної легеневої патології залежно від наявності ЦД у пацієнтів. За результатами моніторингу були зроблені висновки, що ЦД збільшує ризик розвитку: пневмонії — в 2,5 раза, БА — в 2 рази, ХОЗЛ та пневмофіброзу — в 1,5 раза. Загалом між формуванням ЦД 1 типу і БА на популяційному рівні відмічається сильний позитивний кореляційний зв'язок: 11% хворих на ЦД 1 типу мають БА (в популяції — 9%). Пацієнти, які страждають на ЦД 1 типу + БА, вкрай важко досягають контролю над гіперглікемією. Особливим типом ЦД при БА є стероїдний. Останній є вкрай рідким явищем в сучасній Європі, проте, на жаль, поширений в Україні. Це пов'язано з доволі частим призначенням системних глюкокортикостероїдів

(ГКС). Ще одним поширеним коморбідним станом при БА є ожиріння. Аналіз 276 смертей хворих (M. Levy, 2015), причиною яких була БА, показав, що 31% померлих мали ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м²). Наше власне дослідження показало, що надмірна вага підвищує ризик розвитку гіперреактивності дихальних шляхів у 2 рази, а ожиріння збільшує аналогічний ризик у 2,7 раза (незалежно від статі та віку). За нашими даними, тільки 35% жінок, хворих на БА, мали нормальну масу тіла. Протягом 5 років спостереження ми виявили, що хворі БА жінки з нормальною масою тіла зберегли її, а у хворих на БА жінок з надмірною масою тіла або ожирінням ІМТ продовжував зростати. При однаковій тяжкості БА для досягнення контролю хворим з ожирінням були потрібні більш високі дози ІКС, ніж пацієнтам з нормальною масою тіла. При цьому, незважаючи на отримання більш високих доз ІКС порівняно з хворими з нормальною масою тіла, пацієнти з БА з підвищеною масою тіла та ожирінням мали більшу кількість загострень на рік з постійним щорічним збільшенням їх кількості.

Як бачимо, ожиріння є дуже несприятливим коморбідним станом. Тож як лікувати хворих з БА, що мають ожиріння?

Перше в лікуванні — це зниження ваги. Нормалізація ваги значно знижує кількість симптомів БА і потребу в лікуванні (однаково ефективні дієта та хірургічне лікування).

Друге — безпечна базисна і швидко-допомогова терапія. На жаль, основні засоби терапії БА (β-агоністи та ІКС) мають здатність підвищувати рівень глюкози в крові. Тому дуже важливо завжди обирати найбільш безпечний препарат з фармакологічної групи. Як приклад наведемо порівняння популярних засобів. Так, β-агоніст салбутамол підвищує рівень глюкози в крові та ризик розвитку кетоацидозу у хворих з ЦД. Натомість формотерол запобігає нічній гіпоглікемії у хворих на ЦД 1 типу (D. Renata et al., 2015). ГКС збільшують уміст глікогену в печінці і сприяють синтезу глюкози в ній (глюконеогенез). Натомість ІКС практично не мають такого ефекту, з них сприятливим профілем безпеки для дітей, дорослих і вагітних визнаний будесонід (W. Szafranski et al., 2005). Окрім того, за даними FDA (2012), будесонід не викликає ожиріння (всього 0,0463% усіх випадків небажаних явищ).

Для базисної терапії і купірування симптомів БА сьогодні широко використовують режим SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy). Комбінація будесоніду/формотеролу (основа режиму) може використовуватися як для підтримувальної терапії, так і для купірування симптомів. При застосуванні режиму SMART доведено зменшення частоти загострень та подібний контроль БА при застосуванні відносно низьких доз ІКС (рівень доказовості А).

Отже, хворих на БА та ХОЗЛ, у яких є ЦД і/або ожиріння, лікувати можна і потрібно. При цьому ІКС/ТДБА — основа базисної терапії. Хворі на БА і ХОЗЛ із супутньою патологією, такою як ЦД і ожиріння, як базисну терапію можуть приймати Симбікорт Турбухалер. Симбікорт у режимі SMART у хворих на БА з ЦД і/або ожирінням дозволяє досягти впевненого контролю симптомів при меншій стероїдній навантаженості, а також ефективно запобігти ризику виникнення загострень.

Симпозіум продовжився доповіддю «Як і навіщо читати інструкцію. Керівництво користувача» завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних



хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Миколи Миколайовича Островського.

— Інструкція для медичного застосування лікарського засобу — це офіційний документ, що затверджується уповноваженим органом і регламентується Наказом МОЗ України.

Інструкція — документ, що може змінюватися, як астма, що має варіабельність. Залежно від появи нових даних клінічних досліджень можуть розширюватись або звужуватись показання, вікові критерії, з'являться нові дані небажаних явищ тощо.

Найчастіше з'являються нові показання, але можливо і протилежне: наприклад, флутиказон раніше було дозволено призначати дітям від двох років, потім в інструкцію були внесені зміни, і зараз препарат використовують тільки у дітей віком від 4 років.

Зазвичай звертається увага на показання, склад (діюча речовина), проти-показання (особливо якщо нова група препаратів або «складний» пацієнт).

Розберемо інструкцію для медичного застосування лікарського засобу на прикладі препарату Симбікорт Турбухалер.

Симбікорт Турбухалер має 3 дозовані форми: це три окремі інструкції, що різняться показаннями (БА та ХОЗЛ) та віком призначення, мають навіть різні режими призначення при БА, наприклад, підтримувальна терапія для всіх форм випуску, а режим SMART (можливість використовувати Симбікорт як базисно, так і за потребою) тільки для дозувань 80/4,5 мкг та 160/4,5 мкг.

До складу Симбікорта входять формотерол та будесонід, що мають різний механізм дії та проявляють адитивний ефект щодо зниження частоти загострень БА.

Гідрофільний будесонід легше розчиняється у воді, тому швидко проникає через слиз до клітин-мішеней і всмоктується з поверхні епітелію набагато швидше порівняно з іншими інгаляційними ГКС, тому його ефект також розвивається швидше.

Формотерол — це селективний β₂-адренергічний агоніст, бронхорозширювальний ефект якого є дозозалежним, препарат починає діяти протягом 1-3 хв. Тривалість дії становить щонайменше 12 год після одноразової дози.

Успішна інгаляційна терапія залежить не тільки від правильного вибору препарату, а й від адекватного способу доставки ліків за допомогою інгаляційного пристрою.

Доставковий пристрій є невід'ємною частиною препарату. Якщо ми розглядаємо Симбікорт, то його невід'ємною частиною є Турбухалер. Саме цей доставковий пристрій спроможний відтворювати турбулентні потоки для забезпечення ефективної доставки дрібнодисперсних частинок в цільову зону. Інструкцію користування Турбухалером включено в інструкцію з медичного застосування препарату Симбікорт. Необхідно звертати увагу пацієнтів на правильне застосування Симбікорта Турбухалера, а саме на підготовку нового інгалятора Симбікорт Турбухалер до застосування. Це насправді просто.

Необхідно додатково звертати увагу на побічні реакції — це перелік всіх небажаних явищ за даними клінічних

Продовження на стор. 36.

Повна лінійка можливостей лікування Бронхіальної Астми та ХОЗЛ

	80/4,5	160/4,5	320/9
БРОНХІАЛЬНА АСТМА базисна терапія*	✓	✓	✓
БРОНХІАЛЬНА АСТМА базисна терапія + на вимогу (купірування симптомів)	✓	✓	✓
ХОЗЛ	✓	✓	✓

* у дітей від 6 років — тільки доза 80/4,5 мкг, у підлітків з 12 років та дорослих — дози 160/4,5 мкг та 320/9 мкг.
** тільки для дорослих, старших за 18 років.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату СИМБІКОРТ ТУРБУХАЛЕР (порошок для інгаляцій дозований)
Склад. 1 доза містить 80 або 160 мкг будесоніду та 4,5 мкг формотеролу або 320 мкг будесоніду та 9 мкг формотеролу. **Фармакологічні властивості.** До складу Симбікорта входять формотерол та будесонід, що мають різний механізм дії та проявляють адитивний ефект щодо зниження частоти загострень бронхіальної астми. Будесонід — глюкокортикостероїд з дозозалежним протипалевним ефектом. Формотерол — селективний агоніст β₂-адренергічних рецепторів швидко і тривало діє. **Показання до застосування.** Доза 320/9 мкг (діти з 12 років) та 160/4,5 мкг (дорослі та діти з 6 років) для симптоматичного лікування пацієнтів (віком від 18 років) з тяжким хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) (ОФВ₁ < 50%) та частотою 6 або більше загострень за значними симптомами, незважаючи на регулярну терапію бронходилататорами тривалої дії. Регулярне лікування бронхіальної астми (дорослі і діти з 12 років) у випадку довготривалого застосування комбінованої терапії (інгаляційної кортикостероїду та агоніста β₂-адренергічних рецепторів тривалої дії). Доза 80/4,5 мкг: регулярне лікування бронхіальної астми (дорослі і діти з 12 років) у випадку довготривалого застосування комбінованої терапії (інгаляційної кортикостероїду та агоніста β₂-адренергічних рецепторів тривалої дії). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будесоніду, формотеролу або лактози. **Робота з дозою.** Дітям інгаляційно до медичного застосування. Набільш поширені побічні явища: головний біль, тремор, кандидоз слизової оболонки ротової порожнини та горла, кашель, задишка, пригнічення серцебиття, нудота, запаморочення, судороги та інші. Про випадки пневмонії повідомлялося у пацієнтів з ХОЗЛ після застосування інгаляційних кортикостероїдів. Тим не менше при зваженні очікуваних результатів дії, що були отримані у ході проведення 8-тижневих клінічних досліджень, підвищеного ризику розвитку пневмонії у разі застосування будесоніду виявлено не було. **Спосіб застосування та дози.** **ХОЗЛ (базисно).** Доза 320/9 мкг: 1 інгаляція 2 рази на добу. Доза 160/4,5 мкг: 2 інгаляції 2 рази на добу. **Бронхіальна астма (підтримувальна терапія та дозована симптоматична астма).** Доза 320/9 мкг: 1-2 інгаляції 2 рази на добу. Доза 160/4,5 мкг: 1-2 інгаляції 2 рази на добу. Доза 80/4,5 мкг: 1-2 інгаляції 2 рази на добу. **Підлітки (12-17 років).** 2 інгаляції 2 рази на добу. Доза 160/4,5 мкг та 80/4,5 мкг: підлітки (12-17 років) та дорослі: 1-2 інгаляції 2 рази на добу. Дітям пацієнтам може знадобитися до 4 інгаляцій дві рази на добу. Доза 80/4,5 мкг: діти (з 6 років), 2 інгаляції дві рази на добу. **Важливо!** Зниження частоти загострень при супутньому застосуванні препарату з інгаляційними глюкокортикостероїдами. Тому елементами застосування цих препаратів слід уникати. При супутньому застосуванні інгаляторів, диспозитивів, фенотеролу, фенотеролу, а також трициклічних антидепресантів може подовжуватись QT-інтервал та зростати ризик шлуночкової аритмії. **Особливості застосування.** Дітям, нову інструкцію для медичного застосування препарату, при необхідності призначити лікування рекомендується поступово зменшувати дозу, а не різко зменшувати поразку. Інформація про безпеку лікування, в тому числі пневмонії, спостерегається після інгаляційного застосування кортикостероїдів. Рекомендується регулярно контролювати ріст дітей, які тривалий час застосовують інгаляційні кортикостероїди. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли небажані явища (напр. побічні реакції) чи випадок відсутності ефекту/небезпеки, негайно зв'язатися з лікарем/фармацевтом. **Важливо!** При використанні препарату Симбікорт Турбухалер слід використовувати тільки новий інгалятор. **Увага! Відсутність.** За ризиком. Перед призначенням ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Лікарі та фармацевти.** Дітям, якщо виникли не

Обструктивні захворювання легень: реалії клінічної практики

Продовження. Початок на стор. 34.

досліджень, а також даних рапортування в фармаконагляд, що були на тлі використання лікарського засобу.

У таблиці побічних явищ згідно з інструкцією перераховані всі можливі небажані явища. Але також необхідно звертати увагу на текст, де є роз'яснення, що базується на даних клінічних досліджень з безпеки та переносимості лікарського засобу.

Найпоширенішими небажаними реакціями, пов'язаними із застосуванням препарату Симбікорт, є фармакологічно передбачувані побічні ефекти агоністів β_2 -адренорецепторів, такі як тремор та відчуття серцебиття. Вони зазвичай

слабкі та минають через кілька днів лікування.

Про випадки пневмонії повідомлялося у пацієнтів із ХОЗЛ після застосування ІКС. Тим не менш при зваженій оцінці результатів даних, що були отримані у ході проведення 8 об'єднаних клінічних досліджень за участю 4643 пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували будесонід, що входить до складу Симбікорта, і 3643 пацієнтів, рандомізованих для лікування неінгаляційними кортикостероїдами, підвищеного ризику розвитку пневмонії у разі застосування будесоніду виявлено не було.

Ще один важливий розділ стосується допомоги лікарю в роз'ясненні пацієнту важливості комплаєнсу (постійного

прийому терапії). Додатково цей розділ відображає безпеку застосування в особливих групах хворих: пацієнти похилого віку, вплив на мінеральну щільність кісток (важливо для хворих середнього та похилого віку), пацієнти, що не переносять лактозу (мінімальна кількість, що не спричиняє проблем), вагітні та жінки, що годують, а також інші категорії пацієнтів.

Пацієнтам слід нагадати про необхідність продовжувати підтримувальне застосування Симбікорта відповідно до призначення, навіть за відсутності у них симптомів. Слід порадити пацієнту завжди мати при собі інгалятор як рятівний засіб: або Симбікорт (для пацієнтів з БА, які застосовують Симбікорт як підтримувальну терапію та для полегшення симптомів), або інший швидкодіючий бронходилататор (для всіх пацієнтів, які застосовують Симбікорт як лише підтримувальну терапію).

Щодо особливих груп пацієнтів, то особливих вимог до дозування препарату для хворих літнього віку немає. Мають бути враховані можливі ефекти на мінеральну щільність кісток, особливо у пацієнтів, які застосовують високі дози лікарського засобу протягом тривалого часу, що є додатковим фактором ризику остеопорозу. У тривалих дослідженнях інгаляційного будесоніду при середній добовій дозі 400 мкг (відміряна доза) у дітей або 800 мкг (відміряна доза) у дорослих не було помічено значного впливу на мінеральну щільність кісток. Симбікорт Турбухалер містить лактози моногідрат (<1 мг/інгаляцію). Зазвичай така кількість не спричиняє проблем у пацієнтів, які не переносять лактозу.

Дані, одержані під час приблизно 2 тис. вагітностей, не виявили будь-якого підвищення тератогенного ризику,

пов'язаного із застосуванням інгаляційного будесоніду.

У період вагітності Симбікорт слід застосовувати, якщо користь для матері переважає потенційні ризики для плода/дитини. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу будесоніду, що забезпечує належний контроль над БА.

Будесонід проникає у грудне молоко. Однак при прийомі препарату у терапевтичних дозах впливу на немовля не очікується.

Обов'язково необхідно звертати увагу і на протипоказання: зазначено лише надмірна чутливість до будесоніду, формотеролу або лактози (що містить невелику кількість білків молока).

Інструкції препаратів, особливо однакових груп з однаковими діючими сполуками, при різниці доставкового пристрою важливо читати для того, щоб запобігти перекладанню властивостей одного препарату на інший. Стосовно потужної доказової бази, що накопичена роками на препараті Симбікорт Турбухалер, слід пам'ятати, що некоректно переносити дані про ефективність і безпеку, отримані на оригінальному препараті, на будь-яку його копію. Інструкція – це юридичний документ: допомога лікарю та його захист.

Як бачимо, під час симпозиуму компанії «АстраЗенека» було розглянуто дуже велике коло питань. Сподіваємось, що розширення знань про добре знайомі захворювання та лікарські засоби сприятиме покращенню рівня допомоги українським пацієнтам із бронхообструктивними захворюваннями.

Підготувала **Олександра Меркулова**

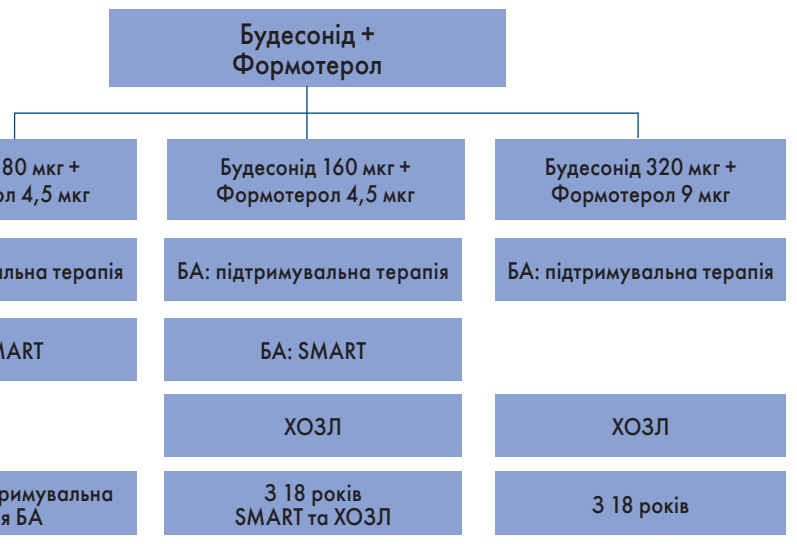


Рис. 2. Симбікорт Турбухалер: показання до застосування

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370
у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539 в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – 49291
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

ЛУКАСТ®

Дихайте глибше!



