ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Здоров'я України — Видавничий дім

№ 4 (41)
грудень 2017 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Пульмонологія
Алергологія
Риноларингологія

Академік НАМН України
Юрій Фещенко

Коморбідність бронхіальної астми і туберкульозу легень

Читайте на сторінці **30**

Доктор медичних наук, професор
Василь Попович

Чи є гострий риносинусит ускладненням?

Читайте на сторінці **16**

Доктор медичних наук, професор
Володимир Гаврисюк

Остеопластична пневмопатія

Читайте на сторінці **32**

Доктор медицинских наук, профессор
Сергей Зайков

Несостоятельность понятия аллергии на йод и гиперчувствительность к йодсодержащим контрастным препаратам

Читайте на сторінці **26**

Доктор медичних наук, професор
Сергій Кривопустов

Гострий риносинусит у педіатричній практиці

Читайте на сторінці **17**

СИЛА ЗДОРОВОГО ПОДИХУ

Р. П.: № UA/11435/01/01 від 12.04.11 до 12.04.16; № UA/9922/01/01 від 10.07.14 до 10.07.19.

Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів[1]
- дозволене застосування у дітей з 2-х років[2]

[1] на підставі інструкції для медичного застосування
[2] дітям у віці від 2 до 14 років рекомендовано використання тільки форми сироп.
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.
Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

ІНСПІРОН®

Склад:
діюча речовина:
1) 1 таблетка містить фенспіриду гідрохлориду, у перерахуванні на 100 % речовину, 80 мг;
2) 5 мл сиропу містять фенспіриду гідрохлориду 10 мг;
Лікарська форма.
1) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою; 2) Сироп.
Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на респіраторну систему. Код АТС R03D X03.
Клінічні характеристики.
Показання.
– Лікування гострих та хронічних запальних процесів ЛОР-органів та дихальних шляхів, хронічні обструктивні захворювання легень, у складі комп- лексної терапії бронхіальної астми.
– Сезонний та цілорічний алергічний риніт та інші прояви алергії з боку респіраторної системи та ЛОР-органів.
– Респіраторні прояви кору, грипу.
– Симптоматичне лікування коклюшу.
Протипоказання.
Підвищена чутливість до фенспіриду або до будь-якого з компонентів препарату.
Побічні реакції.
Рідко з боку серцево-судинної системи, нервової системи і з боку шкіри та підшкірної клітковини, з боку шлунково-кишкового тракту, астенія, втомлюваність.
Фармакологічні властивості.
Інспірон® проявляє антибронхоконстрикторні та протизапальні властивості, зумовлені взаємодією кількох взаємопов'язаних механізмів:
– блокує Н1-гістамінові рецептори та чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру бронхів;
– чинить протизапальну дію;
– інгібує α1-адренорецептори, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.
Дітям препарат застосовують тільки з 2-х років і у вигляді сиропу.
Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація – в інструкції для медичного застосування ЛЗ.
Міжнародна непатентована назва: Fenspiride.
Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139);
ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8).

Ближче до людей
ARTERIUM

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Виходить 4 рази на рік

Флавамед®

Амброксолу гідрохлорид

Для лікування вологого кашлю[1,2,3]

Флавамед® розчин від кашлю

- не містить глюкози та етилового спирту[1]
- має запах малини[1]

Флавамед® Макс таблетки шипучі

- особлива форма випуску[2]
- амброксол починає діяти швидко[2**]
- має високий вміст амброксолу[***] 60 мг в 1 таблетці[2]

Флавамед® таблетки від кашлю

- з насічкою для поділу таблетки[3]

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я.

* до 2-х років за рекомендацією лікаря [1]. ** через 30 хвилин [2]. *** порівняно з вмістом амброксолу в препараті Флавамед таблетки[3].

1. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® розчин від кашлю**, РП UA/3591/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® МАКС таблетки шипучі**, РП UA/3591/03/01. 3. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® таблетки від кашлю**, РП UA/3591/02/01. Для детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування **Флавамед® розчин від кашлю** №543 від 19.05.17, Флавамед® МАКС **таблетки шипучі** №1275 від 24.11.2016, **Флавамед® таблетки від кашлю** №760 від 04.07.17, **Флавамед®Форте** №971 від 28.08.2017. **Виробник**. Берлін Хемі АГ, Німеччина. **Показання для застосування.** Секретолітична терапія при гострих і хронічних бронхопульмональних захворюваннях, пов'язаних із порушенням бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу. **Протипоказання.** Флавамед® не можна застосовувати пацієнтам із відомою гіперчутливістю до амброксолугідрохлоріду або до інших компонентів препарату. У випадку рідкісних вроджених станів, через які можлива непереносимість допоміжної речовини, прийом препарату протипоказаний. **Побічні ефекти.** Печія, диспепсія, нудота, блювання, пронос тощо. Код UA_Fla-07-2017_V2_print for press. Дата затвердження матеріалу 20.10.2017.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Еще одна победа в борьбе с кашлем: в фокусе новый лекарственный препарат

Болезни органов дыхания имеют такую же долгую историю, как и само человечество. К сожалению, заболевания респираторного тракта до сих пор остаются серьезной медико-социальной проблемой, ведь они оказывают существенное влияние на здоровье населения, снижают качество жизни больных и требуют значительных дополнительных расходов на лечение. Согласно данным официальной статистики, на долю патологии органов дыхания приходится около 40% всех случаев заболеваемости, а в структуре причин обращений за медицинской помощью их удельный вес составляет от 29,2 до 43,5% у взрослых пациентов и от 65,4 до 83,8% – у детей.