- ЛУКАСТ покращує довгостроковий контроль астми.*
- ЛУКАСТ - ефективний вибір для лікування алергічного риніту і загострення інтермітуючої бронхіальної астми.*
- ЛУКАСТ добре переноситься та володіє високим профілем безпеки.*

** Ю.І. Феценко, Л.О. Яшина. Результати дослідження застосування модифікаторів лейкотриєнів у хворих на бронхіальну астму//Астма та алергія. - 2011, №4, с. 5-12.*

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лукаст.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Код АТХ R03D C03. Показання: профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, включаючи запобігання денних та нічних симптомів захворювань; лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти; попередження бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням; зняття симптомів сезонного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 15 років призначають 1 таблетку 10 мг на добу. Побічні реакції. Побічні ефекти зазвичай незначні і, як правило, не потребують відміни лікування, при цьому частота побічних ефектів препарату порівнянна з такою для плацебо. Алергічні реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, кропивниця; рідко – еозинофільні інфільтрати печінки; з боку

центральної нервової системи: патологічні сновидіння, галюцинації, сонливість, дратівливість, збудження, агресивна поведінка, втомлюваність, безсоння, парестезія; рідко – судомні напади; з боку травної системи: нудота, блювання, диспепсія, діарея, сухість у роті, підвищення АЛТ і АСТ і, дуже рідко, холестатичний гепатит; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, м'язові судоми; інші: тенденція до посилення кровоточивості, утворення підшкірних крововиливів; прискорення серцебиття; набряки. Передозування. Симптоми: біль в абдомінальній ділянці, сонливість, спрага, головний біль, блювання та гіперактивність. Лікування: симптоматична терапія.

Р.п.: №UA/10555/01/01

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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.

Актуальні проблеми лікування пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень

13 квітня в м. Києві відбулася визначна подія у світі пульмонології – VI Науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень». Цей захід традиційно організувала ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» за безпосередньої участі Асоціації фізичних та пульмонологів України. Хедлайнери конференції зазначають, що хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це питання, якому «тісно» в рамках загальнотерапевтичних конференцій, адже бронхообструктивні захворювання – це невичерпна тема. До того ж цей напрям пульмонології розвивається у край швидко, щороку виходять оновлені європейські рекомендації, на полицях аптек з'являються нові лікарські засоби, публікуються результати клінічних випробувань. На жаль, вирішеною проблему ХОЗЛ наразі назвати не можна. Саме тому щороку конференція, присвячена ХОЗЛ, викликає підвищений інтерес медичної спільноти, збирає десятки чудових фахівців, науковців та практикуючих лікарів. Цей рік не був виключенням: до уваги гостей конференції були представлені наукові доповіді високого рівня, були проведені симпозиуми, цікаві круглі столи і майстер-класи за участю провідних вітчизняних фахівців.

Доповідь завідувача кафедри фізичної та пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Миколи Миколайовича Островського була присвячена місцю фіксованої комбінації індакатерол/глікопирроній у нових рекомендаціях Глобальної стратегії з діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD – GOLD) 2017 року.



Оновлені рекомендації GOLD-2017 характеризуються доволі суттєвими відмінностями порівняно з попередньою редакцією. Практично це означає задокументовану потребу врахування індивідуальних та клінічних особливостей пацієнта – фенотип ХОЗЛ (стать, вік, куріння, зовнішні фактори ризику, наявність гіперінфляції, швидкість падіння об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), супутня патологія, зниження толерантності до фізичних навантажень, надлишок чи дефіцит маси тіла, схильність до загострень, порушення газообміну), а відтак – і персоналізований підбір терапії для виконання завдань лікування ХОЗЛ.

GOLD-2017 пропонує новий більш персоналізований (індивідуальний) принцип оцінки належності до груп «квадратів» ABCD. Відтепер стратифікація пацієнтів за групами ABCD для подальшого вибору фармакотерапії ґрунтується на оцінці симптомів (за допомогою опитувальників CAT або mMRC) та історії загострень і не враховує дані спірометрії. Проте ці дані залишаються важливим аспектом діагностики, прогнозу та рішення щодо інших необхідних терапевтичних підходів. Розглянемо приклад оцінки належності конкретних пацієнтів до однієї з груп «квадратів».

Клінічний приклад оцінки

Розглянемо двох пацієнтів – обидва з ОФВ₁ <30% від належного та оцінкою за CAT – 18 балів. Один без загострень за минулий рік, другий мав 3 загострення минулого року. Згідно із попередньою класифікацією обидвох пацієнтів слід віднести до групи GOLD D. Проте, за новою класифікацією, пацієнт із трьома загостреннями буде віднесений до GOLD ступінь 4, група D. Індивідуальний підхід до фармакотерапії має вирішувати головну проблему – персистуючі загострення. Другого пацієнта, що без загострень, слід віднести до GOLD

ступінь 4, група B (табл.). У такого пацієнта, крім фармакотерапії та реабілітації, хірургічний метод лікування може бути важливим рішенням з урахуванням тяжкості симптомів та спірометричних показників.

Довгоочікуваним нововведенням GOLD-2017 став новий алгоритм фармакологічного лікування з можливістю ескалації або деескалації терапії на зразок бронхіальної астми.

GOLD-2017 також пропонує новий алгоритм терапії для пацієнтів кожної із груп ABCD. Розглянемо їх докладніше.

Група А

Усім пацієнтам групи А мають бути призначені бронходилататори залежно від їхнього впливу на задишку. Це можуть бути як препарати короткої, так і тривалої дії. Значене лікування необхідно продовжувати, якщо спостерігається позитивний вплив на симптоми.

Група В

Як ініціальну терапію слід обрати бронходилататор тривалої дії (БХТД). Немає доказів щодо переваг того чи іншого класу БХТД у зменшенні симптомів у цієї групи пацієнтів. Вибір між класами препаратів залежить від індивідуального сприйняття зменшення симптомів пацієнтом.

Пацієнтам із персистуючою задишкою на монотерапії рекомендований прийом двох бронходилататорів. У пацієнтів із тяжкою задишкою два бронходилататори можна розглядати як початкову терапію. Якщо додавання другого бронходилататора не привело до зменшення симптомів, слід повернутися до монотерапії. У рекомендаціях зазначається, що пацієнти групи В здебільшого мають коморбідність, що додає симптоматики, впливає на прогноз та потребує додаткового обстеження.

Коментар: у значній кількості досліджень (Bateman et al., 2013; Vogelmeier et al., 2013; R. Buhl, C. Gessner, W. Schuermann et al., 2015) продемонстровано явні переваги комбінації індакатерол/глікопирроній в усуненні симптомів та профілактиці загострень ХОЗЛ. Так, індакатерол/глікопирроній більш виражено зменшує задишку порівняно з монотерапією (12-й тиждень) (Bateman et al., 2013). Також комбінація індакатерол/глікопирроній значуще зменшує задишку на 12-му і 26-му тижнях порівняно із сальметеролом/флутиказоном (Vogelmeier et al., 2013). R. Buhl, C. Gessner, W. Schuermann і співавт. (2015) довели, що індакатерол/глікопирроній забезпечує значуще зменшення задишки у більшій кількості пацієнтів порівняно з комбінацією тіотропій + формотерол.

Група С

Пацієнти із персистуючими загостреннями можуть мати переваги від додавання другого бронхолітика або від прийому комбінації β-агоністів тривалої дії (БАТД) / інгаляційних кортикостероїдів (ІКС). Оскільки у деяких пацієнтів ІКС збільшують ризик розвитку пневмоній, то першим вибором є комбінація БАТД/М-холінолітики тривалої дії (МХТД). Стартова терапія має розпочинатися з монотерапії бронходилататором. У двох прямих порівняльних дослідженнях (C. Vogelmeier et al., 2014; M.L. Decramer et al., 2013) МХТД краще профілактикував загострення, аніж БАТД. Отже, у цій групі рекомендовано розпочинати терапію з МХТД.

Група D

Рекомендовано розпочинати терапію із комбінації БАТД/МХТД, оскільки:

- БАТД/МХТД пацієнти у дослідженнях оцінювали як більш ефективне лікування порівняно з монопрепаратами. Якщо для ініціальної терапії вибрано монобронходилататор, то віддають перевагу МХТД;
- БАТД/МХТД ефективніше профілактикують загострення, ніж БАТД/ІКС, а також мають переваги за впливом на інші кінцеві точки в пацієнтів групи D;
- у пацієнтів групи D існує високий ризик розвитку пневмоній під час прийому ІКС.

У деяких пацієнтів як перший вибір можна розглядати ІКС/БАТД. Це стосується хворих з історією або ознаками, що вказують на наявність оверлап-синдрому АСОС. Високий рівень еозинофілів крові також може бути критерієм вибору призначення ІКС, проте це питання наразі перебуває у процесі обговорення.

У пацієнтів із загостреннями, незважаючи на терапію БАТД/МХТД, існують такі альтернативні шляхи.

Ескалація до БАТД/МХТД/ІКС. При цьому порівняння ефективності у профілактиці загострень БАТД/МХТД і БАТД/МХТД/ІКС наразі перебуває у процесі дослідження.

Переключення на БАТД/ІКС. Однак немає доказів, що переключення з БАТД/МХТД на БАТД/ІКС краще запобігатиме загостренню. Якщо терапія БАТД/ІКС не справила позитивного ефекту на симптоми/загострення, можна додати МХТД.

Якщо у пацієнта під час прийому БАТД/МХТД/ІКС загострення спостерігається й далі, слід розглянути:

- додавання рофлуміласту (у пацієнтів з ОФВ₁ <50% від належного та хронічним бронхітом, зокрема, у випадку мінімум однієї госпіталізації у зв'язку із загостренням за минулий рік);
- додавання макролідів (найкраще з існуючих доказових баз має азитроміцин; під час прийняття рішення також слід урахувати можливість розвитку антибіотикорезистентності);
- відміну ІКС (недостатня ефективність, підвищення ризику небажаних явищ (у тому числі пневмонії) та доказова база, що демонструє їх відміну без шкоди, підтримують цю рекомендацію).

Експерти GOLD-2017 як доказову базу використовували декілька нових і вкрай цікавих клінічних досліджень. Розглянемо деякі з них. Автори відомого дослідження LANTERN Zhong і співавт. (2015)

зазначають, що комбінація індакатерол/глікопирроній (Ультібро Бризхайлер) на 31% зменшує ризик загострень порівняно із сальметерол/флутиказоном у пацієнтів GOLD II, GOLD III та історією загострень в анамнезі. Ці автори також довели, що зазначена комбінація значно подовжує час до першого загострення (на 35%) порівняно із сальметерол/флутиказоном.

Дані дослідження SPARK (Wedzicha et al., 2013) дають змогу зробити висновок про те, що комбінація індакатеролу з глікопирронієм зменшує ризик загострень порівняно з тіотропієм. Схожими сучасними порівняльними дослідженнями, що дають докази фіксованої переваги комбінації індакатеролу з глікопирронієм (Ультібро Бризхайлер), є також FLAME (J.A. Wedzicha, D. Banerji, K.R. Chapman et al., 2016), ILLUMINATE (D.A. Mahler et al., 2014), BLAZE (C.F. Vogelmeier et al., 2013).

Отже, Ультібро Бризхайлер – це доведена терапія для пацієнтів із ХОЗЛ різних груп. Згідно із GOLD-2017 Ультібро Бризхайлер є препаратом вибору в таких групах хворих:

- в уперше виявлених пацієнтів GOLD B із вираженими симптомами;
- у пацієнтів GOLD B, які приймають монотерапію БАТД або МХТД і в яких все одно спостерігається виражена задишка;
- у пацієнтів GOLD C із персистуючими загостреннями, незважаючи на прийом МХТД;
- у пацієнтів GOLD D як стартова терапія;
- у пацієнтів, які приймають БАТД/ІКС, з наявністю виражених симптомів і відсутністю показань до інгаляційних кортикостероїдів.

Наступний виступ продовжив тему ефективної терапії ХОЗЛ за допомогою сучасних фіксованих комбінацій. Темою доповіді старшого наукового співробітника ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» (м. Київ) Ярослава Олександровича Дзюблика була «Доведена ефективність Ультібро Бризхайлер у профілактиці загострень ХОЗЛ. Перспективи, відкриті дослідженнями FLAME».



Не викликає сумнівів той факт, що основною рушійною силою прогресування ХОЗЛ є його загострення. Відповідно до міжнародних рекомендацій GOLD загострення ХОЗЛ – це гостра подія, що характеризується погіршенням

респіраторних симптомів, які виходять за межі звичайного ступеня їх вираженості, що призводить до необхідності зміни терапії пацієнта. Наявність в анамнезі загострення ХОЗЛ є найбільш достовірним предиктором подальших загострень, і це зафіксовано в оновлених рекомендаціях GOLD-2017. Проте обмеження повітряного потоку у хворого також пов'язане зі збільшенням ризику загострень, тобто чим гіршою є функція легень, тим частіше треба очікувати загострень. У відомому дослідженні UPLIFT (2012) було показано, що одне загострення ХОЗЛ подвоює швидкість падіння функції легень протягом наступних 1-2 років із 28 мл на рік до 48-59 мл на рік. Загострення ХОЗЛ справляють істотний негативний вплив на якість життя пацієнтів. Окрім того, кількість загострень обов'язково враховують під час визначення клінічної групи пацієнта і, відповідно, під час вибору базисної терапії. Однак існують деякі клінічні проблеми, пов'язані як із визначенням загострення, так і з його реєстрацією. У ході низки досліджень було

Таблиця. GOLD-2017: приклад оцінки належності до груп ABCD

	Пацієнт 1	Пацієнт 2
ОФВ ₁	<30%	<30%
CAT	18 балів	18 балів
Історія загострень за рік	0	3
Група за попередньою класифікацією GOLD	GOLD D	GOLD D
Група за новою класифікацією GOLD-2017	GOLD ступінь 4; група B	GOLD ступінь 4; група D

продемонстровано, що близько 50% епізодів погіршення симптомів, які можуть бути загостреннями, залишаються незадокументованими. Це пов'язано з:

- обмеженим доступом пацієнтів до кваліфікованої медичної допомоги;
- острахом значних витрат;
- самолікуванням;
- недостатніми знаннями лікарів;
- відсутністю або незадовільним станом медичної документації пацієнтів.

Наразі основу базисної терапії хворих на ХОЗЛ становлять протизапальні препарати і бронхолітики. Останні роки фахівці дедалі більше віддають перевагу призначенням БХТД та їх комбінацій, у тому числі у пацієнтів із високим ризиком загострень. З точки зору фармакодинаміки можливі такі механізми запобігання загостренню під час використання БХТД (J.A. Wedzicha et al., 2012):

- механічні (зниження гіперінфляції та опору повітряному потоку, збільшення ємності вдиху), пов'язані з впливом препаратів на тонус бронхів;
- біологічні (зменшення продукції мокротиння, пряма або непряма протизапальна дія, противірусна активність).

З урахуванням різноманітних позитивних властивостей БАТД, з одного боку, і доведеного збільшення частоти інфекційних ускладнень, пов'язаних із використанням ІКС, з іншого, застосування комбінації β-агоніста й МХТД вбачається надзвичайно перспективним. Для вивчення ефективності впливу подвійної бронхолітичної терапії на частоту загострень ХОЗЛ було проведено дослідження FLAME (2016), яке увійшло до програми клінічних досліджень препарату Ультібро Бризхайлер. У 52-тижневому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому багатоцентровому дослідженні оцінювали ефективність двох комбінованих препаратів — індакатерол/глікопирроній у дозі 110/50 мкг 1 раз на добу і сальметерол/флутиказон у дозі 50/500 мкг 2 рази на добу (рис.). В дослідження було залучено 3362 пацієнти із 43 країн. Упродовж 4 тиж хворі отримували інгаляційно тіотропій у дозі 18 мкг 1 раз на добу. Згодом у співвідношенні 1:1 пацієнти були рандомізовані у дві групи для проведення терапії або індакатеролом/глікопирронієм, або сальметеролом/флутиказоном. Реєстрували всі загострення захворювання (погіршення симптомів тривалістю від двох і більше днів за даними електронного щоденника), показники функції дихання, а також оцінювали якість життя згідно із стандартними опитувальниками. У дослідження включали пацієнтів старше 40 років, індекс задишки за шкалою MRC 2 бали і більше, ОФВ₁ 25-60% від належного, співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ 0,7 і менше, в історії не менш як 1 загострення, яке потребувало призначення антибіотика і/або системного кортикостероїда. 75% пацієнтів, що були залучені в дослідження FLAME, належали до групи GOLD D.

Наприкінці 52-го тижня лікування в групі індакатерол/глікопирроній зареєстровано на 11% менше загострень, ніж в групі сальметерол/флутиказон. Частота середньо- і тяжких загострень у пацієнтів, що приймали індакатерол/глікопирроній, була на 17% менше, ніж у групі порівняння. Комбінація індакатерол/глікопирроній виявилася ефективнішою за комбінацію сальметерол/флутиказон на 13% і за зниженням частоти тяжких загострень. Іще одним не менш важливим показником є час до настання першого загострення з моменту включення пацієнта в дослідження. Було встановлено, що індакатерол/глікопирроній подовжує час до першого загострення порівняно із сальметеролом/флутиказоном. При цьому ризик розвитку всіх загострень був нижчим на 16%, а середньо- і тяжких — на 22 і 19% відповідно.

Загалом у дослідженні FLAME було доведено, що:

- індакатерол/глікопирроній зменшує частоту загострень ХОЗЛ порівняно із сальметеролом/флутиказоном;
- індакатерол/глікопирроній подовжує час до настання першого загострення порівняно із сальметеролом/флутиказоном;

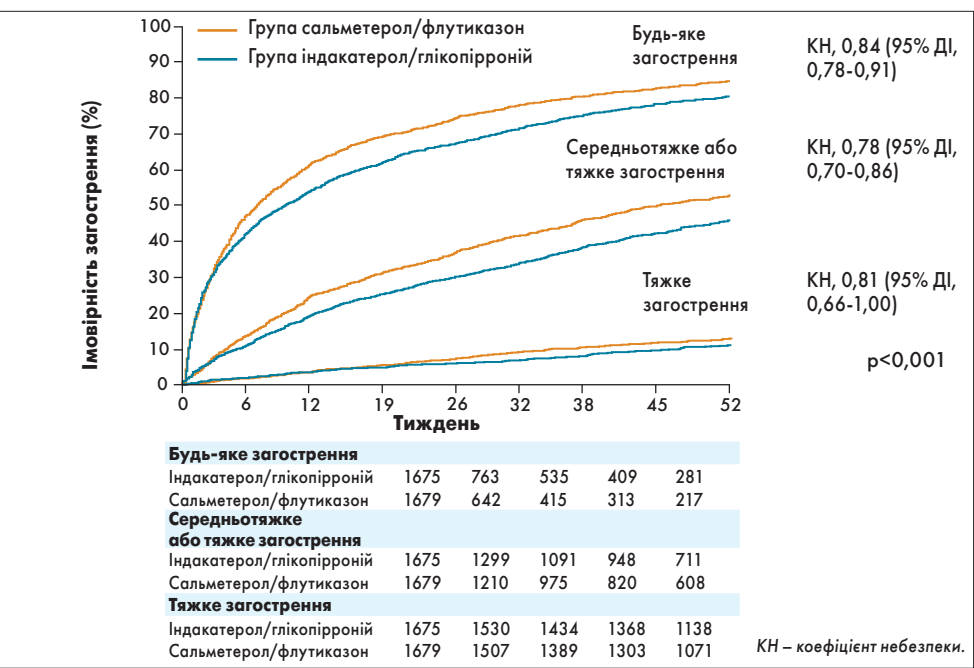


Рис. Час до першого загострення: дослідження FLAME (2016)

- зменшення частоти загострень у групі індакатерол/глікопирроній порівняно з групою сальметерол/флутиказон спостерігалося незалежно від вихідного рівня еозинофілів у крові;

- індакатерол/глікопирроній більш значуще збільшує показник ОФВ₁ порівняно із сальметеролом/флутиказоном;

- обидва препарати мають порівнянний профіль безпеки, проте в групі індакатерол/глікопирроній спостерігалося достовірно менше пневмоній.

Отже, FLAME стало дослідженням, у якому переконливо продемонстровано перевагу Ультібро Бризхайлер у запобіганні загостренню порівняно із сальметеролом/флутиказоном у пацієнтів з ≥1 загостренням за попередній рік.

Результати новітніх досліджень, положення європейських рекомендацій і власний досвід — ось три «кити», які роблять конференції на зразок цієї необхідними в роботі кожного практикуючого лікаря-пульмонолога.

Підготувала **Олександра Меркулова**



1 РАЗ В СУТКИ!

УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР

ОТКРЫВАЕТ НОВУЮ ГЛАВУ В ЛЕЧЕНИИ ХОЗЛ²⁻⁶

УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР, 1 раз в сутки, показан для поддерживающей бронходилатационной терапии у взрослых пациентов с ХОЗЛ для:

- уменьшения симптомов
- снижения частоты обострений¹

УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР
Важное примечание: перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.
Лекарственная форма: порошок для ингаляций, твердые капсулы, содержащие 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликотиррония.
Показания: поддерживающая бронхолитическая терапия для облегчения симптомов и снижения частоты обострений у взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).
Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу, к лактозе или к любому из вспомогательных веществ.
Дозирование: рекомендованная доза — ингаляция содержимого одной капсулы с помощью ингалятора Ультібро Бризхайлер один раз в сутки.
Особые группы пациентов: пациентам пожилого возраста, а так же пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек и печени, коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек или при терминальной стадии, требующей гемодиализа, Ультібро Бризхайлер следует применять только, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Препарат не предназначен для применения у детей.
Предупреждения/меры предосторожности: не следует применять в качестве неотложной терапии. Как и при применении любой другой ингаляционной терапии, может возникнуть парадоксальный бронхоспазм. Следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи, как и другие антихолинергические средства.
Беременность и кормление грудью: данные о применении препарата беременными женщинами отсутствуют. Неизвестно экскретируются ли в грудное молоко индакатерол, гликотирроний или их метаболиты.
Взаимодействия: совместное применение с другими антихолинергическими препаратами не изучено, поэтому не рекомендуется.
Нежелательные явления: очень часто (≥1/10) — инфекции верхних дыхательных путей, часто (≥1/100 до <1/10) — инфекции мочевыводящих путей, обморок, кашель, орофарингеальная боль, включая раздражение гортани, диспепсия, кариес, скелетно-мышечная боль, гипертермия, боль в груди; нечасто (≥1/1000 до <1/100) — глаукома, сердцебиение, носовые кровотечения, обструкция мочевого пузыря и задержка мочи.
Регистрационное свидетельство №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ультібро Бризхайлер, регистрационное свидетельство №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.
2. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:199-2094;
3. Volgelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:51-60;
4. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. [ERS abstract 700090]. Eur Respir J. 2014;43(suppl 58);
5. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, et al. Thorax. 2015;70(4):311-319
6. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Eur Respir J. 2013;42(6):1484-1494;

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.

Представительство компании
«Новартис Фарма Сервисес АГ» в Украине:
Украина, 04073, пр-т. Степана Бандери, 28-А (буква Г);
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

ОДИН РАЗ В СУТКИ
ультібро бризхайлер
индакатерола малаат/глікотиррония бромид
порошок для ингаляций

ID code 728680/ULT/04/17/15000

Стратегии модификации естественного течения бронхиальной астмы у детей

Бронхиальная астма (БА) характеризуется значительной гетерогенностью в этиологии и тяжести клинических проявлений на протяжении всей жизни больного. Несмотря на необходимость дальнейших исследований типов астмы и факторов, влияющих на ее развитие, в разработке стратегий влияния на естественное течение этого заболевания были достигнуты определенные успехи. Настоящий обзор направлен на обсуждение последних данных о факторах, обуславливающих обычное (естественное) течение астмы у детей, анализ методов воздействия и основных достижений, полученных в этом направлении; также рассматриваются перспективные стратегии, основанные на недавно полученных данных, которые в настоящее время находятся на стадии дальнейшего изучения.

Введение

БА является болезнью, связанной с ростом и развитием; большинство случаев заболевания диагностируются в возрасте до 6 лет, а нарушения функций легких могут выявляться и в младенчестве. Однако клиническая диагностика астмы в раннем детском возрасте затруднена, поскольку свистящее дыхание, хрипы и одышка у детей проявляются при многих заболеваниях, включая бронхолит (S.W. Turner et al., 2004; H. Bisgaard et al., 2012; F.M. Ducharme et al., 2014). Почти 50% детей в возрасте до 6 лет могут жаловаться на одышку, а у 40% из них свистящее дыхание проявляется с 3 до 6 лет (F.D. Martinez et al., 1995). Наличие различных типов свистящего дыхания и астмы у детей представляет собой серьезную проблему, усложняющую естественное течение заболевания. Исследователи выделили несколько фенотипов одышки у дошкольников, на основании которых были разработаны индексы для прогнозирования развития астмы у детей школьного возраста (J.A. Castro-Rodriguez et al., 2000; G. Luo et al., 2015). В когортном исследовании Tucson Children's Respiratory Study изучались три группы дошкольников с одышкой и свистящими хрипами: ранние транзиторные хрипы у детей с трех лет с разрешением симптоматики к шести годам; персистирующие хрипы с трех лет, которые сохранялись до шести лет, и позднее появление свистящих хрипов с началом астматических проявлений между тремя и шестью годами. В исследовании было достоверно установлено влияние различных вариантов и длительности свистящего дыхания на развитие разных фенотипов астмы. Также были выявлены основные факторы риска стойкой одышки и хрипов у детей, включая атопию и астму у матери (O.E. Savenije et al., 2011; F.M. Ducharme et al., 2014; R. Howard et al., 2015).

Ранее было установлено, что несмотря на то что свистящие хрипы у детей могут благополучно разрешиться при взрослении, легочная дисфункция зачастую проявляется и позже, на протяжении жизни (A.J. Martin et al., 1980; W.J. Kelly et al., 1988; D.J. Godden et al., 1994).

Результаты недавно опубликованного многолетнего исследования (McGeachie et al., 2016), в котором приняли участие около 700 детей с легкой и средней степени тяжести БА, показали зависимость снижения функции легких от особенностей роста и развития ребенка, а также воздействия определенных факторов риска по мере его взросления. Ежегодная оценка легочной функции пациентов до достижения ими 26 лет продемонстрировала отчетливые различия показателей функции внешнего дыхания (ФВД). На основании данных измерения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) были определены четыре примерно одинаковые по количеству детей группы со следующими фенотипами: нормальное развитие легких; нормальное развитие легких с ранним снижением их функции; замедленное развитие легких без снижения их функции; замедленное развитие легких с ранним снижением их функции. Факторами риска, способствующими развитию структурных и функциональных нарушений дыхательной системы, являлись курение матери, снижение легочной функции при поступлении в школу, недостаточность витамина D, гиперреактивность дыхательных путей, принадлежность к мужскому полу.

Несмотря на то что для дальнейшего определения типов и вариантов течения БА требуется продолжение многолетних исследований, на сегодняшний день достигнуты определенные успехи в стратегиях трансформации естественного течения данного заболевания.

Медицинское сопровождение пациентов раннего детского возраста

Среди методов контроля рецидивирующих свистящих хрипов у детей дошкольного возраста наибольшее количество доказательств эффективности (J.A. Castro-Rodriguez et al., 2009; B.F. Chauhan et al., Cochrane Database Syst. Rev. 2013; Chong J. et al., Cochrane Database Syst. Rev. 2015; Kaiser S.V. et al., 2016) имеется в случае использования ингаляционных кортикостероидов (ИКС) по сравнению с меньшим количеством данных, подтверждающих эффективность ингибиторов лейкотриена (M. Brodli et al., Cochrane Database Syst. Rev. 2015).

Недавнее многоцентровое рандомизированное перекрестное исследование продемонстрировало гетерогенность ответа на лечение БА: 74% из 230 детей в возрасте 12-59 мес, нуждающихся в ежедневном медикаментозном контроле, по-разному реагировали на ежедневную терапию ИКС, прерывистое применение ИКС и лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Из данных методов лечения у детей с дифференцированным ответом на лечение БА наибольшая эффективность была достигнута при ежедневной терапии ИКС (A.M. Fitzpatrick et al., 2016).

Поскольку распространенность свистящего дыхания и заболеваемость астмой среди детей раннего возраста являются достаточно высокими, можно ожидать, что соответствующие вмешательства в этом периоде повлияют на функцию легких и контроль над астмой в дальнейшем.

К сожалению, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не обнаружили, что терапия ИКС у детей дошкольного возраста изменяет естественное течение БА или персистирующего свистящего дыхания (T.W. Guilbert et al., 2006; C.S. Murray et al., 2006; H. Bisgaard et al., 2006), хотя ни в одном из исследований не было изучено долгосрочное использование ежедневной терапии, направленной на контроль симптомов (F.M. Ducharme et al., 2014).

В настоящее время изучается антииммуноглобулиновая терапия Е с омализумабом с целью предотвращения астмы у детей дошкольного возраста с высоким риском развития заболевания.

Предупреждение воздействия сигаретного дыма в эру электронных сигарет

Существует множество доказательств вредного воздействия сигаретного дыма, а также того, что прекращение курения улучшает контроль астмы и функцию легких (P. Tonnesen et al., 2005; R. Chaudhuri et al., 2006; L.J. Akinbami et al., 2013). Электронные сигареты (или е-сигареты) — это системы доставки никотина с питанием от батарей; предполагается, что такой способ доставки уменьшает токсическое и канцерогенное воздействие никотина по сравнению с обычными горючими сигаретами (A. Cooke et al., 2015; C. Dinakar et al., 2016; R. Polosa et al., 2016).

Электронное курение широко распространено в США. Так, в 2014 году 12,6% взрослых американцев когда-либо использовали е-сигарету, а 3,7% пользовались ею постоянно. Большинство взрослых

пользователей являются постоянными или бывшими потребителями обычных сигарет; это свидетельствует о том, что е-сигареты не способствуют широкому распространению курения или возникновению рецидива у лиц, бросивших курить (C.D. Delnevo et al., 2016).

Тем не менее электронное курение также часто практикуется подростками: в 2015 году 44% учащихся 9-12-х классов сообщили, что когда-либо пользовались электронным паровым продуктом, а 5,3% учеников средней школы и 16,0% студентов употребляли е-сигареты (L. Kann et al., 2016; T. Singh et al., 2016). Во Флориде использование е-сигарет среди студентов с астмой встречалось чаще, чем у студентов без астмы (K. Choi et al., 2016).

Несмотря на то что эти цифры могут уменьшиться в связи с введенным в США в 2016 году запретом на продажу е-сигарет лицам младше 18 лет, тем не менее вызывает озабоченность сам факт возможности использования таких сигарет для начала курения среди подростков и молодых людей с астмой. Вместе с тем существуют данные, свидетельствующие об эффективности использования е-сигарет для прекращения курения или снижения его вреда у пациентов с астмой (E. Beard et al., 2016). Проспективное исследование 18 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, перешедших с обычного курения на электронное, в течение двух лет наблюдения выявило существенные улучшения показателей легочной функции, респираторных симптомов, снижение гиперреактивности дыхательных путей (R. Polosa et al., 2016). Несмотря на обнадеживающие результаты исследований, токсичность различных е-сигарет значительно варьирует, а долгосрочные последствия электронного курения все еще остаются неизвестными (N.J. Leigh et al., 2016; R. Putzhammer et al., 2016). До тех пор, пока все эти влияния не уточнены, для пациентов с астмой должны быть рекомендованы и другие безопасные методы прекращения курения.

Предотвращение вредного воздействия загрязненного воздуха в раннем детстве

Воздействие загрязнителей воздуха (особенно таких поллютантов, как двуокись азота, озон и твердые частицы) является основным фактором риска аномального развития и функционирования легких, а также связано с увеличением распространенности БА со снижением контроля над этим заболеванием (W.J. Gauderman et al., 2004; U. Gehring et al., 2013; E. Morales et al., 2015; G. D'Amato et al., 2016). Последние данные свидетельствуют о роли влияния загрязненного воздуха в пренатальном периоде и раннем детском возрасте, обуславливающего нарушения легочной функции в более позднем возрасте. E.S. Schultz и соавт. (2012) продемонстрировали результаты исследования длительного воздействия двуокиси азота и твердых частиц с аэродинамическим диаметром <10 мкм у 2278 лиц, начиная с рождения и до 8 лет жизни. Результаты когортного исследования достоверно показали наличие отрицательной связи между воздействием поллютантов и ОФВ₁ в возрасте до 16 лет, а дальнейшее воздействие, как оказалось, имеет дополнительные негативные последствия.

Исследование H. Sbihi и соавт. (2016), в ходе которого использовались административные базы данных медицинских визитов за 10-летний период в канадской популяционной когорте из более чем 65 тыс. человек, показало, что воздействие двуокиси азота в пренатальный период способствовало развитию стойкой БА, которой страдали пациенты старше 6 лет, в отличие от так называемой «преобладающей астмы», которая имела благополучное разрешение к 6 годам жизни.

Мероприятия, направленные на сокращение загрязнения воздуха, приносят очевидную выгоду. Например, с 1994 по 2011 год в Южной Калифорнии были реализованы стратегии по сокращению масштабов загрязнения. За этот период были выделены

три отдельные большие когорты детей в возрасте от 11 до 15 лет, у которых проводилось ежегодное исследование функции легких. Результаты данного исследования показали, что мероприятия по сокращению загрязнения воздуха и улучшению его качества оказывают положительное влияние на функцию легких у детей как с астмой, так и без нее (W.J. Gauderman et al., 2015). Улучшение показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких было связано со снижением во вдыхаемом воздухе уровня двуокиси азота и твердых частиц с аэродинамическими диаметрами менее 2,5 и 10 мкм. Такая закономерность была выявлена как у детей с астмой, так и без нее; при этом доля детей в возрасте 15 лет с показателями ОФВ₁ <80% от прогнозируемого значения существенно снизилась во всех трех когортах — с 7,9 до 6,3 и 3,6%.

Перспективы использования микробных иммуностимуляторов

Важным фактором патогенеза БА является экологическое микробное сообщество внутри и снаружи тела, которое стало основным видом воздействия организма человека на окружающую среду. Появление новых объективных высокоспецифичных методов идентификации и количественной оценки генетического материала способствует накоплению знаний в области биологии живых организмов (von E. Multus, 2016; C.C. Johnson et al., 2017). Одновременно появилась так называемая «гигиеническая гипотеза», в которой утверждается, что рост распространенности аллергических заболеваний связан со снижением микробного воздействия на человеческий организм (D.P. Strachan, 1989). Эта гипотеза основана на полученных в настоящее время дополнительных объективных данных о том, что риск аллергических заболеваний снижается при воздействии ряда сочетанных экологических факторов, среди которых первое место занимает уровень нагрузки бытовыми аллергенами, обусловленный так называемой «величиной домашнего хозяйства» или уровнем дохода семьи (von E. Multus, 2016; C.C. Johnson et al., 2017).

P. Wu и соавт. (2016) показали, что такое воздействие представляется особенно важным в раннем детском возрасте. В популяционной когорте (n=136098) новорожденных исследовалось влияние некоторых факторов, способных трансформировать микробиом младенцев и ассоциирующихся с повышенным риском развития детской БА. Такими факторами были урогенитальные инфекции у матери, использование ею антибиотиков во время беременности, способ родоразрешения, использование антибиотиков в неонатальный период, наличие дома старших братьев и сестер. Кумулятивное дозозависимое воздействие этих факторов связывают с повышенным риском детской БА, при этом самым сильным предиктором является использование антибиотиков в неонатальном периоде.

Поскольку многие из экологических воздействий, связанных с уменьшением риска аллергии, стали признаваться в качестве детерминант микробиома человека (в том числе проживание на ферме, совместное проживание с собакой, доступ к гигиене и появление на свет через естественные родовые пути), «гигиеническая гипотеза» трансформировалась в «гипотезу микробиоты», согласно которой факторы окружающей среды уменьшают риск развития аллергических заболеваний посредством модификации микробиома организма-хозяина (S.V. Lynch et al., 2016). Данная гипотеза постоянно подтверждается увеличением числа доказательств.

Другие факторы риска БА также могут реализовываться через воздействие на человеческий микробиом. Например, состав микробиома носоглотки у младенцев с острой респираторно-синцитиальной инфекцией сходен с таковым у младенцев, у которых в последующем развивается БА (C. Rosas-Salazar et al., 2016).