Наиболее распространенными формами болезней органов дыхания являются такие острые заболевания, как респираторно-вирусные инфекции, острый бронхит и пневмония, составляющие, соответственно, 94,2; 4,0; 1,8% случаев среди взрослого населения и 96,6; 2,9; 0,5% – среди детей (Г.И. Кочуев и соавт., 2017). Кроме того, вызывает тревогу высокий уровень хронизации заболеваний респираторного тракта. На сегодняшний день во всем мире от хронических заболеваний органов дыхания страдают более 1 млрд человек. К сожалению, сохраняется тенденция к увеличению распространенности болезней респираторного тракта. И если врачам и ученым удалось достичь определенных успехов в лечении острой патологии, то остановить эпидемию хронических аллергических и обструктивных заболеваний органов дыхания пока не представляется возможным. Согласно прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения на 2020 год хронические заболевания легких (бронхиальная астма и респираторные аллергии, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания легких, легочная гипертензия и др.) станут не только одной из самых распространенных форм патологии человека, но и войдут в число основных причин смертности (С.Н. Алексеенко, Е.В. Дробот, 2015).

Одним из ключевых звеньев патогенеза большинства респираторных заболеваний (РЗ) является нарушение мукоцилиарного клиренса, что чаще всего связано с избыточным образованием бронхиального секрета и/или изменением его вязкости. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой начинают продуцировать вязкую слизь вследствие изменения ее химического состава за счет увеличения содержания гликопротеинов. Это приводит к увеличению фракции геля, преобладанию его над золем и, соответственно, к повышению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета (С.И. Овчаренко, 2002). Развитию гипер- и дискринии способствует также значительное увеличение как количества, так и площади распространения бокаловидных клеток вплоть до терминальных бронхиол. Изменение вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета сопровождается существенными качественными изменениями его состава: снижением содержания секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима, основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью. В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета нарушается подвижность ресничек мерцательного эпителия, что приводит к блокировке их очистительной функции. С повышением вязкости скорость движения бронхиального секрета замедляется или вовсе прекращается. Густой и вязкий бронхиальный секрет со сниженным бактерицидным потенциалом становится насыщенной питательной средой для множества микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов) (M. Kupczyk, P. Kuna, 2002; О.В. Зайцева, 2005). Отмечено, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее проксимального продвижения по респираторному тракту и, соответственно, более выражены явления застоя и более высок риск инфицирования.

Секрет дыхательных путей являет собой комплексную смесь жидкой составляющей (вода, ионы и растворимые медиаторы), клеток воспаления и муцинов. Воспалительные клетки, особенно нейтрофилы, мигрируют в дыхательные пути для борьбы с инфекционными агентами и выделяют провоспалительные медиаторы, которые повреждают эпителий и привлекают еще больше воспалительных клеток. Формируется своеобразный патогенетический порочный круг, основными звеньями которого служат воспаление, нарушенный мукоцилиарный транспорт, застойные явления, патогенизация сапрофитной флоры, локальный иммунодефицит. Как следствие, развивается кашель, физиологическая роль которого заключается в очищении дыхательных путей и поддержании воздухоносности респираторного тракта. Однако свою защитную функцию кашель может выполнять только при наличии определенных реологических свойств мокроты. С учетом значения нарушения транспорта трахеобронхиального секрета в формировании заболеваний органов дыхания одной из ведущих задач терапии является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и улучшение дренажных свойств дыхательных путей. С облегчением отделения секрета устраняется и один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, а также уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Это достигается в значительной степени благодаря применению муколитических (мукорегуляторных) препаратов (A.L. James, S. Wenzel, 2007). Однако воздействие этих лекарственных средств не ограничивается только их влиянием на компоненты бронхиального секрета. Некоторые из них (например, амброксол) обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Не случайно в качестве примера упоминается именно амброксол. Этот препарат обладает наиболее широким спектром дополнительных эффектов. Удивительно, но, несмотря на свою долгую историю, он и сейчас не перестает удивлять ученых всего мира, которые открывают все новые и новые полезные свойства данного препарата. Именно по этой причине амброксол был выбран в качестве действующего вещества для нового уникального препарата – Флавамед® Макс, выпускаемого в виде шипучих таблеток. Флавамед® Макс (производство «Берлин-Хеми», Германия) является единственным на украинском фармацевтическом рынке препаратом амброксола в такой инновационной форме, обеспечивающей максимально высокую и максимально быструю эффективность в борьбе с кашлем.

Действие препарата Флавамед® Макс является мультитаргетным. Он способствует разжижению бронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, активирует движение ресничек мерцательного эпителия, оказывая секретомоторное действие и восстанавливая мукоцилиарный транспорт. Препарат также стимулирует синтез и высвобождение сурфактанта из альвеолоцитов, что позволяет уменьшать адгезию секрета к бронхиальной стенке, улучшать его транспорт, а также противостоять агрессии патогенов и ирритантов. Кроме того, Флавамед® Макс обладает такими свойствами амброксола, как усиление продукции жидкого секрета подслизистыми железами, деполимеризация кислых мукополисахаридов и прямая стимуляция мукоцилиарного транспорта (K.M. Beeh, 2008; Г.И. Кочуев и соавт., 2017). Перечень основных эффектов препарата Флавамед® Макс представлен в таблице.