Микробиота кишечника различна у лиц с астмой и без нее (M.C. Arrieta et al., 2015; A. Nevia et al., 2016); также выявлены отличия кишечного микробиома у членов сообществ с разной степенью индустриализации и распространенности аллергических заболеваний (von E. Multus, 2016; S.V. Lynch et al., 2016). Установлено, что орофарингеальная колонизация и микробиота кишечника уже в возрасте 1 года ассоциировались с риском последующей атопии и БА (C.M. Teo et al., 2015). Данные, полученные в первую очередь на животных моделях, демонстрируют роль кишечного микробиома в развитии механизмов иммунной толерантности (Y. Belkaid et al., 2014). Также

было показано, что воздействие определенных видов микроорганизмов, ассоциирующихся с защитой человека от аллергии, уменьшает экспериментально индуцированное воспаление дыхательных путей у мышей (M. Peters et al., 2010).

Очевидно, что в скором времени можно будет прогнозировать риск развития БА на основании данных микробиома новорожденных. Так, Fujimura и соавт. (2016) использовали секвенирование 16S рРНК в образцах стула 298 детей в возрасте от 1 до 11 мес, определив, таким образом, три различных композиционных состояния кишечной микробиоты, каждое из которых было связано со значительной мульти-сенсibilизацией с высоким риском развития атопии в возрасте двух лет и клинически диагностированной астмой в 4 года.

Установление связи между ранними микробными воздействиями и риском развития БА привело к попыткам модификации колонизации кишечника для предотвращения этого заболевания. К сожалению, несколько рандомизированных исследований не смогли показать, что использование пробиотиков и пребиотиков в пренатальном периоде и раннем детстве снижают заболеваемость астмой (D.A. Osborn et al., 2007; M.B. Azad et al., 2013; M.R. Simpson et al., 2015). Эффективной альтернативой могут быть бактериальные лизаты, а также иммунорегуляторные клеточные экстракты, которые уменьшают аллергическое воспаление дыхательных путей у мышиных моделей (S. Navarro et al., 2011; R. Fu et al., 2014; S.C. Kearney et al., 2015).

Наиболее изученным бактериальным лизатом является OM-85 BV, который содержит экстракты, полученные из восьми видов бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus species*, *Klebsiella species*, *Neisseria catarrhalis* и *Haemophilus influenza*. В нескольких небольших исследованиях было продемонстрировано, что обработка бактериальным лизатом слизистых оболочек дыхательных путей уменьшает количество рецидивирующих респираторных инфекций у детей и взрослых, и OM-85 BV для этих целей используется в Европе в течение десятилетий (B.E. Del-Rio-Navarro et al., 2006; M. Cazzola et al., 2012; S.C. Kearney et al., 2015). Рандомизированное исследование C.H. Razi и соавт. (2010) показало, что при применении бактериального лизата OM-85 BV у 75 детей в возрасте от 1 до 6 лет с рецидивирующими свистящими хрипами почти в 40% случаев отмечалось достоверное снижение остроты и продолжительности приступов в течение 1 года после начала терапии. Следует отметить, что нерандомизированные клинические данные дополнительно подтверждают потенциальное преимущество использования OM-85 BV при астме, аллергическом рините и рецидивирующих респираторных инфекциях (A.M. Koatz et al., 2016). Эффективность OM-85 BV в профилактике тяжелой обструкции нижних дыхательных путей у новорожденных группы высокого риска в настоящее время изучается в многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (NCT02148796).

Добавление витамина D

Дефицит витамина D распространен во всем мире, и некоторые из его многочисленных физиологических последствий (включая воздействие на развитие легких и иммунную функцию) играют центральную роль в патогенезе астмы (G.R. Zosky et al., 2011; E.H. Mann et al., 2015).

Роль витамина D в течение первого десятилетия жизни недавно была изучена E.M. Hollams и соавт. (2016). Это исследование показало, что длительная недостаточность витамина D в раннем детстве связана с повышенным риском развития астмы и свистящего дыхания в возрасте 10 лет. В группе детей с высоким риском развития БА измерялся уровень 25-гидроксивитамина D во время семи посещений ребенком врача в период от рождения до 10 лет. Несмотря на отсутствие четкой ассоциации между уровнем витамина D и астмой или свистящим дыханием, в подгруппе из 80 человек было установлено, что суммарная длительная недостаточность витамина D, определяемая при всех последующих визитах у отдельно взятого ребенка, положительно ассоциировалась с астмой и свистящим дыханием в возрасте 10 лет.

M. Kusel и соавт. (2012) установили обратную зависимость между уровнями витамина D и ранней аллергической сенсibilизацией, микробной колонизацией носоглотки (*Streptococcus*), а также

младенческими инфекциями нижних дыхательных путей, сопровождающимися лихорадкой, которые являлись факторами риска появления стойкого свистящего дыхания и астмы. Эти данные позволили исследователям сделать предположение о том, что эффекты недостаточности витамина D, способствующие последующему развитию астмы, могут частично модулироваться с помощью аллергической сенсibilизации, бактериальной колонизации респираторного тракта и/или инфекциями в младенчестве. Также эти данные позволяют предположить, что профилактика дефицита витамина D в течение всего периода детства может иметь важное значение для предупреждения развития всех вышеуказанных расстройств. При этом профилактика дефицита витамина D является более легкой для выполнения и, соответственно, предпочтительнее необходимости последующего контроля астмы.

В Кокрановском обзоре плацебо-контролируемых исследований (в том числе 435 детей и 658 взрослых) был сделан вывод о том, что витамин D способствует снижению риска обострения БА и необходимости ее медикаментозной терапии, хотя следует отметить, что в этих исследованиях не была представлена группа лиц с тяжелой формой астмы (A.R. Martineau et al., 2016).

Поскольку многие биохимические процессы, в которых участвует витамин D, начинаются до или вскоре после рождения, наблюдается возрастание интереса исследователей к возможной роли добавок витамина D в дородовой период и в раннем детском возрасте для профилактики астмы (H. Mirzakhani et al., 2015). Обсервационные исследования, зачастую демонстрирующие неоднородные и противоречивые результаты, а также растущий объем данных клинических испытаний свидетельствуют о защитном эффекте добавок витамина D во время беременности и в неонатальном периоде. Профилактическая доза витамина D все еще точно не определена; во время беременности безопасными считаются суточные дозы 2400–4400 МЕ (A.C. Ross et al., 2010; A.A. Litonjua et al., 2016). Однако рекомендации одинаковой дозы для всех пациентов могут оказаться недостаточными, поэтому в будущих исследованиях необходимо определить оптимальный режим дозирования для достижения заданного уровня у разных категорий. Аналогичным образом, доза добавки витамина D или желаемый уровень измеряемого 25-гидроксивитамина D для предупреждения астмы у младенцев и детей раннего возраста также остается неопределенным. Рекомендованная ежедневная норма потребления витамина D у детей составляет 600 МЕ (A.C. Ross et al., 2010). Однако, учитывая высокую распространенность дефицита витамина D во многих странах, в будущем предстоит выяснить, окажется ли более эффективным в предотвращении развития астмы индивидуальное дозирование для достижения тех или иных целевых показателей по сравнению с единой дозой для всех групп пациентов.

Заключение

Различные варианты течения БА и показатели функции легких, которые наблюдаются у пациентов на протяжении всей жизни, все еще полностью не определены. Эта область исследований прогрессирует параллельно с изучением факторов, способствующих развитию астмы, что позволяет более полно оценить их значение для снижения риска заболевания.

В данном обзоре были выделены направления исследований, в том числе поиск лечебных средств, которые можно было бы применять у детей дошкольного возраста для предотвращения появления у них стойкого свистящего дыхания и хрипов, неопределенность пользы е-сигарет для курильщиков с БА, а также возможность микробиологического воздействия на пациентов с целью снижения риска развития астмы. Есть надежда, что эти направления исследований существенно дополнят арсенал эффективных стратегий для трансформации естественного течения БА у детей. Также следует обратить пристальное внимание на уже имеющиеся доказательства того, что снижение загрязнения воздуха и предупреждение дефицита витамина D у детей приводят к значимому улучшению результатов лечения БА.

Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017; 17 (2): 139-145.

Реферативный перевод с англ. Натальи Поздняковой



АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



- **1 РАЗ НА ДОБУ**
- **ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 6 РОКІВ**
- **ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА БРОНХОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ**

БХФЗ  **bcfp**
www.bcfp.com.ua

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

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Монтел, табл. жувальні, 5 мг, Р.П. № UA/12217/01/01 від 11.05.2012; Монтел, табл. 10 мг, Р.П. № UA/12217/02/01 від 11.05.2012.

Склад: 1 таблетка містить монтелукасту 5,0 мг або 10,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03DC03. **Показання.** Додаткове лікування персистуючої бронхіальної астми (БА) легкого та середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів БА за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу. Додатково для Монтел, табл. жувальні, 5 мг: як альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами, що застосовуються у низьких дозах у пацієнтів з персистуючою БА легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів астми, що потребували перорального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів. Додатково для Монтел, табл. 10 мг: симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на БА. Монтел, табл. жувальні, 5 мг застосовується у дітей віком від 6 до 14 років; Монтел, табл. 10 мг – у дорослих та дітей з 15 років. **Протипоказання.** Гіперчутливість до монтелукасту або до ін. компонентів препарату. **Побічні реакції.** Інфекції верхніх дихальних шляхів; тенденція до посилення кровоточивості; реакції гіперчутливості; порушення сну, дратівливість, тривога, гнів, збудження, тремор, депресія, ін.; головний біль, млявість, запаморочення, парестезії/гіпостезії, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу); ангіоневротичні набряки, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема; артралгія, міалгія; астения, відчуття дискомфорту, набряки, пірекія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщягівський ХФЗ» (фасування із форми «in bulk» фірм-виробників Сінтон БВ, Нідерланди/Саніко Н.В., Бельгія). Зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Cottini Marcello, Lombardi Carlo (Италия)

Монтелукаст в терапии бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, в том числе среди детей. По данным исследования Global Burden of Disease Study, в Европе астмой страдают около 30 млн, в мире – более 300 млн человек. О гетерогенной природе астмы известно давно, однако только в последние годы медицинская наука пришла к пониманию, что БА – это не одно заболевание, а совокупность множественных фенотипов, каждый из которых определяется уникальной взаимосвязью между генетическими и внешними факторами.

В соответствии с исследованием Wenzel (2006) классификация фенотипов БА основывается преимущественно на клинических, связанных с теми или иными триггерами или воспалительных характеристиках (эозинофильная астма, астма с поздним началом, резистентная к лечению астма, аллергическая астма и т.д.). Предложенные фенотипы БА можно дополнительно разделить на подтипы в зависимости от определенного функционального или патофизиологического механизма – так называемые эндотипы. Точное определение фенотипа астмы становится все более важным, поскольку распознавание специфического субфенотипа может улучшить понимание патофизиологических механизмов и ответа на лечение, особенно у пациентов, резистентных к имеющейся сегодня терапии.

К сожалению, традиционные противоастматические препараты эффективны не у всех пациентов, имеет место значительная вариабельность ответа на лечение у разных больных. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) в ежедневном режиме в моно- или комбинированной терапии используют миллионы пациентов с БА, однако примерно треть больных не получают пользы от такого лечения. С другой стороны, на сегодня накоплено достаточно доказательств, что некоторые фенотипы астмы являются чувствительными к антагонистам лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), особенно в условиях реальной клинической практики. Представитель класса АЛТР монтелукаст является особенно эффективным при астме, индуцированной физическими нагрузками, а также при астме, ассоциированной с аллергическим ринитом (АР). Другими фенотипами, при которых монтелукаст оказывает выраженный положительный эффект, являются астма у пациентов с ожирением, аспирииндуцированная БА и эпизоды свистящего дыхания, индуцированные вирусной инфекцией. Данный обзор приводит данные современных исследований эффективности монтелукаста в лечении различных фенотипов БА.

Монтелукаст в терапии БА

Современные руководства рекомендуют использование АЛТР в монотерапии у пациентов с персистирующей БА, в качестве альтернативы или в сочетании с ИКС, а также в качестве альтернативы повышению дозы ИКС либо добавлению длительнодействующего β_2 -агониста (ДДБА). В исследовании Price и соавт. (2011), опубликованном в авторитетном издании New England Journal of Medicine, в условиях реальной клинической практики изучали эффективность АЛТР у пациентов в возрасте от 12 до 80 лет с плохо контролируемой БА. Первичной конечной точкой было качество жизни пациентов, оцененное по опроснику MAQoLQ, после 2 мес лечения. В результате было установлено, что АЛТР эквивалентны ИКС на шаге 2 GINA (Глобальной инициативы по борьбе с астмой) и длительнодействующим β_2 -агонистам на шаге 3. В похожем исследовании Chen и соавт. (2014) начало терапии с ИКС или АЛТР у детей с астмой ассоциировалось с одинаковой частотой обострений БА, требующих госпитализации или назначения системных кортикостероидов. Таким образом, в условиях реальной клинической практики АЛТР демонстрируют очень высокую – сравнимую с ИКС – эффективность при БА, тем не менее при определенных фенотипах астмы назначение АЛТР является особенно оправданным.

Монтелукаст в лечении АР и БА

БА и АР часто сопутствуют друг другу. Тесная связь между этими заболеваниями позволяет говорить о том, что и БА, и АР являются системной патологией. У пациентов с АР повышен риск развития БА, а плохо контролируемый АР ассоциируется с ухудшением контроля БА. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что лейкотриены играют важную роль в патогенезе АР. Систематический обзор и метаанализ 11 исследований показали, что АЛТР значительно

лучше плацебо и не уступают антигистаминным препаратам в уменьшении симптомов и улучшении качества жизни пациентов с АР. Nayak и Langdon (2007) провели систематический обзор исследований, в которых монтелукаст применялся в лечении сезонного и круглогодичного АР, в том числе у пациентов с сопутствующей БА. У пациентов с БА монтелукаст значительно улучшал течение обоих заболеваний и позволил уменьшить применение противоастматических препаратов. В исследовании COMPACT сравнивали ответ на комбинированную терапию монтелукастом и будесонидом у пациентов с БА и коморбидным АР или без АР. В подгруппе больных с АР сочетанное применение монтелукаста и будесонида значительно эффективнее уменьшало бронхообструкцию по сравнению с удвоением дозы будесонида.

В 12-недельном открытом исследовании Virchow и соавт. (2010) наблюдали 1681 пациента с легкой и среднетяжелой астмой, неадекватно контролируемой ИКС или ИКС + ДДБА. В качестве дополнительной терапии пациенты получали монтелукаст 10 мг 1 р/сут и проходили обследование через 3, 6, 9 и 12 мес. Результаты показали, что добавление монтелукаста значительно улучшало оценку теста контроля астмы на протяжении 12 мес наблюдения у всех больных, однако у пациентов с АР улучшение было значительным. Результаты этих и других подобных исследований свидетельствуют о том, что назначение монтелукаста пациентам с БА и АР является рациональной терапевтической стратегией, эффективно воздействующей на оба заболевания.

Бронхоконстрикция, индуцированная физической нагрузкой (БИФН)

Согласно руководству GINA ограничение активности вследствие симптомов, вызываемых физической нагрузкой, является ключевым фактором ухудшения контроля БА. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что монтелукаст значительно уменьшает проявления БИФН у взрослых и у детей начиная с 6-летнего возраста, при этом в случае длительного применения препарата к нему не развивается толерантность. Значимая защита от БИФН достигается уже через 2 ч после приема лекарственного средства и сохраняется на протяжении 24 ч. Этот аспект действия препарата особенно актуален для детей, у которых активность на протяжении дня имеет частый и нерегулярный характер.

Stelmach и соавт. (2008) сравнивали эффекты ИКС будесонида; комбинации будесонида и ДДБА формотерола; комбинации будесонида и монтелукаста; монтелукаста в монотерапии и плацебо у детей в возрасте 6–18 лет с БИФН. Результаты показали, что лучшая защита от БИФН достигалась в двух группах, принимавших монтелукаст.

Fogel и соавт. (2010) сравнивали монтелукаст и ингаляционный салметерол, назначаемые дополнительно к ИКС у детей с персистирующей астмой и БИФН. Монтелукаст значительно эффективнее предупреждал снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду после физических нагрузок и ускорял восстановление этого показателя. Аналогичные результаты были получены в исследовании Storms и соавт. (2008).

БА у курильщиков

Распространенность курения среди пациентов с БА примерно такая же, как и в общей популяции. У больных БА активное курение ассоциируется с усугублением симптомов и ухудшением контроля над заболеванием, а также со сниженным ответом на кортикостероиды. Очевидно, по этой причине из большинства исследований ИКС и комбинированных препаратов исключали не только активных курильщиков, но и пациентов с анамнезом курения >10 пачко-лет.

С другой стороны, имеются убедительные доказательства, что курение стимулирует продукцию лейкотриенов, что обуславливает целесообразность применения АЛТР в этой популяции больных БА. В исследовании Lazarus и соавт. (2007) было подтверждено, что курильщики с БА малочувствительны к ИКС, в то же время монтелукаст оказывал выраженный положительный эффект на показатели пикфлоуметрии. В двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем курильщиков с БА, монтелукаст 10 мг 1 р/сут улучшал контроль БА так же эффективно, как и флутиказона пропионат 250 мг 2 р/сут (Price et al., 2013). При этом у пациентов с анамнезом курения более 11 пачко-лет наблюдалась отчетливая тенденция к более высокой эффективности монтелукаста.

Пассивное курение, особенно у детей, также может вызывать стероидрезистентность. В исследовании Rabinovich

и соавт. (2008) с участием детей школьного возраста было установлено, что монтелукаст, назначаемый в дополнение к базисной терапии, был более эффективным у детей, подверженных пассивному курению.

БА и ожирение

У пациентов с БА и ожирением заболевание хуже контролируется традиционной противоастматической терапией, что ассоциируется со снижением качества жизни и повышенными расходами на лечение. Исследования с участием взрослых и детей с БА свидетельствуют о том, что пациенты с ожирением хуже отвечают на ИКС и бронходилататоры. Peters-Golden и соавт. (2006) наблюдали пациентов с БА и ожирением и установили, что этот тип астмы лучше отвечает на лечение монтелукастом.

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ)

АИРЗ – широко распространенный фенотип астмы с началом во взрослом возрасте, который ассоциируется с риносинуситом, назальными полипами и приступами БА после приема аспирина и других неселективных ингибиторов циклооксигеназы. По разным данным, распространенность АИРЗ среди взрослых составляет 10–25%.

В исследовании Dahlen и соавт. (2002) оценивали эффективность монтелукаста у пациентов с плохо контролируемой БА и непереносимостью аспирина, из которых 90% уже получали средние и высокие дозы ИКС. В группе монтелукаста наблюдалось значительное улучшение контроля заболевания по сравнению с группой плацебо. При этом улучшение легочной функции при лечении монтелукастом сопровождалось уменьшением симптомов БА и снижением частоты обострений. Результаты этого исследования и множества подобных работ свидетельствуют о том, что монтелукаст может значительно улучшать контроль астмы и назальных симптомов у пациентов с АИРЗ.

БА у пожилых пациентов

Как известно, у пожилых пациентов вследствие когнитивных нарушений и других факторов часто наблюдаются трудности с соблюдением техники ингаляций, что ассоциируется с ухудшением контроля астмы. Монтелукаст рассматривается как перспективный препарат для лечения данной категории пациентов, поскольку благодаря простому режиму применения он позволяет значительно улучшить комплаенс.

Ye и соавт. (2013) сравнивали эффективность добавления монтелукаста и удвоения дозы ИКС у пожилых пациентов с астмой. После 12 нед лечения контроль заболевания улучшался примерно одинаково в обеих группах, однако в группе монтелукаста наблюдалась значительно более низкая частота обострений, требовавших системного приема кортикостероидов, и более низкая частота фарингита. В исследовании Vozek и соавт. (2012) добавление монтелукаста к терапии ИКС и длительнодействующим β_2 -агонистом позволило почти в 2 раза увеличить количество дней без астмы и уменьшить потребность в скоромощных препаратах.

Безопасность

Общая частота нежелательных явлений (НЯ) для монтелукаста сравнима с таковой плацебо, и назначение препарата в качестве дополнительной терапии не повышает риск НЯ по сравнению с терапией, основанной на ИКС или β_2 -агонистах. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе сравнивали эффективность и безопасность АЛТР и плацебо у подростков и взрослых. Процент пациентов с НЯ был сопоставимым в основной группе и группе сравнения. В 5 исследованиях НЯ не наблюдались вовсе. Кроме того, не было зарегистрировано ни одного случая серьезных НЯ. Авторы пришли к выводу, что частота НЯ и досрочного прекращения лечения вследствие НЯ или усугубления БА была аналогичной для АЛТР и плацебо, что свидетельствует об исключительно благоприятном профиле безопасности и переносимости АЛТР.

Таким образом, монтелукаст, наиболее широко используемый АЛТР, эффективно воздействует на многие биологические и патофизиологические механизмы БА. При назначении в монотерапии или в комбинации с ИКС монтелукаст может уменьшать потребность в скоромощных препаратах, улучшать легочную функцию, уменьшать симптомы и снижать риск обострений у взрослых пациентов и у детей с астмой.

По сравнению с ингаляционными препаратами монтелукаст имеет более простой путь назначения и благодаря этому может представлять более эффективную стратегию улучшения приверженности к лечению астмы. Безусловным преимуществом монтелукаста является благоприятный профиль безопасности: препарат хорошо переносится, частота побочных реакций при его применении сравнима с таковой плацебо.

Marcello C., Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract.* 2016 Aug 12; 2: 11.

Реферативный перевод с англ. Елены Рыженко

Справка 3У

На украинском фармацевтическом рынке монтелукаст представлен препаратом Монтел[®] производства Борщаговского химико-фармацевтического завода (Киев, Украина). Препарат давно знаком практикующим врачам, имеет 2 дозировки (5 и 10 мг), что позволяет использовать его как во взрослой, так и в детской практике. Использование монтелукаста с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату от отечественного производителя с безупречной репутацией позволяет лечить пациентов с аллергическими состояниями не только эффективно и безопасно, но и сделать терапию более доступной.

Химическое оружие и борьба с ним в Первой мировой войне

В следующем 2018 году мы будем отмечать выдающуюся дату – столетие со дня завершения Первой мировой войны. 11 ноября 1918 года в 11 часов на Западном фронте наступили перемены: замолчали пушки и пулеметы, прекратили утюжить колючую проволоку и окопы танки, не были видны в небе самолеты (ставшие распространенным орудием убийства именно в этой войне), а солдаты могли с легким сердцем стянуть с себя ненавистные противогазы. Именно о химическом оружии, методах его использования, борьбе с ним и ужасающих последствиях для человеческого здоровья пойдет речь в этой статье.

Первая мировая война или же, как ее иногда называют, «родоначальница всех бед» в XX веке, действительно носила уникальный характер. Не только потому, что на ней «закончился» XIX век с его «красивыми войнами», в которых генералы еще могли лично наблюдать за сражением, а красиво одетые солдаты шли в бой под бравурные марши оркестров; не только из-за того, что технический прогресс широко шагнул за четыре года мировой бойни – от кавалерии до аэропланов и танков; не только в силу того, что теперь за действия своего правительства отвечала вся нация, участвуя в тотальной борьбе, но и потому, что в этой войне не было безусловных агрессоров или зачинщиков.

Каждая из стран-участниц противоборствующих блоков искренне считала себя стороной, вынужденной ходом событий вступить в войну, в войну, безусловно, оборонительную и справедливую. В войну из-за двух принципов: сербского студента-террориста Гаврила Принципа, устроившего отвратительное убийство наследника австрийского престола, застрелив его вместе с женой в Сараево, и принципа союзной солидарности, понуждавшего страны объявлять друг другу войну в рамках своей внешнеполитической ориентации. Политическое начало Первой мировой войны напоминало эффект разрушения карточного домика: забавное зрелище, если на минуту забыть о том, что в результате этой бойни погибло два десятка миллионов человек, половина из которых – солдаты.

Хотя большинство (три четверти) военных были обусловлены работой артиллерии, Первая мировая война «подарила миру» и первую химическую войну в промышленных объемах. Строго говоря, нельзя сказать, чтобы до 1914 года история не знала случаев попыток «химического оружия» – в конце концов, к нему можно отнести и выкуривание врагов при помощи дыма, а этот прием древний, как сама война. Задолго до начала Первой мировой войны были сделаны все необходимые для начала «химической гонки вооружений» изобретения и открытия. К 1914 году ученым удалось обнаружить или синтезировать хлор (1774), синильную кислоту (1782), фосген (1811), иприт (1822, 1859), дифосген (1847), хлорпикрин (1848) и т.п.

Из новой истории сразу вспоминается предложение английского моряка времен Восточной войны (1853–1856) и осады Севастополя (1854–1855) подвести начиненные взрывчаткой и синильной кислотой брандеры к осажденному городу и взорвать их, заставив защитников покинуть свои укрепления. Тогда британское правительство отказалось от этой идеи, не в последнюю очередь потому, что применение такого рода оружия было бы сродни открытию «ящика Пандоры» и неизбежно

повлекло бы за собой ответные действия схожего характера. Половиною века спустя нравы стали другими.

Первое применение

Широко распространенный миф о том, что первыми в войне газ применили немцы, не отвечает действительности. На самом деле его применили французы, причем таким образом, что враг этого даже не заметил. Не будем наводить тень на плетень – речь шла о применении слезоточивого газа (этилбромацетата и хлорацетона), использовавшегося ранее французской полицией для разгона демонстраций, равно как и сейчас. Немцы, в свою очередь, ответили снарядами с газовой начинкой (с двойной солью дианзида), но концентрация (и поражающие способности) были все еще «не на высоте». Попытка же применить слезоточивый газ в снарядах на Восточном фронте зимой 1915 года и вовсе провалилась: из-за низких температур газ «замерз», не оказав никакого эффекта. Русские его попросту не заметили, как и немцы ранее.

Настоящая химическая война началась с весны 1915 года. Германцы, как и все воюющие нации, столкнулись со «снарядным голодом», вызванным чудовищным несоответствием довоенных представлений о необходимом для войны числе снарядов и действительными потребностями в них. К этому времени применение французами слезоточивого газа на Западном фронте стало «секретом Полишинеля», поэтому идея директора Физико-химического института им. Кайзера Вильгельма Фрица Габера о применении нового химического оружия (паров хлора) прямо из баллонов (что позволяло сэкономить на снарядах) пришлась военным по вкусу. Моральные же (и юридические) препоны были отброшены на вышеупомянутом

основании: французы-де уже применили газы, а Германия находится в кольце врагов и вынуждена защищаться. Маховик был запущен – началась подготовка к первому применению летального химического оружия, вошедшая в историю как операция «Дезинфекция».

В конце апреля 1915 года немцы распылили в сторону союзных позиций у бельгийского города Ипр около 180 тонн хлора. В течение ночи, предшествующей атаке, немцы разместили 150 газобаллонных батарей. Утром в сторону англо-французских окопов устремилось ядовитое желтовато-зеленое облако.

Что такое хлор в качестве отравляющего вещества? В два с половиной раза тяжелее воздуха, удушающего воздействия, способный «затекать» в окопы и блиндажи. Один килограмм жидкого хлора образует 300 литров газа. Человек, попавший в «смертельное облако», погибал в течение нескольких минут. Германским военным химикам впервые удалось осуществить два основных условия, необходимых для успеха химического нападения: принцип массового применения и принцип максимальной концентрации газового облака.

Первыми под удар попали французские колоннальные войска из Африки, вторыми – канадцы Британской империи. Они бежали, 15 тыс. человек пострадали от хлора, треть из них погибли. Немцы, не ожидавшие от нового оружия особенных чудес, оказались не готовыми к использованию своего успеха: их пехота, шедшая за облаком газа, была снабжена примитивными защитными устройствами. Речь идет о подушечке из ваты, пропитанной раствором гипосульфита натрия. Кто-то из канадских солдат, уцелевших после боя, показал, что видел немцев «с мешками на головах». Это стало ключом к созданию первого союзного «противогаза», точнее его прототипа – у британцев появился



Рис. 1. Тотальная война требовала усилий не только от людей, но и от животных



Рис. 2. Влажная германская маска 1915 года (август-сентябрь). Закрывала рот и нос солдата, имела металлический носовой зажим и специальную ленту, которую солдат обматывал вокруг шеи для более плотной фиксации маски. В комплект входили очки и стеклянная бутылочка с раствором гипосульфита (1) с надписью: «Защитный солевой раствор для смачивания респиратора»; 2 – респиратор для собаки; пропитка включала углекислый калий (поташ) и гексамин (уротропин); 3 – германский конский противогаз; сделан из тех материалов и имеет ту же пропитку, что и респиратор для собак; 4 – ящики для голубей; в них вкручивались респираторные патроны, применявшиеся на фронте – образца 1/11 или образца 11-С-11; 5 – маска для раненных в голову; на фронт поступила в 1918 году.



Рис. 3. Средства защиты от газа: 1 – противогаз Зелинского-Кумманта. Маска изготовлялась оранжевого цвета. Имелись две основные разновидности такого противогаза, отличающиеся формой и емкостью: петроградский тип с прямоугольным поперечным сечением (показан на рисунке; вес угля 160 г), который изготовлялся Военно-промышленным комитетом; и московский с овальным сечением коробки (вес угля 250 и 200 г) производства Всероссийского Земского союза. Клапанов не было, вдыхаемый и выдыхаемый воздух проходил через коробку. Противогаз имел много недостатков, однако хорошо защищал от смеси из 0,2% хлора с 0,1% фосгена в среднем в течение 2–3 ч и, таким образом, вполне удовлетворял требованиям, которые предъявлялись к респираторам в 1915–1916 гг., когда немцы применяли почти исключительно газобаллонные, а не артиллерийские атаки. Сопротивление дыханию – не более 4 мм водного столба; 2 – французский коробчатый респиратор системы профессора Тиссо; 3 – британский конский противогаз; 4 – французский противогаз для собак; представлял собой модификацию маски М2; 5 – французский респиратор А.Р.С.

«шлем Гипо» (гипосульфитный), дававший некоторую защиту от хлора. И в этом случае мы можем наблюдать классическую гонку между «снарядом и броней», то есть соревнование между средствами защиты и нападения, начавшееся со времен первых щитов и копий.

Газы и противогазы

Союзники, а именно французы, не задержались с ответом. Им стало применение фосгена, синтезированного группой французских химиков под руководством Виктора Гриньяра. Впервые он был применен посредством 75-миллиметровых снарядов зимой 1916 года в боях под Верденом.

В газообразном состоянии фосген в три с половиной раза тяжелее воздуха. Вследствие низкой температуры кипения он быстро испаряется и после разрыва снаряда за несколько секунд создает облако со смертельной концентрацией газа, задерживающееся у поверхности земли. По ядовитому действию превосходит синильную кислоту. При больших концентрациях газа смерть наступает через несколько часов.

Применение этого оружия означало радикальный перелом в химической войне, начавшийся еще со сражения под Ипром: теперь газы не просто должны были выводить вражеских солдат из строя, а убивать прямо на месте.



Рис. 4. Германские войска пускают газ из баллонов во время газовой атаки

Понимая, что ответный удар тоже не заставит себя ждать, французы усовершенствовали найденные у германцев «противодымные маски», о которых говорилось выше. Для защиты от фосгена дополнительно ввели тампон, смоченный сульфаниловокислым натром, а синильную кислоту должен был задерживать тампон, пропитанный сернокислым никелем.

Вершиной развития французской влажной маски стала закрывающая лицо вместе с глазами маска M2, поступившая в войска в феврале 1916 года. Она состояла из 40 слоев марли, пропитанных химическими поглотителями: одну половину пропитывали смесью, защищающей от фосгена и синильной кислоты (уротропин, сода и сернокислый никель), другую — смесью, защищающей от бромистого бензила и других лакриматоров (касторовое масло, спирт, едкий натр).

Британцы разработали свой вариант «дым-шлема», состоящего из фланелевого мешка с целлюлоидным окошком, полностью охватывающего голову.

В Российской империи ответом на начавшуюся химическую войну стал так называемый противогаз Зелинского-Кумманта, созданный профессором Н.Д. Зелинским и заводским технологом М.И. Куммантом в 1915 году. В качестве неспецифического адсорбента, обладавшего наибольшей



Рис. 5. Немецкий солдат прогоняет собаку-спасателя во время газовой атаки под Санкт-Квинтином

поглощающей способностью, россияне стали использовать активированный березовый или липовый уголь. Любопытно, что профессор Н.Д. Зелинский прежде чем заняться разработкой своего противогаза, изучал методы очистки водки. К сожалению, интриги затянули применение этого противогаза почти на полтора года, что немало увеличило потери российских войск на Восточном фронте.

Тем не менее вплоть до конца войны преимущество в химической войне оставалось за германцами — этому способствовала и прекрасная научно-техническая база, и великолепно развитая химическая промышленность. Именно немцы создали классический противогаз, каким мы привыкли его видеть.

В отличие от союзников, которые в течение 1915-1916 гг. продолжали совершенствовать свои «мешки», немцы пришли к выводу, что фильтр должен представлять собой отдельную часть противогаза, которую можно было бы привинчивать к маске, а при необходимости снимать и заменять другой. Разработчики противогазов из химического отдела Прусского военного министерства совместно с учеными Физико-электрохимического института им. Кайзера Вильгельма Фрица Габера сконструировали фильтр в виде привинчивающейся к маске жестянки, заполненной поглотителем. Осенью 1915 года он поступил в войска.

Кроме того, в ответ на применение французами фосгена немцы стали бомбардировать редуты защитников Вердена снарядами с дифосгеном и хлорпикрином. Отравляющее воздействие дифосгена было аналогично тому, что оказывал фосген, но температура кипения у дифосгена выше, чем у фосгена, а его пары в семь раз тяжелее воздуха, вследствие чего он дольше сохранял свои смертельные качества, делая «обработанную» им местность непригодной для обороны на шесть часов. Смешав дифосген с хлорпикрином, германцы добились того, что солдаты союзников сбрасывали с себя неспособные защитить их влажные маски и попадали под воздействие других элементов химического оружия.

Продолжение статьи читайте в следующем номере.

Подготовил Роман Меркулов



В.К. Гаврисюк, д. мед. н., профессор, О.В. Страфун, к. мед. н., О.В. Шадрина, к. мед. н., И.В. Лискина, д. мед. н., М.Ф. Яцына, А.Ф. Гренчук, ГУ «Национальный институт фтизиотри и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев; О.К. Яковенко, к. мед. н., В.С. Онищук, Волынская областная клиническая больница, г. Луцк

Лимфогенный карциноматоз легких: клинические наблюдения

Продолжение. Начало на стр. 32.

Периферические лимфатические узлы не увеличены. ЧД — 24/мин. Притупление перкуторного тона в подлопаточных областях. Аускультативно над легкими дыхание везикулярное, в базальных отделах резко ослабленное. ЧСС — 108 уд/мин. АД — 122/80 мм рт. ст. При аускультации тоны сердца ясные, шумов нет. Живот при пальпации мягкий, печень не увеличена. Периферических отеков нет.

КТВР от 10.01.2017 (выполнена в Днепропетровской областной больнице): во всех легочных зонах определяется



Рис. 6. КТВР больного П. — аксиальные срезы на уровне верхушки (а) и базальных сегментов (б) правого легкого. ЛКЛ: выраженное равномерное утолщение междольковых перегородок

значительное равномерное утолщение междольковых перегородок (рис. 6); уплотнений легочной паренхимы не определяется; двустороннее увеличение прикорневых лимфатических узлов (до 20 мм по короткой оси) и медиастинальных — в области бифуркации трахеи. КТ-картина соответствует ЛКЛ.

Спирометрия от 31.01.2017: VC — 54,3% должной величины, FVC — 52,5%, FEV₁ — 46,3%, FEV₁/FVC — 73,0% (умеренно выраженные рестриктивные нарушения).

Диффузионная способность легких: DLCO — 38% должной величины (умеренно выраженные нарушения).

Общий анализ крови: лейкоциты — $13,9 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 13 мм/ч, в остальном — без особенностей.

Физикальные признаки двустороннего плеврального выпота были подтверждены при УЗИ. Во время пункции левой плевральной полости было эвакуировано около 700 мл серозной жидкости, при цитоморфологическом исследовании пунктата были обнаружены элементы железистого рака (рис. 7).