Важно отметить, что Флавамед, как и амброксол, не просто имеет ряд позитивных фармакологических эффектов – они еще и реализуются комплексно и должным образом. При воздействии на основные звенья патогенеза (так называемый «порочный круг мукостаза») амброксол улучшает мукоцилиарный транспорт, устраняет воспаление, бронхоспазм, нейтрофильную инфильтрацию, а также дополнительно модулирует локальный иммунный статус. Подобным комплексом эффектов не обладает ни один из известных сегодня муколитиков, например у ацетилцистеина отсутствуют противовоспалительные свойства и возможность устранять бронхоспазм.

Эффективность и безопасность амброксола в лечении острых и хронических РЗ хорошо изучены. Так, высокая клиническая эффективность данного препарата в лечении острого и хронического бронхита была доказана еще в «классическом» исследовании T. de Castro и D. de Cacanindin (1988). J. Germouty (1987) в ходе своего исследования также отмечал позитивные эффекты амброксола при хроническом обструктивном бронхите. В 2008 году группой ученых под руководством M. Malerba и B. Ragnoli были опубликованы результаты масштабного метаанализа, подтвердившего эффективность и безопасность терапии амброксолом у пациентов с различными заболеваниями респираторного тракта, сопровождавшимися кашлем и явлениями бронхиальной обструкции. В 2017 году группа немецких ученых опубликовала данные еще одного метаанализа (2006-2015), включившего исследования по изучению эффективности амброксола. В статье с громким названием «Больше чем экспекторант» авторы так прокомментировали результаты своей многолетней работы: «Амброксол до сих пор интенсивно исследуется. На сегодняшний день неопровержимой является высокая эффективность препарата в качестве муколитика. Однако в последние годы появляется много сообщений о дополнительных позитивных эффектах препарата и его безопасности. Благодаря этим исследованиям амброксол сегодня может быть показан для лечения пациентов с тяжелой формой легочного заболевания, которые проходят хирургическое лечение и/или находятся в реанимации, а также в качестве адъюванта при антибактериальном лечении, особенно в случаях инфицирования патогенами, продуцирующими биопленки, или при редких заболеваниях, таких как лизосомальная болезнь накопления».

Высокая эффективность препарата Флавамед® Макс в качестве муколитика подкрепляется дополнительными свойствами, которыми не обладает ни один другой представитель этой фармакологической группы. Так, препарат отличается от производных ацетилцистеина и частично бромгексина тем, что не провоцирует бронхоспазм (Г.А. Самсыгина, 1999; A. Gillissen, 1998). Более того, в двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном исследовании была доказана способность амброксола снижать гиперреактивность бронхов (G. Melillo, G. Cocco, 1986; M. Pairet, 1997). Препарат хорошо сочетается с антибиотиками практически всех групп. В ряде работ было продемонстрировано повышение под его влиянием концентраций антибиотиков различных групп (пенициллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны) в альвеолах и слизистой оболочке бронхов (W. Wang, 2016; M. Qi, 2004; N. Principi, 1986; F. Paganin, 2005). Таким образом, при инфекциях дыхательных путей добавление амброксола к антибиотикам повышает эффективность антибактериальной терапии и сокращает ее продолжительность. При этом ацетилцистеин не просто не обладает указанными свойствами, но, напротив, снижает эффективность ряда антибиотиков за счет присутствия тиоловой группы в своей молекуле. In vitro наблюдалась несовместимость ацетилцистеина с полусинтетическими пенициллинами, тетрациклинами, цефалоспоринами, а также аминогликозидами (Э.Э. Локшина, С.В. Зайцева, 2014).

Препараты амброксола, присутствующие на фармацевтическом рынке Украины, представлены в виде различных лекарственных форм. Большинство из них позволяют получить ожидаемые эффекты амброксола, однако некоторые сложности могут вызвать недостаточная скорость их проявления и неудобство использования. Сегодня эта проблема потеряла свою актуальность, ведь в ноябре 2017 года на фармацевтическом рынке появился препарат Флавамед® Макс таблетки шипучие. Таблетки содержат муколитик в высокой дозе (60 мг амброксола). Таблетка делимая, что позволяет врачу легко подобрать нужную дозу, назначая взрослым и детям старше 12 лет Флавамед® Макс по 0,5 таблетки 3 р/сут или по 1 таблетке 2 р/сут. Основным преимуществом Флавамед® Макс является высокая скорость наступления фармакологических эффектов. Кроме того, использование шипучих таблеток – наилучший способ избежать недостатков твердых лекарственных форм (медленное растворение и высвобождение активного вещества в желудке) и жидких лекарственных форм (химическая и микробиологическая нестабильность в воде). Растворенные в воде шипучие таблетки, помимо быстрой абсорбции и быстрого начала действия, не наносят вреда пищеварительной системе и улучшают вкус действующих веществ. В среднем при пероральном применении действие препарата Флавамед® Макс начинается через 30 мин после приема и продолжается от 6 до 12 ч, в зависимости от величины разовой дозы. Такие фармакокинетические параметры в большинстве случаев позволяют заменить инъекционные и ингаляционные формы муколитиков на Флавамед® Макс.

Лечение острых и хронических РЗ, сопровождающихся кашлем, должно быть комплексным и разнонаправленным. Новый препарат Флавамед® Макс таблетки шипучие является на сегодняшний день единственным муколитиком, воздействующим на все звенья патогенеза РЗ, повышающим эффективность антибиотикотерапии, обладающим иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью – и все это на максимальной скорости. Высокая биодоступность, раннее начало действия и хороший профиль безопасности позволяют говорить о шипучих таблетках Флавамед® Макс как о полноценной альтернативе инъекционным и ингаляционным формам современных муколитиков.

Подготовила ***Александра Меркулова***

Таблица. **Фармакологические эффекты препарата Флавамед® Макс**

Эффект	Значение
Стимуляция выработки сурфактанта	• Улучшение транспорта бронхиального секрета • Защита от застоя слизи и патогенизации микрофлоры
Стимуляция продукции жидкого секрета подслизистыми железами	• Улучшение мукоцилиарного клиренса
Повышение концентрации антибиотиков в бронхиальном секрете	• Повышение эффективности антибиотикотерапии
Снижение бронхиальной гиперреактивности	• Уменьшение кашля
Антиоксидантные свойства	• Ускорение выздоровления • Профилактика хронизации процесса
Противовоспалительные свойства	• Ускорение выздоровления • Хорошее самочувствие пациента
Нарушение структуры биопленок	• Повышение эффективности антибиотикотерапии • Профилактика рецидивов инфекции
Антифибротическое действие	• Профилактика хронизации процесса
Снижение продукции эластазы	• Уменьшение явлений воспаления за счет препятствия чрезмерного скопления нейтрофилов
Иммунорегуляторные свойства	• Повышение содержания секреторного IgA • Снижение продукции провоспалительного цитокина интерлейкина-10

Роваміцин®

Спіраміцин

- **Препарат 1-ї лінії для антибактеріальної терапії гострих інфекцій дихальних шляхів*[1–3]**
- **Активний по відношенню до типових та атипових збудників[2]**
- **Створює високі концентрації в тканинах[2]**

Склад. 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. Показання. Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: Підтверджений тонзилофарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактамними антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане, коли лікування бета-лактамними антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті.; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетигінізація, ектима, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешиха), еритразма; інфекції ротової порожнини; негонококові генітальні інфекції; хіміопрофілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактамні антибіотики; токсоплазмоз у вагітних жінок; профілактика менінгококового менінгіту в осіб, яким протипоказане застосування рифампіцину. Спосіб застосування та дози. Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Таблетки Роваміцин®, вкриті оболонкою, дрібнити та ділити не можна! Пацієнтам з нормальною функцією нирок таблетки препарату Роваміцин® рекомендовано приймати у таких дозах: дорослим по 6 000 000-9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років – 1 500 000-3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дозування. Побічні реакції. Шлунково-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри; Серцеві порушення. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця. Вагітність. У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. Упаковка. Роваміцин® по 1 500 000 МО: № 16 (8х2): по 8 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. Роваміцин® по 3 000 000 МО: №10 (5х2): по 5 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці або №10 (10х1): по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

SAUA.SPI.17.11.0790

*гострого риносинуситу, гострого бронхіту, ХОЗЛ у пацієнтів молодше 65 років та негоспітальної пневмонії I та III групи пацієнтів.

[1] «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит у дорослих та дітей». Наказ МОЗ України № 85 від 11.02 2016

[2] Юдина Л.В. Баланс эффективности и безопасности: подходы к антибиотикотерапии острого бактериального бронхита // Здоров'я України. – 2015. – №24 (373). – с.6.

[3] «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» www.moz.gov.ua/ua/portal. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Роваміцин® Р.П. МОЗ України № UA/6053/01/01, № UA/6053/01/02. Наказ № 6 від 11.01.2016. Зміни внесено. Наказ МОЗ України № 1345 від 15.12.2016

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48—50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

SANOFI

Макролиды в лечении острых инфекций дыхательных путей: по страницам зарубежных рекомендаций

Макролиды вот уже более полувека применяются в широкой клинической практике и зарекомендовали себя как одни из наиболее эффективных и безопасных антибиотиков (АБ). В последние годы в рутинную практику украинских врачей широко внедряются принципы доказательной медицины. Но наряду с несомненной актуальностью подобного подхода у него имеется и своя обратная сторона. Зачастую врачам приходится пересматривать отработанные годами схемы лечения той или иной патологии. Какое же место отведено макролидам в современных зарубежных и отечественных рекомендациях по лечению инфекций дыхательных путей (ИДП)? Сохранили ли макролиды свои позиции и каким из этих препаратов стоит отдавать предпочтение?

По данным Всемирной организации здравоохранения, начало XXI века ознаменовалось беспрецедентным ростом распространенности инфекционной патологии во всем мире. Причиной этого стали как возврат ранее побежденных инфекций, так и появление новых атипичных патогенов. При этом все эти процессы происходят на фоне возрастающей антибиотикорезистентности (АБР). Неудивительно, что врачи при назначении препаратов для лечения того или иного заболевания часто оказываются на распутье: «слабые» АБ – путь к развитию осложнений и хронизации воспалительных процессов, «сильные» – прямая дорога к АБР.