Пациент был направлен на консультацию в Национальный институт рака, где дополнительно была проведена КТ органов грудной и брюшной полости с контрастированием: помимо ЛКЛ выявлены множественные метастазы в забрюшинные и брюшные лимфоузлы, а также в кости позвоночника, лопатки, рукоятки и тела грудины, тазовых костей.

Как и в первом случае, первичный источник метастазирования не был идентифицирован.

Пациент был выписан для симптоматического лечения под наблюдение онколога по месту жительства. По информации родственников, больной умер через две недели после выписки.

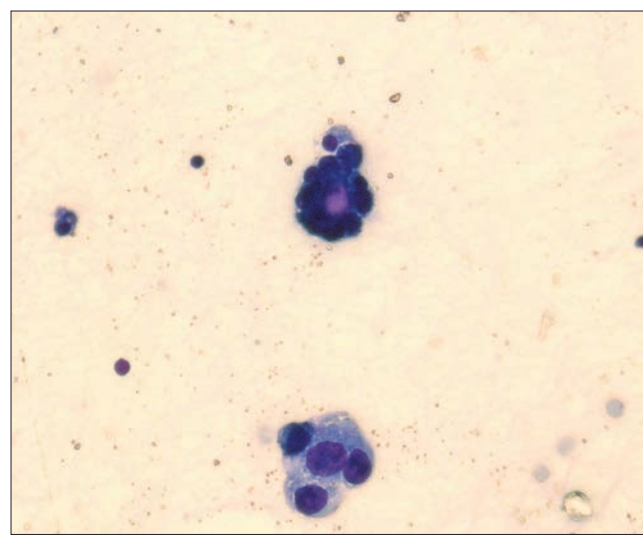


Рис. 7. В цитологическом препарате определяются структуры железистого рака в виде комплексов различной величины из тесно расположенных клеток эпителия, интенсивно воспринимающих краситель. Цитоплазма клеток — темно-сиреневого цвета, неоднородная. Ядра крупные, округлой и овоидной формы. Ядрышки округлые, несколько увеличенные. Окраска по Паппенгейму. Ув. $\times 400$

Литература

1. Bruce D.M. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review / D.M. Bruce, S.D. Heys, O. Eremin // J.R. Coll. Surg. Edinb. — 1996. — Vol. 41. — P. 7-13.
2. Gudatti A.K. Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis due to renal cell carcinoma / A.K. Gudatti, C.P. Marak // Case Rep. Oncol. — 2012. — Vol. 5. — P. 246-252.
3. Witczak A. Pulmonary lymphangitic Carcinomatosis in the course of gastric cancer — Case report / A. Witczak, A. Prystupa, M. O. Zamecka, et al. // Pre-Clin. Clin. Res. — 2014. — Vol. 8. — H. 116-119.
4. Albhaisi S. Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis due to Metastatic Adenocarcinoma of the Lung / S. Albhaisi, N. Luqman // Clin. Med. Rev. Case Rep. — 2016. — Vol. 3. — P. 99.
5. Gotway M.B. High-Resolution CT of the Lung: Patterns of Disease and Differential Diagnoses / M.B. Gotway, G.P. Reddy, W.R. Webb, et al. // Radiol. Clin. N. Am. — 2005. — Vol. 43. — P. 513-542.
6. Johkoh T. CT Findings in Lymphangitic Carcinomatosis in the Lung: Correlation with Histologic Findings and Pulmonary Tests / T. Johkoh, J. Tomiyama, N. Nagareda, et al. // AJR. — 1992. — Vol. 158. — P. 1217-1222.
7. Elicker B. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation / B. Elicker, C.A. Pereira, R. Webb, et al. // J. Bras. Pneumol. — 2008. — Vol. 34. — P. 715-744.



ЛЕФЛОЦИН 750

5 дней

Кратчайший путь к цели

Короткие высокодозовые курсы левофлоксацина официально одобрены FDA

Многочисленными исследованиями доказаны клинические и фармакоэкономические преимущества левофлоксацина перед препаратами других групп в лечении инфекций различной этиологии и локализации

ЛЕФЛОЦИН

Левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов, доступных сегодня



Информация о лекарственном препарате ЛЕФЛОЦИН®. Состав: 1 мл раствора содержит левофлоксацина полугидрата 5 мг. Показания для применения. Лефлоцин® для внутривенного введения назначается при лечении бактериальных воспалительных процессов у взрослых, если они вызваны бактериями, чувствительными к левофлоксацину: воспаление легких, осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, септицемия/бактериемия, интраабдоминальные инфекции. Способ применения и дозы. Лефлоцин® вводят взрослым внутривенно капельно, в зависимости от тяжести хода инфекции и чувствительности возбудителя. Внегоспитальная пневмония 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-14 дней. Инфекции мочевыводящего тракта 250 мг 1 раз/д 7-10 дней. Инфекции кожи и мягких тканей 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-10 дней. Интраабдоминальные инфекции 500 мг 1 раз/д 7-14 дней. Побочное действие. Со стороны желудочно-кишечного тракта/обмен веществ. Часто: тошнота, понос. В некоторых случаях: отсутствие аппетита, рвота, боль в животе, расстройства пищеварения. Редко: кровавые поносы, которые иногда могут быть признаками воспаления кишечника, в том числе псевдомембранозного колита. Очень редко: снижение уровня сахара в крови (гипогликемия), которая имеет, возможно, особое значение для больных сахарным диабетом. Признаками гипогликемии могут быть повышенный аппетит, нервозность, потение, дрожание конечностей. Относительно других хинолонов известно, что они, возможно, способны вызывать приступы порфирии у больных с наличием порфирий. Это может касаться также и Лефлоцина®. Со стороны печени и почек. Часто: повышенные показатели печеночных энзимов (АЛТ, АСТ). В некоторых случаях: повышенные показатели билирубина и креатинина сыворотки крови. Очень редко: печеночные реакции, такие как воспаление печени. Ухудшение функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, например, в результате аллергических реакций (интерстициальный нефрит). Со стороны центральной нервной системы. В единичных случаях: головная боль, головокружение, сонливость, расстройства сна. Редко: неприятные ощущения, например, парестезия в кистях, дрожание, беспокойство, состояния страха, судорожные припадки и помутнение сознания. Очень редко: расстройства зрения и слуха, нарушения вкуса и обоняния, сниженное ощущение прикосновения, а также психотические реакции, такие как галлюцинации и депрессивные изменения настроения. Расстройства процессов движения, также во время ходьбы. Со стороны сердца и кровообращения. Редко: тахикардия, снижение кровяного давления. Очень редко: коллапс, подобный шоку. Действие на мышцы, сухожилия и кости. Редко: поражение сухожилий, в том числе их воспаление, боли в суставах или мышцах. Очень редко: разрыв сухожилий (например, разрыв ахиллового сухожилия). Это побочное действие может проявиться в течение 48 часов от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особое значение для больных тяжелой миастенией. Единичные случаи: поражение мускулатуры (рабдомиолиз). Действие на кровь. В некоторых случаях: повышение количества определенных клеток крови (эозинофилия), уменьшения количества лейкоцитов (лейкопения). Редко: снижение количества определенных лейкоцитов (нейтропения), уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопения), которая может вызвать повышенную склонность к кровоизлияниям или кровотечениям. Очень редко: достаточно значительное уменьшение количества определенных лейкоцитов (агранулоцитоз), которое может привести к тяжелым симптомам болезни (длительная или рецидивирующая лихорадка, фарингит, выраженное болезненное самочувствие). Единичные случаи: снижение количества эритроцитов в результате их разрушения (гемолитическая анемия). Сниженное число всех видов клеток крови (панцитопения). Со стороны кожи и общие реакции повышенной чувствительности. В некоторых случаях: зуд и покраснение кожи. Редко: общие реакции повышенной чувствительности (анафилактические и анафилактоидные) с такими признаками, как крапивница, спазм бронхов и, возможно, тяжелое удушье, а также очень редко - отек кожи и слизистых оболочек (например, кожи лица и слизистой оболочки глотки). Очень редко: внезапное снижение кровяного давления и шок; удлинение QT - интервала, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению. Единичные случаи: тяжелые сыпи на коже и слизистых оболочках с образованием волдырей, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и эксудативная многоформная эритема. Общим реакциям повышенной чувствительности могут иногда предшествовать более легкие реакции со стороны кожи. Такие реакции могут появиться уже после первой дозы и в течение нескольких минут или часов после приема. Другие побочные явления. Часто: боль и покраснение в месте инфузии; воспаление вен (флебит). В некоторых случаях: общая слабость (астения). Очень редко: лихорадка, аллергические реакции со стороны легких (аллергический пневмонит) или небольших кровеносных сосудов (васкулит). Применение каких-либо антибактериальных средств может привести к нарушениям, связанным с их влиянием на нормальную микрофлору человеческого организма. По этой причине может развиться вторичная инфекция, которая будет требовать дополнительного лечения. Противопоказания. Повышенная чувствительность к хинолонам, беременность, период кормления грудью, дети и подростки в возрасте до 18 лет, эпилепсия, жалобы на побочные реакции со стороны сухожилий после предыдущего применения хинолонов, удлинение интервала QT. Условия отпуска. По рецепту. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией для медицинского применения и общими предостережениями. РС МОЗ Украины №УА/8639/01/01 от 15.07.08. Разработка макета: ООО «Бй-Брайт Медиа». Фото: Shutterstock.com

ЮРІЯ·ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Шляхи подолання антибіотикорезистентності при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів

Згідно з даними статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на сьогодні понад чверть мешканців планети гинуть від інфекційних захворювань і станів. Зростаюча антибіотикорезистентність (АБР) може стати серйозною передумовою до того, що цей показник у найближчі десятиліття зростатиме й надалі. Саме тому експерти ВООЗ вживають заходів для боротьби з АБР, які передбачають, зокрема, розроблення Конвенції з раціональної антибіотикотерапії і переконання медичного товариства у тому, що антибіотики – це невідновний ресурс людства. Наразі світова спільнота стикається із ситуацією, коли нові антимікробні препарати з'являються на ринку вкрай рідко, тоді як ефективність широко використовуваних антибіотиків невпинно знижується.

Стійкість до антибіотиків, яка негативно впливає на результат лікування хворих, – актуальна проблема для всіх країн світу, і Україна – не виняток. Очевидно, що найбільше від цього страждають стаціонари, насамперед хірургічні, проте дедалі частіше з проблемою АБР стикаються і терапевти, пульмонологи, сімейні лікарі. Діагнози, які не лякали лікарів 20 чи навіть 30 років тому, починають лякати сьогодні. Наразі актуальною проблемою є боротьба з АБР тих патогенів, що викликають інфекції нижніх дихальних шляхів. Варто зазначити, що вітчизняна медична спільнота з ентузіазмом долучилася до світової боротьби з АБР, про що свідчить регулярне проведення низки заходів, присвячених проблемі АБР, а також обговорення питань раціональної антибіотикотерапії практично на кожній науково-практичній конференції. Не були винятком і традиційні весняні терапевтичні читання, що відбулися 15-16 березня у м. Вінниці.



Цього року однією з найбільш висвітлених протягом конференції тем стало питання тяжкої патології респіраторного тракту. Зрозуміло, що питання раціональної антибіотикотерапії інфекційних захворювань дихальних шляхів посідає одне з головних місць. Так, доповідь старшого наукового співробітника ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського»

Ярослава Олександровича Дзюблика була присвячена способам подолання АБР у лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів тяжкого перебігу.

– Незважаючи на досягнення сучасної медицини, інфекції дихальних шляхів (ІДШ) залишаються найактуальнішою проблемою сьогодення. Тож чим зумовлена така актуальність? По-перше, ІДШ – це найпоширеніша група інфекційних захворювань (Respiratory Infection Disease Burden in Australia, 2007). У структурі причин тимчасової непрацездатності ІДШ посідають одне з перших місць (Respiratory Infection Disease Burden in Australia, 2007). Провідною причиною смертності від інфекційних хвороб також є ІДШ (H.G. Brinbaum et al., 2002). Зрозуміло, що такі характеристики зумовлюють високе соціально-економічне значення ІДШ, адже витрати національних систем охорони здоров'я країн на вирішення цієї проблеми – величезні (P. Ball et al., 2002). Ще однією особливістю ІДШ є те, що саме бактеріальні захворювання респіраторного тракту наразі є найчастішою причиною призначення антибактеріальних засобів (L.F. McCaig et al., 2003). Саме останнє зумовлює високу актуальність проблеми АБР у пульмонологічній практиці.

АБР – проблема не нова, вчені докладно описали десятки механізмів формування стійкості патогенів до АБ. Узагалі АБР – це генетично зумовлений механізм захисту мікроорганізму, який виник еволюційним шляхом під селекційним тиском антибіотиків. Характерною особливістю цієї еволюції є висока швидкість, адже відомі десятки випадків, коли перші дані про появу АБР до нового препарату з'являлися раніше, ніж лікарський засіб був схвалений до використання (табл.).

Практикуючим лікарям слід усвідомити, що АБР – це не просто ситуація, коли антибіотик погано «працює» при лікуванні конкретного пацієнта. АБР – це глобальна проблема, з якою стикається весь світ. Резистентність мікроорганізмів загрожує ефективній профілактиці та лікуванню інфекційних хвороб у планетарному масштабі. АБР є загрозою людству та суспільному здоров'ю, тому сьогодні цією проблемою опікуються уряди всіх цивілізованих країн. Важливо розуміти, що зростання АБР – це прямий шлях в доантибіотичну еру, умови якої зупинять розвиток хірургії та суттєво зменшать тривалість життя людей. Уже сьогодні витрати на лікування хворих із резистентними інфекціями є значно вищими внаслідок більш тривалого лікування, додаткових досліджень, використання більш дорогих препаратів. Основні тренди сьогодення – це зростання частоти випадків АБР при туберкульозі, малярії, ВІЛ, мікозах, бактеріальних інфекціях, викликаних неспецифічною флорою.

В Україні спостерігається доволі високий рівень поширення АБР, що пов'язано з низкою причин, серед яких:

- безрецептурний продаж антибіотиків, у тому числі парентеральних форм випуску;
- самостійне придбання антибіотиків стаціонарними хворими;
- агресивна промоція антибактеріальних препаратів на фармацевтичному ринку країни;
- широке використання генериків сумнівної якості;
- недотримання лікарями клінічних настанов із раціональної антибіотикотерапії;
- застосування антибіотиків при вірусних інфекціях;
- застосування парентеральних форм в амбулаторній практиці;
- занадто короткі/довгі курси антибіотикотерапії;
- відсутність національної мережі контролю АБР;
- неконтрольоване використання антибіотиків у сільському господарстві, ветеринарії.

Якщо говорити про АБР бактеріальних патогенів, то сьогодні у світі спостерігаються такі тенденції:

- *K. pneumoniae* – частота резистентності до карбапенемів у багатьох країнах наразі перевищує 50%;
- *S. pneumoniae* – частота пеніцилінорезистентності в Південній Європі та Азії сягає 50%;
- *E. coli* – частота резистентності до фторхінолонів перевищує 50%, терапія інфекцій сечових шляхів стає вкрай неефективною;
- збільшення частоти резистентності до цефалоспоринов серед *N. gonorrhoeae*;
- поширення резистентності *S. aureus* до препаратів першого ряду. MRSA-інфекції – збільшення летальності на 64%;
- Enterobacteriaceae – виникнення і поширення у деяких регіонах стійкості до препарату «останньої надії» колістину робить ці інфекції невиліковними.

Якщо говорити про ІДШ, то спостерігається тенденція збільшення випадків виявлення грамнегативної флори у хворих на пневмонію. Факторами ризику появи грамнегативних ентеробактерій у пацієнтів із діагностованою негоспітальною пневмонією є коморбідність (найчастіше – супутні кардіоваскулярні (застійна серцева недостатність) та легеневі (бронхоектази, хронічне обструктивне захворювання легень) захворювання, цукровий діабет, ожиріння); попередня антибіотикотерапія протягом останніх 3 міс; перебування у медико-соціальних закладах тривалого утримання; імунодефіцитні стани. Ще одним патогеном ІДШ, що наразі викликає неспокій лікарів-інтерністів, є *Pseudomonas aeruginosa*. Факторами ризику появи цієї бактерії при негоспітальній пневмонії є наявність бронхоектазів, тривала системна терапія глюкокортикоїдами (преднізолон >10 мг/добу), терапія антибіотиками широкого спектра дії більше 7 днів упродовж останнього місяця, кахексія.

Таблиця. Динаміка виникнення повідомлень про стійкість до деяких антибіотиків		
Речовина	Рік схвалення FDA	Рік виникнення АБР
Пеніцилін	1943	1940
Стрептоміцин	1947	1947
Тетрациклін	1952	1956
Гентаміцин	1967	1970
Цефотаксим	1981	1983
Лінезолід	2000	1999
Даптоміцин	2003	2002

Які ж є способи подолання АБР ІДШ? Очевидною є відповідь – використання нових класів препаратів. Проте, як ми знаємо, левова частка антибіотиків, які застосовують сьогодні в клінічній практиці, були створені ще в ХХ столітті. На сьогодні процес створення принципово нових антибіотиків – дуже повільний, отже, немає жодних підстав очікувати нові лікарські засоби протягом найближчих років. Отже, наразі єдиним доступним для практикуючих лікарів шляхом подолання АБР є використання принципів раціональної антибіотикотерапії. Ці принципи загальновідомі, проте ступінь реалізації їх на практиці, на жаль, залишається доволі низьким.

Одним із простих, але дуже дієвих шляхів подолання АБР є використання антибіотиків, які певний час широко не застосовували. Сучасні фармацевтичні компанії «реанімують» такі антибіотики, надаючи їм нові фармакокінетичні властивості. Прикладом таких препаратів є тобраміцин із групи аміноглікозидних антибіотиків. Спектр активності тобраміцину – доволі широкий. Так, препарат високоактивний щодо грамнегативних мікроорганізмів (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.), а також деяких грампозитивних мікроорганізмів – *Staphylococcus* spp. (у тому числі стійких до пеніцилінів, цефалоспоринов), деяких штамів *Streptococcus* spp. Механізм дії тобраміцину полягає у блокуванні 30S субодиниці рибосом і порушенні синтезу білка бактеріальних клітин. Тобраміцин створює високі концентрації у крові, дещо нижчі – в мокротинні, бронхоальвеолярній рідині, молоці. На відміну від гентаміцину тобраміцин є більш активним щодо синьогнійної палички, до того ж має більш сприятливий профіль безпеки, який дав йому змогу посісти друге місце серед найбільш часто застосовуваних аміноглікозидів у США. Показаннями до призначення тобраміцину є інфекції, провідним патогеном яких (фактичним або підозрюваним) є синьогнійна паличка. До таких станів належать муковісцидоз, інфіковані опіки, негоспітальна та госпітальна пневмонія (особливо за наявності в пацієнта факторів ризику, що вказують на грамнегативний характер флори – бронхоектази, низькі показники функції зовнішнього дихання, коморбідність тощо), сепсис тощо. Основною перевагою тобраміцину є відносно невисокі рівні АБР синьогнійної палички (близько 14%), відмічені в низці масштабних досліджень зі всього світу.

В Україні тобраміцин випускає компанія «Юрія-Фарм» під торговою назвою Браксон®. Препарат доступний у вигляді розчину в ампулах по 1 або 2 мл (40 мг/мл). Дозова доза препарату для дорослих та дітей віком від 1 року становить 3 мг/кг. Фармакокінетичний профіль Браксону дає змогу застосовувати препарат 1 раз на добу у вигляді внутрішньовенної інфузії (розведення в 200 мл фізіологічного розчину). Одноразове добове використання Браксону не тільки сприяє підвищенню комплаєнса пацієнта до лікування, а й забезпечує низьку вірогідність виникнення токсичних явищ. Останні фактори є дуже важливими в педіатричній практиці, де також широко використовують Браксон®, адже препарат не має вікових обмежень до використання, на відміну від, наприклад, фторхінолонів. До речі, останні (так звані респіраторні – левофлоксацин) мають досить низький рівень резистентності до основних збудників ІДШ. Нещодавно FDA схвалило до використання високодозові препарати левофлоксацину (750 мг). Фторхінолони є дозозалежними антибіотиками, важливу роль в ефективності яких відіграє швидке створення стало високих концентрацій діючої речовини. Вітчизняним прикладом високодозового ін'єкційного левофлоксацину є препарат Лефлоцин® (розчин 5 мг/мл – 150 мл). Нагадаю, що левофлоксацин – активний щодо основних збудників ІДШ і може бути рекомендований до застосування навіть при госпітальній пневмонії.

Отже, АБР – це серйозна проблема сьогодення. Проте, незважаючи на відсутність на фармацевтичному ринку принципово нових антибіотиків, в арсеналі лікарів-інтерністів усе ще залишається достатня кількість ефективних препаратів, які, однак, необхідно використовувати з урахуванням основних принципів раціональної антибіотикотерапії.

Підготувала **Олена Риженко**

Можливості противірусної терапії в лікуванні гострого вірусного риносинуситу

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) запального характеру досі завдають значних збитків здоров'ю населення і національній економіці країн в усьому світі. Лівову частку випадків розвитку ГРЗ спричиняють вірусні інфекції. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку на респіраторні захворювання вірусного походження страждають близько 30% населення планети [1, 2]. Кожна доросла людина може перенести одне-два ГРЗ на рік, а діти хворіють іще частіше. Величину збитків, яких завдають населенню та економіці держави грип чи інші вірусні інфекції, можна порівняти лише з травматизмом, серцево-судинними захворюваннями та злоякісними новоутвореннями [1-3].

Респіраторні вірусні інфекції: загальні принципи патогенезу

ЛОР-органи, насамперед ніс, приносові синуси, гортаноглотка, мигдалики, є первинною мішенню для більшості ГРЗ. Розглянемо імунopatогенетичні особливості вірусних інфекцій ЛОР-органів.

Загалом патогенез гострих інфекційних захворювань охоплює низку процесів, які в цілому відповідають етапам життєвого циклу збудників (поширенню в організмі, репродукції) та відображають взаємовідносини між патогеном і захисними системами організму хазяїна. Останні представлені компонентами вродженого та придбаного імунітету [3]. У відповідь на проникнення вірусу організм реагує складною системою захисно-приспосувальних реакцій, спрямованих на обмеження його репродукції і в підсумку — на повне відновлення структурно-функціональних порушень, спричинених патогеном [4].

У патогенезі вірусної інфекції ЛОР-органів традиційно виділяють чотири фази захворювання:

1. Фіксація збудника на поверхнях респіраторного тракту людини та його репродукція в епітеліальних клітинах.
2. Проникнення збудника у кров'яне русло (вірусемія) із розвитком токсичних або токсикоалергічних реакцій.
3. Формування запального процесу з типовою локалізацією для конкретного збудника.
4. Результат: одужання, бактеріальне ускладнення або летальний наслідок.

Ці фази, звісно, є умовними, не обов'язково йдуть одна за одною і можуть розвиватися одночасно в різних ділянках респіраторного тракту. Типовими «вхідними воротами» для респіраторних вірусів є слизові оболонки дихальних шляхів, далі запускаються основні етапи репродукції віріонів, їх вихід із клітини з ураженням нових клітин та подальшим поширенням вірусу організмом, а також передача до іншого хазяїна. Під час інфікування через респіраторний тракт насамперед залучаються місцеві фактори захисту, серед яких домінують секреторний імуноглобулін А і фактори макрофагально-моноцитарної системи. Вираженість та особливості клінічних симптомів захворювання зумовлюються ступенем активності імунних реакцій, у процесі яких реалізується ефекторний цитолітичний потенціал до вірус-інфікованих клітин-мішеней. Широкий спектр антивірусної активності мають натуральні кілери (НК-клітини) та інтерферони, які порушують етапи репродукції вірусів, реалізують антипроліферативну та імуномодулюючу дію.

Активнація розвитку імунної відповіді при вірусній інфекції дихальних шляхів пов'язана переважно з активністю Т-хелперів першого (Th1) чи другого (Th2) типів, що різняться за класами інтерферонів, які вони продукують. Клітинна імунна відповідь зумовлена активністю Th1, за рахунок яких відбувається секреція інтерлейкіну (IL)-2 та γ-інтерферону,

унаслідок чого забезпечується активація макрофагів, проліферація цитотоксичних Т-лімфоцитів, що в подальшому сприяє виробленню тривалого імунітету [3, 4].

Важливо зазначити, що всі фактори імунітету між собою пов'язані, тому чим вища активність запального процесу, тим вища інтенсивність цитокіно- та анти-тілоутворення.

Вищенаведені принципи формування імунної відповіді на вірусне вторгнення є загальними для будь-якого ГРЗ. Проте кожна локалізація респіраторного тракту має свої особливості, що зумовлює відмінності перебігу вірусної інфекції. Розглянемо особливості патогенезу вірусних інфекцій ЛОР-органів.

Імунopatогенез гострого вірусного риносинуситу

Щороку близько 15% дорослого населення планети страждають на різні форми риносинуситу, а у дітей вони зустрічаються ще частіше. Риносинусит посідає провідне місце серед усіх ЛОР-захворювань, з якими пацієнти звертаються до оториноларинголога. Найчастіше гострий риносинусит є проявом ГРЗ. Цей процес згідно із сучасною класифікацією дістав назву «гострий вірусний риносинусит». Сьогодні вважається, що під час перебігу будь-якого ГРЗ тією чи іншою мірою залучаються приносові синуси носа [5, 6].

Результати досліджень показують, що гострий вірусний риносинусит у більшості випадків пов'язаний із такими вірусами, як риновіруси, респіраторно-синцитіальні, аденовіруси, коронавіруси. Так, доведено, що саме віруси цих груп мають тропність до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. На поверхні респіраторного тракту щомиті осідають сотні або тисячі патогенів. При інфекційному риносинуситі масове потрапляння й розмноження вірусів на слизовій оболонці призводить до ураження останньої та відшарування верхньої частини епітелію. Тому цей процес пояснює всі прояви нежитю: відчуття печії в носі, витікання слизу з носа, закладеність носа, гугнявість. Рясне витікання виділень із носа — основний захисний механізм під час нежитю [6-8]. При цьому досить чіткою є послідовна зміна стадій запального процесу. Так, вірус, потрапляючи на слизову оболонку носа, проникає у поверхневі клітини, які мають вії, там розпочинається фаза репродукції з активацією альтерації, яка різко порушує структуру клітини. Надалі в слизовій оболонці респіраторного тракту розвивається розгорнута картина запалення, що супроводжується різкою вазодилатацією з підвищенням проникності судинної стінки та вираженою ексудацією. Згодом нарастають явища ацидозу, створюються умови для приєднання вторинної бактеріальної інфекції. При цьому запалення поступово переходить на слизову

оболонку навіколоносових пазух. Під час другого етапу запалення в носі відбувається вивільнення трансудативної рідини, яка багата медіаторами запальних реакцій. Завдяки цьому підвищується проникність капілярів і розвивається набряк слизової оболонки, відбувається різке розширення судин, почервоніння слизової та набряк носових раковин. Спостерігається утруднення носового дихання, велика кількість прозорих слизових виділень, зниження нюху. Початок третьої стадії зумовлений виходом формених елементів крові в місце запалення та відповідає стадії проліферації запальної реакції. Цей етап здебільшого пов'язаний із приєднанням бактеріальної флори, яка зумовлює подальший розвиток захворювання.

Риносинусит майже завжди характеризується застоєм секрету та порушенням повітрообміну в навіколоносових пазухах, коли страждає механізм мукоциліарного кліренсу та подовжується час контакту патогенних бактерій із клітинами слизової оболонки.

У разі запалення слизова оболонка навіколоносових синусів, яка в нормальному стані завтовшки як папірус, здатна збільшуватися в 20-100 разів, формуючи подушкоподібне утворення, яке може заповнювати практично весь простір пазухи. Тому в умовах вираженого набряку пазухи, блокади природного співусть, застою секрету та зниження парціального тиску кисню в пазухах створюються оптимальні умови для розвитку бактеріальної інфекції. Слід зазначити, що при типовому вірусному запаленні одночасно вражається одразу декілька навіколоносових синусів, що зумовлено єдиною поверхнею слизової оболонки, яка вкриває і порожнину носа, і синуси.

У патогенезі запальних захворювань верхніх дихальних шляхів поряд із місцевими та загальними запальними процесами значну роль відіграє сенсибілізація. Реакція запускається під час взаємодії алергену з алергенними антитілами. Взаємодія алергену з імуноглобуліном (Ig) E відбувається на опасистих клітинах сполучної тканини та базофілах. Згодом спостерігається вивільнення біохімічних медіаторів з опасистих клітин та базофілів. Гістамін — найважливіша сполука, яка виходить із медіаторних клітин при алергічній патології носа. Він викликає різноманітну дію. По-перше, чинить пряму дію на клітинні гістамінові рецептори, що є основною причиною набряку та закладеності носа. По-друге, гістамін має непряму рефлекторну дію, що призводить до чхання. По-третє, гістамін підсилює проникнення епітелію та гіперсекрецію. Усі ці фактори разом призводять до вираженого набряку слизової оболонки й блокування співусть синусів носа та слухової труби. Виникають необхідні передвісники для розвитку інфекційного патологічного процесу в ЛОР-органах.



Т.Ю. Запорожець

Сучасні принципи лікування гострого вірусного риносинуситу

Яку ж роль відіграють імунopatогенетичні механізми розвитку гострого вірусного риносинуситу в лікуванні цієї патології на сучасному етапі? Як відомо, в терапії гострого риносинуситу найчастіше використовують місцеві деконгестанти, які викликають вазоконстрикцію судин слизової оболонки порожнини носа, швидко ліквідують закладеність носа та ринорею [9]. Популярні сьогодні топічні назальні кортикостероїдні препарати справляють протизапальну та протинабрякову дію. Механізм їхньої дії пов'язаний із перешкоджанням виділення медіаторів запалення, тобто біохімічних з'єднань, які запускають в організмі запальний процес у відповідь на впровадження чужорідних агентів. Гістамін, лейкотрієни, простагландини, IgE за допомогою назальних кортикостероїдів залишаються заблокованими, крім того, вони гальмують проліферацію клітин, які беруть участь у запальній реакції. Макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли виявляються нездатними взяти участь у запаленні, спричиненому інфекційною мікрофлорою або алергічним агентом [10]. Наразі великого поширення набула іригаційна терапія, в рамках якої отоларингологи призначають готові розчини морської води або амбулаторні процедури з промивання порожнини носа. «Улюбленими» сучасних вітчизняних ЛОРів є фітопрепарати, які завдяки різноманітним компонентам за обіцяркою виробників реалізують протизапальну дію, сприяють інтенсивній секреції і виведенню мокротиння, зміцнюють захисні властивості організму, підвищують його опірність. Широкого використання набули ферментативні препарати, основним механізмом дії котрих є розрідження серету й завдяки активації мукоциліарного кліренсу виведення його з порожнини носа. Деякі отоларингологи, на жаль, до сьогодні не вважають за потрібне диференціювати вірусний та бактеріальний процеси в назальних синусах, що призводить до хибного призначення антибіотиків. Загалом існує безліч методів лікування гострих риносинуситів, а лікарських засобів — іще більше. Проте слід нагадати, що згідно з адаптованою вітчизняною клінічною настановою антибіотики, антигістамінні засоби, назальні деконгестанти не можуть бути рекомендовані в терапії гострих вірусних риносинуситів.

Спільним питанням залишається призначення протівірусних засобів під час лікування гострих риносинуситів. Існує думка, що протівірусні препарати можуть бути показані лише при ГРЗ, проте не при гострому риносинуситі. Але, як уже зазначалося, ГРЗ і гострий вірусний риносинусит — це, по суті, різні назви однієї патології. Отже, протівірусна терапія, що показана при ГРЗ, може бути рекомендована і в лікуванні гострого вірусного риносинуситу. **Універсальним протівірусним препаратом, що може бути показаний у будь-які терміни терапії гострого вірусного процесу, є Ергоферон.**

Ергоферон — трикомпонентний препарат, до складу якого входять антитіла в надмалих дозах до γ -інтерферону людини афінно очищені, антитіла до гістаміну афінно очищені, антитіла до Т-хелперів CD4 афінно очищені. Сумісне застосування компонентів, що входять до складу комплексного препарату, супроводжується посиленням їх протівірусної активності.

Завдяки своїм компонентам препарат справляє такі ефекти [11, 12]:

- антитіла до γ -інтерферону людини підвищують експресію регуляторного інтерферону- γ , інтерферонів α/β , а також IL-2, IL-4, IL-10 тощо, що відновлює цитокіновий статус, підвищує протівірусну опірність, стимулює інтерферон-залежні біологічні процеси, активацію NK-клітин та регулює синтез імуноглобулінів, забезпечуючи активацію всієї ланки неспецифічної імунної відповіді. Таким чином, Ергоферон має широкий спектр протівірусної активності;

- антитіла до Т-хелперів CD4 регулюють функціональну активність CD4-рецептора, що приводить до підвищення функціональної активності CD4-лімфоцитів, нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імункомпетентних клітин, що безпосередньо активує фактори специфічної імунної відповіді;

- антитіла до гістаміну модифікують гістамін-залежну активацію периферичних і центральних H_1 -рецепторів, сприяючи зниженню тону м'язу гладкої мускулатури бронхів, зменшенню проникності капілярів, що приводить до зменшення вираженості ринореї, набряку слизової оболонки, кашлю, чхання, а також зменшення вираженості супутніх до інфекційного процесу алергічних реакцій завдяки пригніченню вивільнення гістаміну з тучних клітин та базофілів, продукції лейкотрієнів, синтезу молекул адгезії, зниженню хемотаксису еозинофілів та агрегації тромбоцитів у реакціях на контакт з алергеном, що загалом зумовлює пом'якшення та зменшення симптомів захворювання, у тому числі того, що протікає з явищами сенсibilізації.

Сьогодні препарати з імуноотропною дією в лікуванні синуситів використовують не надто часто. Але, з огляду на патогенез вірусної інфекції, доцільно ввести у схему лікування захворювання препарати саме з імуноактивною дією. Так, за нашими спостереженнями, застосування Ергоферону у перші дні розвитку гострого вірусного риносинуситу за схемою (перші 2 год препарат приймають кожні півгодини по 1 таблетці, потім іще тричі по таблетці через рівні проміжки часу (загалом 8 таблеток в першу добу); з другої доби — по 1 таблетці тричі на день до зникнення симптомів) сприяє більш швидкому одужанню та суттєвому зменшенню випадків розвитку поствірусного та бактеріального риносинуситів унаслідок гострого вірусного процесу. Надзвичайно важливо, що Ергоферон можна використовувати із 6-місячного віку, що підтверджує безпеку препарату. Ще одним важливим плюсом Ергоферону

є відсутність лікарських взаємодій. Навіть на тлі нинішньої критики гомеопатичних та імуноотропних препаратів Ергоферон дуже добре зарекомендував себе на практиці, зібравши вагомий доказову базу — рівень доказів 1A. Ефективність та безпека Ергоферону доведена у великій кількості клінічних досліджень за різних патологій, як вірусних, так і ускладнених бактеріальною інфекцією. Відтак ми вважаємо внесення **Ергоферону як препарату з комплексною дією (протівірусною, протизапальною та антигістамінною)** у схему лікування гострого вірусного риносинуситу абсолютно доцільним. Застосування Ергоферону дає змогу реалізувати протівірусний механізм широкого спектра без розвитку резистентності, відновити імунний баланс, запобігти розвитку вторинних бактеріальних ускладнень, забезпечити більш швидке та повноцінне клінічне одужання.