Макролиды в понимании украинских клиницистов оказались сегодня где-то посередине между сильными и слабыми АБ. Однако это не соответствует действительности, поскольку макролиды уникальны по своему спектру активности и уровню безопасности, что объясняет, почему им отведено такое заметное место в рекомендациях по лечению практически любых ИДП – как острых, так и хронических.

Макролиды представляют собой группу лекарственных средств природного происхождения, основой их химической структуры является макроциклическое 14- или 16-членное лактонное кольцо, к которому присоединены один или несколько углеводных остатков. Макролиды считаются наименее токсичными АБ (это одна из самых безопасных групп антимикробных препаратов) и хорошо переносятся пациентами. За время применения макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций, свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотикассоциированная диарея, встречаются крайне редко (А.И. Синопальников, 2012). Спектр активности макролидов при этом – один из наиболее широких среди всех известных на сегодня АБ. Их «изюминкой» является как раз активность в отношении атипичных патогенов, таких как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Legionella pneumophila*, *Spirochaetes* и др.

Говоря о селекции АБР, нужно отметить, что не все макролиды в этом отношении одинаковы. Во-первых, стоит напомнить, что понятие «антибиотикорезистентность» прежде всего относится к типичным возбудителям ИДП, профиль чувствительности атипичных микроорганизмов за последние 10-15 лет практически не изменился. Как известно, наибольшую индукцию селекции пенициллинрезистентных пневмококков вызывают пероральные пенициллины, аминопенициллины и цефалоспорины, а резистентных к макролидам – кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин и джозамицин. В то же время эритромицин, олеандомицин и спирамицин не приводили к селекции резистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae*, и с этих позиций их применение в широкой амбулаторной практике следует считать более оправданным, причем несомненные преимущества по фармакокинетике и переносимости среди трех указанных макролидов имеет спирамицин (О.У. Стецюк, И.В. Андреева, 2015) – природный 16-членный макролид. Спектр его антимикробной активности включает грамположительные (*Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк серогруппы А – БГСА), *Str. pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium diphtheriae*, метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*) и некоторые грамотрицательные микроорганизмы (*Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilu influenzae*), не действует на гемофильную палочку, *Bordatella* – атипичная. Помимо этого спирамицин, как и другие макролиды, высокоактивен в отношении представителей атипичной флоры. Важным преимуществом именно спирамицина среди прочих макролидов является оптимизированный профиль безопасности. В частности, спирамицин не влияет на метаболизм цитохрома Р450 печени, поэтому отсутствует риск лекарственных взаимодействий, характерных для 14-членных макролидов, что крайне важно в терапии пациентов с коморбидной патологией. Спирамицин официально разрешен для применения при беременности, так как ни в одном из клинических исследований не было получено данных о тератогенных или фетотоксических эффектах.

При каких же острых ИДП сегодня могут быть эффективны макролиды, в частности Роваміцин®? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть действующие клинические рекомендации по лечению ИДП, которыми сегодня должен руководствоваться в своей практике каждый врач.

Острый риносинусит

В Украине сегодня действует Унифицированный клинический протокол «Острый риносинусит» (ОРС) (приказ МЗ Украины от 11.02.2016 № 85). В основу этого документа были положены европейские Рекомендации EPOS-2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2012). Клинический протокол обязателен к выполнению семейными врачами, терапевтами, педиатрами и оториноларингологами. Согласно положениям документа необходимо дифференцировать 3 основные формы ОРС: вирусный, поствирусный, бактериальный (ОБРС). Удельный вес последнего в структуре всех ОРС составляет не более 2%. Это важно учитывать при назначении антибиотикотерапии (АБТ), ведь антибактериальные препараты (АБП) могут быть показаны лишь пациентам с ОРС, имеющим явные клинические признаки бактериального процесса. Диагноз ОБРС устанавливается при наличии как минимум 3 симптомов из 5 следующих:

- наличие выделений из полости носа (преимущественно с одной стороны) и/или гнойных выделений в носу при риноскопии;
- значительная локальная болезненность (в области проекции придаточных пазух носа);
- температура тела >38 °С;
- повышенные скорость оседания эритроцитов и/или С-реактивный белок;
- двухфазность заболевания.

При этом ОБРС, как правило, развивается после 10-го дня от начала заболевания и длится не более 12 нед. Сегодня препаратами выбора в лечении ОБРС являются защищенные аминопенициллины, однако в ряде клинических ситуаций они могут быть заменены на макролиды (при аллергии на пенициллины, у беременных, в случае приема пациентом аминопенициллинов в последнее время). Длительность лечения определяется индивидуально, доза зависит от тяжести течения ОБРС. Так, взрослым Роваміцин® может быть рекомендован по 1 таблетке (3 000 000 МЕ) 2 или 3 раза в сутки сроком на 5-10 дней. Для детей с 6 лет суточная доза составляет 1 500 000 МЕ на каждые 10 кг массы тела. Суточная доза должна быть распределена на 2-3 приема, при этом необходимо использовать таблетки по 1 500 000 МЕ.

Острый тонзиллит

Отечественный Унифицированный клинический протокол «Острый тонзиллит» (ОТ) был утвержден в МЗ Украины совсем недавно, однако с проектом этого протокола медицинское сообщество, прежде всего оториноларингологическое, познакомилось несколько месяцев назад. За основу документа также были взяты международные рекомендации, в частности документ IDSA (Infectious Diseases Society of America). Согласно сведениям из протокола ОТ в 70-95% случаев обусловлен вирусными инфекциями. В качестве же основных возбудителей бактериального ОТ нужно рассматривать β-гемолитический стрептококк группы А *Str. pyogenes* (БГСА), а также β-гемолитические стрептококки группы С и G: *H. influenzae*, *Corynebakterium*, *Neisseria gonorhoea*. Разумеется, лечение АБ может быть показано только в случае бактериальной инфекции. Для дифференциальной диагностики сегодня рекомендуется использовать шкалу Centor/McIsaac (табл.), где 3-5 баллов для конкретного пациента являются признаком высокой вероятности БГСА-инфекции.

Выбор АБ при ОТ достаточно прост. Согласно протоколу препаратом выбора при ОТ является амоксициллин, при рекуррентной форме – ко-амоксициллин. В качестве альтернативы могут быть рассмотрены цефалоспорины, однако при аллергии или непереносимости амоксициллина альтернативой являются только макролиды. Учитывая, что почти 10% пациентов имеют аллергию на пенициллин (в том числе перекрестную с цефалоспорином) (N.F. Adkinson, 1998), макролиды, в частности Роваміцин®, имеют достаточно широкую нишу для использования при ОТ.

Таблица. **Шкала Centor/McIsaac**

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

Негоспитальная пневмония

В медицине большинства стран мира «эталонными» рекомендациями по менеджменту негоспитальной пневмонии (НП) сегодня признаны документы Общества инфекционных заболеваний Америки (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американского торакального общества (The American Thoracic Society, ATS). Согласно положениям указанных документов адекватная АБТ НП должна быть эффективной по отношению как к *Str. pneumoniae*, так и к атипичной флоре, распространенность которой в последние годы существенно увеличилась (S.L. Baer, 2017). Изучив положения Рекомендаций IDSA (L.A. Mandell et al., 2007), можно говорить о том, что пациентам с НП, находящимся на амбулаторном лечении, могут быть показаны АБ класса макролиды или доксициклин.

Коморбидным пациентам (хронические заболевания сердца, легких, печени или почек; сахарный диабет; алкоголизм; злокачественные новообразования; аспления; иммуносупрессия и др.), которым ранее были назначены курсы АБТ в течение последних 90 дней, или имеющим другие риски лекарственно устойчивой инфекции, рекомендуется назначать респираторные фторхинолоны или β-лактамные АБ в сочетании с макролидами или доксициклином. Лечение пациентов с НП, находящихся в стационаре, предусматривает назначение цефтриаксона в сочетании с макролидом или респираторного фторхинолона. В терапии госпитальной пневмонии (неосложненные случаи, низкий риск метициллинрезистентных штаммов) рекомендуется использовать β-лактамы в сочетании с макролидом или фторхинолоном. Как можно убедиться, макролиды присутствуют в каждой без исключения комбинации АБ для лечения пневмонии. Разумеется, предпочтение следует отдавать наиболее безопасному препарату, например препарату Роваміцин® производства компании «Санофи».

Важно отметить, что фармацевтическая компания-производитель «Санофи» ведет активную борьбу с селекцией антибиотикорезистентности по всем возможным направлениям: от научных исследований до коммерческой стратегии. Внушительный опыт Санофи в области противодействия селекции антибиотикорезистентности позволяет компании по праву находиться в числе ключевых партнеров системы общественного здравоохранения.

Формат этой статьи не дает возможности как можно более подробно рассказать о месте макролидов в терапии наиболее распространенных ИДП. Тем не менее вышеприведенная информация позволяет сделать вывод, что АБТ каждой из перечисленных нозологий обязательно включает варианты назначения макролидов. Это следует признать целесообразным, учитывая широкий спектр активности этих препаратов и хороший профиль безопасности. Наличие такой серьезной проблемы, как рост распространенности антибиотикорезистентности, дает основания рассматривать макролиды в качестве препаратов первой линии в лечении ИДП, а не только как резерв, в отличие от фторхинолонов. Безусловно, не все макролиды равноценны по своей эффективности и безопасности. Однако оптимального баланса можно достичь, назначая препарат Роваміцин® – антибиотик не только с большой историей, но и с широкими возможностями.

Подготовила ***Елена Рыженко***

Гострий бронхіт: сучасний підхід до терапії кашлю

Гострий бронхіт (ГБ) – це запальне захворювання бронхів, переважно інфекційного походження. Провідним симптомом ГБ є сухий або продуктивний кашель. Незважаючи на те що запальний процес у бронхах при ГБ має тенденцію до самообмеження та доброякісного перебігу, з метою запобігання хронізації та розвитку ускладнень необхідна адекватна терапія.