Література

1. Гуров А.В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? // РМЖ. — 2009. — № 19. — С. 1254.
2. Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Е.П. Иммунологические аспекты острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Практическая медицина. — 2012. — № 6 (12). — С. 68-76.
3. Keynan Y., Card C.M., Mc Laren P.J. [et al.]. The role of regulatory T-cells in chronic and acute viral infections // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46. — № 7. — P. 1046-1052.
4. Khitrov A.N., Shogenov Z.S., Tretyak E.B. [et al.]. Postinfections immunodeficiency and autoimmunity: pathogenic and clinical values and implications // Expert Review of Clinical Immunology. — 2007. — Vol. 3. — № 3. — P. 323-331.
5. Свистушкин В.М., Шевчик Е.А. Острый риносинусит — современный взгляд на проблему // РМЖ. — 2014. — № 9. — С. 643-646.
6. Лопатин А.С., Варьянская А.В. Острый и хронический риносинусит: принципы терапии // Медицинский совет. — 2014. — № 3. — С. 24-26.
7. Лопатин А.С., Свистушкин А.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: Клинические рекомендации. — М., 2009. — 25 с.
8. Попович В.І. Гострий риносинусит: етіопатогенез, діагностика, лікування та профілактика // Український медичний часопис. — 2016. — № 2 (112).
9. Міністерство охорони здоров'я України (2016). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 85 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха» (http://www.dec.gov.ua/mtd/_rynosyn.html).
10. Thomas M., Yawn B.P., Price D. et al.; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group (2008) EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 — a summary. Prim. Care Respir. J., 17 (2): 79-89.
11. Гаврюченко Д.В. Новый противовирусный препарат ЭРГОФЕРОН в лечении респираторных инфекций // Поликлиника. — 2011. — № 5. — С. 5-10.
12. Рылова Н.В. Лечение острых респираторных вирусных инфекций: современные тенденции // Практическая медицина. — 2015. — № 2 (87). — С. 87-94.

ЕРГОФЕРОН КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



**Посилена
протівірусна дія**



**Потрійний механізм дії: протівірусний,
протизапальний та антигістамінний**



**Широкий спектр
протівірусної активності¹**

Застосовують дорослим
та дітям віком від 6 місяців



Береться без рецепта

ergoferon.com.ua

¹ V. Rafalsky, Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial, International Journal of Infectious Diseases 51 (2016) 47–55

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Можливості застосування β_2 -агоністів тривалої дії в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Захворювання, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом (БОС), – найактуальніша проблема сучасної медицини, адже захворюваність на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальну астму (БА) щороку зростає як в Україні, так і в усьому світі. Незважаючи на динамічність процесів створення та апробації нових лікарських засобів для боротьби з БОС, на центральній арені наразі залишаються добре знайомі та докладно вивчені препарати класу β_2 -агоністів тривалої дії (ТДБА). Особливості застосування та можливості терапії ТДБА були однією з ключових тем науково-практичної конференції Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. академіка Ф.Г. Яновського НАМН України «Актуальні проблеми лікування пацієнтів із ХОЗЛ», яка відбулася 13 квітня в м. Києві.



Зокрема, одним із ключових виступів на тему оцінки досвіду країн Європейського Союзу (ЄС) щодо менеджменту ХОЗЛ і використання ТДБА стала доповідь завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Миколи Миколайовича Островського.

Насамперед слід зазначити, що ТДБА, згідно з оновленими рекомендаціями GOLD-2017, при ХОЗЛ набули неабиякої ваги, особливо в лікуванні фенотипів захворювання з високою частотою загострень. Це прямо пов'язано з особливостями патогенезу ХОЗЛ. На відміну від БА, в основі якої лежить еозинофільне запалення, ХОЗЛ характеризується запальним процесом у бронхах переважно нейтрофільного характеру. Широко поширені інгаляційні кортикостероїди (ІКС) мають більш виражений вплив саме на прояви еозинофільного запалення, тому наразі золотим стандартом лікування БОС при ХОЗЛ залишаються саме ТДБА. Рекомендації з лікування БА, насамперед GINA-2017, фокусують увагу, що при астмі ТДБА слід застосовувати тільки у складі комбінованої терапії. Під час лікування ХОЗЛ ТДБА можна призначати як у складі комбінованих засобів, так і у вигляді монотерапії.

Наразі ТДБА вважаються добре вивченим класом препаратів, зі зрозумілим та очікуваним механізмом дії, її тривалістю, докладно відпрацьованими схемами лікування. Майже в усіх країнах ЄС проведено масштабні дослідження ефективності й безпеки застосування ТДБА, відтак наукові медичні бази даних видають тисячі результатів пошуку доказової бази. Нещодавно С. Michael Roberts, Jose Luis Lopez Campos опублікували цікаві результати комплексного аудиту менеджменту ХОЗЛ у країнах Європи. В груповий метааналіз увійшли результати 16 країн, 422 лікувально-профілактичних установ, понад 17 тис. клінічних випадків. Перший метааналіз було присвячено дослідженню поширення використання ТДБА при ХОЗЛ у різних країнах Європи. Найнижчий рівень їх застосування

наразі спостерігається в Румунії (0,6% від усіх призначених засобів для лікування ХОЗЛ), Великій Британії (2,9-7,1% – залежно від регіону), Хорватії (5,4%), Іспанії (5,9%), Австрії (14,3%). Найбільшого поширення ТДБА набули в Польщі (45,9%). Другий метааналіз був присвячений вивченню поширеності використання в Європі антагоністів мускаринових рецепторів. Тут лідерами стали Австрія (72,7%), Бельгія (64,3%) і Велика Британія (56,5%). Польщу можна назвати своєрідним аутсайдером, адже відсоток застосування цих препаратів тут не перевищує 28,7%. Також цікавий дисонанс призначень спостерігаємо в метааналізі, в ході якого досліджували поширеність призначень фіксованих комбінацій ІКС і ТДБА. У підсумку лідерами виявилися Велика Британія (80,3% призначень), Хорватія (78,9%) та Австрія (66,3%). Польща знову «відстала» з результатом 15%. У ході четвертого метааналізу досліджували поширеність застосування монотерапевтичних засобів ІКС. Лідерами стали Мальта (54,5%) і Польща (37,6%). Зрозуміло, що такий розмах результатів є трохи дивним, адже всі з перелічених країн використовують відносно уніфіковані рекомендації. Утім, настанови, безумовно, передбачають певну свободу вибору, яку лікарі різних країн використовують по-своєму. Дуже цікаво було дізнатися про національні особливості лікування ХОЗЛ, але оцінити наслідки цих особливостей, крім того, ще й неабияк важливо. Першим критерієм ефективності лікування ХОЗЛ автори дослідження обрали відсоток повторних госпіталізацій серед осіб, що отримують лікування. Найнижчий відсоток госпіталізованих у цей термін спостерігається з-поміж мешканців Польщі (22,5%), лікарі якої, як зазначалося вище, віддають перевагу використанню ТДБА чи роздільній комбінації ТДБА й ІКС. Найбільший відсоток госпіталізованих повторно у термін 90 днів спостерігається у Великій Британії (46,9%) та Австрії (39,7%). Крім того, автори метааналізу оцінили рівні смертності пацієнтів від ХОЗЛ як у лікарнях, так і впродовж 90 днів після виписки хворих. Відповідні показники для Польщі становлять 3,5 і 4,8% (для порівняння: у Великій Британії – 5,5 і 11,3%, Австрії – 4,1 і 6,1%). Отже, на підставі результатів групового метааналізу автори дійшли висновку, що використання ТДБА у вигляді монотерапії чи в роздільній комбінації з ІКС не тільки не погіршує

результатів лікування порівняно з призначенням фіксованих комбінацій, а й забезпечує нижчий відсоток повторних госпіталізацій і менший рівень лікарняної та амбулаторної смертності.

Основними доступними в Україні препаратами ТДБА є формотерол (24 мкг) і сальметерол (100 мкг). Формотерол – високоселективний препарат з унікальними властивостями. Як і сальметерол він є представником класу ТДБА і поєднує переваги і пролонгованих (тривалість бронхорозширювального ефекту до 12 год), і короткодійних (швидкий початок дії) бронходилататорів. Отже, бронхорозширювальний ефект формотеролу розвивається так само швидко, як і у сальбутамолу (β_2 -агоніста швидкої дії), а за тривалістю й силою не поступається такому в сальметеролу. Такі особливості формотеролу зумовлені його унікальним механізмом дії, який полягає у стимуляції β_2 -адренорецепторів, які містяться у гладкій мускулатурі бронхів, шляхом активації внутрішньоклітинної аденілатциклази. Остання утворює комплекс із G-протеїном, під впливом якого зростає утворення циклічного АМФ і стимуляція протеїнкінази типу А, що приводить до розслаблення гладкої мускулатури внутрішніх органів. Внутрішньоклітинний механізм дії формотеролу відрізняється від механізму дії як сальбутамолу, так і сальметеролу. Формотерол має незначну ліпофільність, тому після проникнення у клітини дихальних шляхів препарат швидко дифундує у плазматичну мембрану, в якій створюється своєрідне депо препарату. «Депонований» формотерол потрапляє у міжклітинний простір, одночасно зв'язуючись із адренорецепторами гладких м'язів та ліпідами, що забезпечує як швидкий початок дії препарату, так і тривалий лікувальний ефект. Іще однією особливістю препарату є ступінь спорідненості з рецепторами. Так, формотерол на відміну від сальметеролу є повним агоністом β_2 -адренорецепторів. Формотерол покриває відносно менше рецепторів, але стимулює їх повністю. Повторне застосування приводить до більшого покриття і підсилення терапевтичної активності при стабільно високому рівні безпеки. На відміну від формотеролу сальметерол – частковий агоніст β_2 -адренорецепторів. Він покриває більше рецепторів, але стимулює їх частково. Повторне застосування не приводить до більшого покриття (адже всі рецептори

вже покриті), проте провокує ризик побічних ефектів за рахунок втрати селективності (Н.П. Княжеская, М.О. Потапова, 2007). Згідно з результатами дослідження R.D. Gremiale (2002) формотерол здійснює більш швидкий і тривалий приріст об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), ніж сальметерол чи сальбутамол (рис. 1). Згідно з даними М. Palmqvist і співавторів (1999) формотерол викликає дозозалежний бронхопротективний ефект порівняно із сальметеролом (рис. 2). Крім бронхорозширення формотерол справляє ще низку ефектів, основні з яких представлені на рисунку 3 (А.В. Аверьянов, 2006).

Отже, формотерол – це потужний β_2 -агоніст 12-годинної дії, для якого характерне унікальне поєднання таких фармакологічних властивостей, як:

- висока ефективність і β_2 -селективність, що забезпечують унікальний профіль безпеки препарату;
- швидкий початок дії (упродовж 1-3 хв);
- тривалий ефект упродовж 12 год;
- відсутність антагоністичної дії щодо короткодійних β_2 -агоністів та істотного впливу на їхні ефекти;
- відсутність кумуляції в терапевтичних дозах.

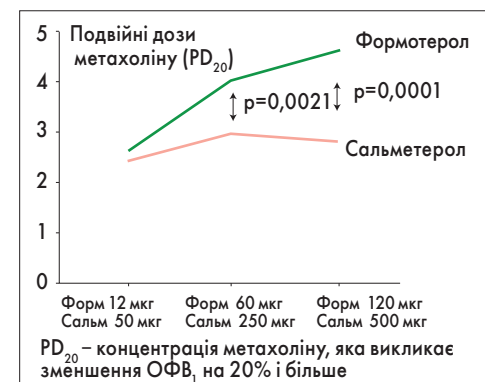


Рис. 2. Бронхопротективний ефект формотеролу порівняно із сальметеролом

Відтак формотерол – потужний і сучасний засіб боротьби з БОС при ХОЗЛ. Утім, зрозуміло, що відмінності між засобами доставки та розміром часток при інгаляції можуть суттєво позначитися на результаті терапії. Тож сучасним засобом доставки формотеролу є інгалятор Циклохалер НП, який ідеальний для використання у тандемі з капсулами Зафірон (виробник ТОВ «Адамед», Польща). Одна капсула Зафірону містить 1 капсулу формотеролу фумарату дигідрату 12,5 мкг. Середній діаметр часток становить усього 2,4 мкм (для порівняння: середнє значення для інших препаратів – 3,5 мкм), що забезпечує рівень легеневої диспозиції близько 40%.

Застосування препарату Зафірон – одна з основних ланок у терапії ХОЗЛ. При використанні 1 капсули препарату 2 рази на добу Зафірон:

- запобігає розвитку гострої бронхообструкції;
- забезпечує розслаблення скороченої гладкої мускулатури;
- зменшує наслідки оксидативного стресу у хворих на ХОЗЛ;
- сприяє широкому використанню для лікування супутніх патологій інших лікарських засобів, навіть інгібіторів цитохрому P450.

Підготувала **Олександра Меркулова**

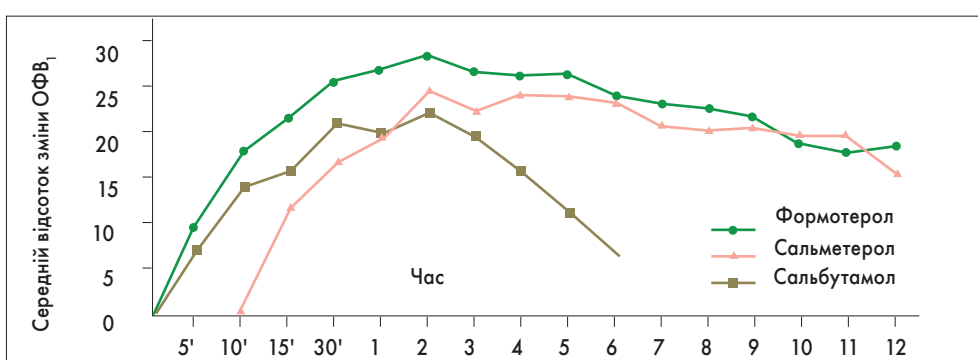


Рис. 1. Показники збільшення ОФВ₁ при застосуванні різних засобів

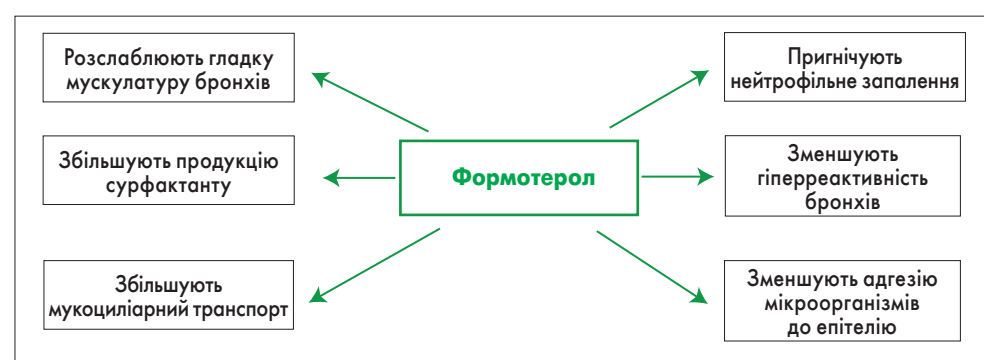


Рис. 3. Додаткові можливості формотеролу

Зафірон

- Профілактика та лікування бронхоспазму*
- Початок дії в межах 1-3 хвилин*
- Ефект зберігається протягом 12 годин після інгаляції*



Коротка інформація про препарат Зафірон. Реєстраційне посвідчення: №UA/3759/01/01. Склад: formoterol; 1 капсула містить формотеролу фумарату дигідрату 12,5 мкг еквівалентно формотеролу фумарату 12 мкг. Допоміжні речовини: лактози моногідрат напівмікронізований, лактози моногідрат мікронізований. Показання: профілактика та лікування бронхоспазму у хворих на бронхіальну астму; профілактика бронхоспазму, спричиненого алергенами, холодним повітрям або фізичним навантаженням; профілактика та лікування порушень бронхіальної прохідності у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ), зокрема на хронічний бронхіт та емфізему. Побічні реакції: дуже рідко - реакції гіперчутливості (артеріальна гіпотензія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, свербіж, екзантема) та інші (див. повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до формотеролу або інших компонентів препарату. Протипоказано вживати дітям до 5 років.

* Інструкція для медичного застосування препарату.

1. Раздельная комбинированная терапия бронхиальной астмы - достижим ли контроль.

Л.В. Юдина, Е.А. Шаповалова // Consilium Medicum. — 2008. — № 9.

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща. Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «Адамед», Польща. Представництво в Україні: 01015, м. Київ, вул. Редутна, 10. Тел.: +38 044 280 57 16, факс: +38 044 280 57 84 P-ZAF-5-052014



Солпадеїн®



Швидке полегшення сильного болю*^{1,2}



ПАРАЦЕТАМОЛ

Чинить знеболювальну і жарознижувальну дію внаслідок селективного пригнічення синтезу простагландинів у ЦНС. Не гальмує агрегацію тромбоцитів, завдяки чому його можна використовувати після хірургічного втручання.³

КОФЕЇН

Потенціює аналгетичний ефект парацетамолу.⁴ Збільшує ефективність аналгезії завдяки збуджувальній дії на ЦНС.

КОДЕЇН[▼]

Кодеїн є опіоїдним аналгетиком центральної дії. Після метаболізму печінковим ферментом CYP2D6 спричиняє знеболювальну та протикашльову дію.

БІЛЬ



Препарат може призначатись в отоларингології в якості знеболювальної терапії при синуситах та болю в горлі

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

*Солпадеїн®, таблетки розчинні. Завдяки комбінації парацетамолу/кодеїну/кофеїну суттєве зменшення болю досягається вже через 15 хвилин.

Кодеїну фосфату гемігідрату 8 мг.

1. Habib et al. A study of the comparative efficacy of four common analgesics in the control of postsurgical dental pain. Oral med and Oral Pathol. 1990;70(5), 559-563. 2. White P, Strunin L. Постанестетичне знеболювання після видалення зуба: порівняння парацетамолу, кодеїну, кофеїну (Solpadeine) і дифлунізалу (Dolobid). Br J Oral Surg. 1982; 20: 275-280. 3. Фармацевтична опіка [вибрані питання]: навчальний посібник / [О.С. Хуліна, Є.П. Ткач, О.А. Подплетная та ін.]. – Вид. 2, допов. Та випр. – Вінниця: Нова Книга, 2014. – 520 с., таблиця 1.34. 4. Laska EM, Sunshine A, Mueller F et al. Кофеїн як знеболюючий ад'ювантний засіб. JAMA 1984; 251:1711-1718.

СОЛПАДЕЇН®, таблетки розчинні, Р.П. МОЗ України №UA/4740/01/01, від 24.06.2016. СОЛПАДЕЇН®, таблетки, Р.П. МОЗ України №UA/4740/03/01, від 22.03.2013.

Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГласкоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ГласкоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com.

Інформаційний матеріал №CHUKR/CHSOLP/0005/16a, дата виробництва: серпень 2016 р.