Гострий бронхіт – одна з найпоширеніших причин звертання до медичних закладів (P. Wark, 2015). Епідеміологія захворювання пов'язана з розвитком гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Домінуючими етіологічними факторами є віруси грипу, парагрипу, адено- і респіраторно-синцитіальний вірус. Щодо бактеріальних збудників, то це пневмококи, гемофільна паличка, *Moraxella catarrhalis*, а також атипові мікроорганізми, найчастіше – *Mycoplasma pneumoniae* (S.M. Smith, T. Fahey, J. Smucny, L.A. Becker, 2014). Найчастіше на ГБ хворіють діти та люди похилого віку.

Факторами ризику розвитку ГБ є:

- переохолодження;
- хронічні вогнища інфекції верхніх дихальних шляхів (ДШ);
- алергічні захворювання (бронхіальна астма, алергічний риніт, кон'юнктивіт);
- гіпертрофія носоглоткових та піднебінних мигдаликів;
- імунодефіцитні стани;
- паління (у тому числі пасивне).

Патогенез ГБ відбувається у 2 стадії. Гостра стадія розвивається внаслідок прямої дії інфекційного збудника на епітелій слизової оболонки ДШ, що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, у тому числі фактора некрозу пухлин (ФНП-α), активації клітин запалення, утворення метаболітів арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни). Через 1-5 днів з'являються ознаки загальної інтоксикації (гарячка, нездужання, болі у м'язах). Затяжна стадія характеризується формуванням транзиторної гіперчутливості бронхів, яка проявляється кашлем і триває до 3 тиж.

У розвитку ГБ задіяні такі патофізіологічні механізми:

- зниження ефективності фізичних захисних факторів ДШ;
- очищення повітря;
- активація α-адренорецепторів та H_1-гістамінових рецепторів, зниження активності β-адренорецепторів;
- збій у процесах терморегуляції і зволоження повітря, у рефлексах кашлю та чхання;
- порушення мукоциліарного транспорту в ДШ.

У відповідь на дію інфекційного збудника або патогенного агента першою реакцією слизової оболонки трахеобронхіального дерева є розвиток запалення, стимуляція α_1-адренорецепторів, що супроводжується гіперсекрецією слизу. До певного моменту такий надмір слизу діє як захисний фактор, проте в подальшому змінюється не тільки кількість, а й якість бронхіального секрету внаслідок зміни його хімічного складу. Порушується співвідношення лізоциму, білка, сульфатів, підвищується вміст глікопротеїнів, що, у свою чергу, призводить до збільшення фракції гелю і підвищення в'язкості бронхіального секрету, його адгезії, зниження бактерицидного потенціалу. Густий та в'язкий слиз стає сприятливим середовищем для патогенних мікроорганізмів.

Погіршення реологічних властивостей бронхіального секрету спричиняє зниження рухливості війок миготливого епітелію. Зрештою порушується дренажна функція бронхів, відбувається сповільнення або повне припинення руху секрету бронхіальним деревом, що супроводжується формуванням слизових пробок і розвитком синдрому бронхіальної обструкції. Усі ці фактори негативно впливають на функціональні ресурси мукозального захисту і можуть спровокувати потрапляння інфекційних збудників у нижні відділи ДШ, хронізацію захворювання та розвиток ускладнень.

Клінічна картина ГБ визначається особливостями етіологічного фактора, характером та поширеністю ураження слизової оболонки бронхіального дерева, ступенем інтоксикації та дихальної недостатності, а також темпом розвитку захворювання. В усіх випадках ГБ провідним клінічним симптомом є кашель – унікальний захисний рефлекс, що забезпечує елімінацію патологічних агентів і бронхіального секрету з ДШ. Загалом серед усіх причин звертань пацієнтів до лікаря кашель посідає 5-те місце, а серед усіх симптомів, що зумовлені патологією системи дихання, – 1-ше. За тривалістю кашель диференціюють на гострий – <3 тиж, затяжний (підгострий) – 3-8 тиж і хронічний – >8 тиж. Кашель, що триває навіть <3 тиж, суттєво погіршує якість життя, особливо у дітей та пацієнтів похилого віку. Спостерігаються порушення сну, випадки нетримання сечі, у хворих із коморбідністю можливий ризик розвитку ускладнень. У дітей та підлітків тривалий кашель негативно впливає на їхню поведінку та якість навчання.

Важливою характеристикою кашлю є його продуктивність, що проявляється виділенням мокротиння. Непродуктивний (сухий) кашель втрачає своє фізіологічне значення.

Необхідно зазначити, що у дітей раннього та дошкільного віку перебіг ГБ має певні особливості внаслідок незрілості скоротливого апарату бронхіол і недостатньої активності миготливого епітелію. Запалення слизової оболонки ДШ викликає набряк епітелію, що супроводжується гіперсекрецією слизу, звуженням діаметра ДШ. Підвищення в'язкості слизу, порушення вентиляції та дренажної функції бронхів призводять до розвитку бронхіальної обструкції і значного погіршення стану дитини. Тому покращення реологічних властивостей бронхіального секрету, полегшення його виділення усуває бронхіальну обструкцію і зменшує вірогідність мікробної колонізації нижніх ДШ.

З оглядом на ту обставину, що основним патогенетичним фактором розвитку ГБ є запалення слизової оболонки бронхів, ефективна терапія насамперед має бути спрямована на зменшення запалення і набряку слизової оболонки, розрідження та елімінацію слизу, підвищення мукоциліарного кліренсу.

ГБ є одним із захворювань, у лікуванні яких найчастіше призначається нераціональна антибіотикотерапія (АБТ) (M.H. Ebell, T. Radke, 2015). Застосування антибактеріальних препаратів є доцільним за наявності верифікованого бактеріального збудника, а за відсутності можливості його верифікації – переконливих симптомів бактеріальної інфекції (виділення значної кількості гнійного мокротиння, виникнення або підсилення задишки та ознак інтоксикації). З метою запобігання нераціональній АБТ, а також через відсутність специфічного противірусного лікування більшості респіраторних вірусів, що викликають ГБ, на перший план виходить патогенетична (протизапальна і бронхолітична) терапія. Водночас для зменшення поліпрагмазії сучасний терапевтичний підхід до лікування ГБ передбачає застосування препаратів комбінованої дії.

Враховуючи роль медіаторів запалення у розвитку та перебігу ГБ, для зменшення ураження ДШ рекомендується застосовувати лікарські засоби із протизапальною активністю завдяки впливу на метаболізм арахідонової кислоти. Такими засобами є глюкокортикостероїди (ГКС), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і новий протизапальний препарат фенспірид.

Протизапальний ефект **ГКС** зумовлений здатністю стимулювати синтез білка, що блокує активність фосфоліпази А2, унаслідок чого знижується утворення простогландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів. Проте тривале використання системних ГКС пов'язане, крім потужного протизапального ефекту, з розвитком багатьох небажаних явищ.

НПЗП пригнічують активність циклооксигенази (ЦОГ), що веде до зниження рівня простагландинів і тромбоксанів і забезпечує, таким чином, протизапальну, жарознижувальну та знеболювальну дію. Водночас спостерігається підвищення рівня лейкотрієнів, які викликають бронхоспазм, алергічні реакції, подразнення слизової оболонки шлунка. Доведено, що у пацієнтів із неускладненим ГБ ефективність класичних НПЗП і плацебо зіставна (C. Llor et al., 2013).

Препарат фенспірид за своїми хімічною будовою та фармакологічними властивостями відрізняється як від ГС, так і від НПЗП.

Механізм його протизапальної дії здійснюється шляхом інгібування активності фосфоліпази А2, проте на відміну від ГКС фенспірид не підсилює синтез білка – інгібітора цього ферменту, а блокує транспорт іонів Ca^{2+} у клітину. Недостатнє надходження Ca^{2+} у клітину призводить до зниження активності фосфоліпази А2, що, у свою чергу, сповільнює каскад перетворень арахідонової кислоти, зменшує синтез простагландинів, лейкотрієнів і тромбоксанів і гальмує розвиток запалення. Відповідно, за точкою прикладання і ефективності щодо протизапальної дії фенспірид є зіставним із ГКС та НПЗП, проте не має властивих їм побічних явищ.

Слід зазначити, що протизапальна дія фенспіриду не обмежується впливом на метаболізм арахідонової кислоти. Препарат має інгібуючі властивості щодо прозапальних цитокінів, насамперед до ФНП-α, а також знижує міграцію клітин запалення внаслідок зменшення утворення факторів хемотаксису.

Фенспірид пригнічує α_1-адренорецептори, які зменшують в'язкість слизу і блокують H_1-гістамінові рецептори, що спричиняє антигістамінний та протинабряковий ефекти.

Отже, фенспірид характеризується унікальними фармакологічними властивостями щодо процесів, які протікають в органах дихання при ГБ: впливає на ключові ланки запального процесу; має високий тропізм до ДШ; зменшує набряк слизової оболонки бронхів, гіперсекрецію слизу і бронхоконстрикцію. Клінічно всі ці ефекти приводять до зниження кількості та в'язкості мокротиння, зменшення обтурації та відновлення дренажу бронхів, покращення мукоциліарного кліренсу, зменшення кашлю та задишки, покращення самопочуття хворого. Призначення фенспіриду сприяє зменшенню кашлю на всіх етапах ГБ завдяки впливу на ключові механізми запалення.

Ефективність та безпека застосування фенспіриду доведені у численних клінічних дослідженнях. Результати відкритого мультицентрового рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного В.С. Козловим і співавт. (2003), показали, що у хворих на різні форми ГРВІ на тлі застосування фенспіриду достовірно швидше зникає більшість респіраторних симптомів, скорочуються терміни одужання та відновлення працездатності.

У роботі T. Plusa, A. Ochwat (2005) досліджувалась ефективність призначення фенспіриду 597 пацієнтам із ГБ (51% жінок, 49% чоловіків) віком 39+18 років. Було зафіксовано повне зникнення симптомів ГБ через 7 днів терапії у 24% і через 14 днів – у 87% учасників. Результати дослідження дозволили його авторам рекомендувати включення фенспіриду у схему лікування ГБ.

Результати мультицентрового дослідження «Ескулап» показали, що фенспірид є універсальним препаратом, ефективним у лікуванні як продуктивного, так і непродуктивного («сухого») кашлю (Л.И. Дворецкий и соавт., 2006).

Одним із препаратів фенспіриду, представлених в Україні, є Інспірон, що виробляється ПАТ «Київмедпрепарат» у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, та у формі сиропу на ПАТ «Галичфарм» (Корпорація «Артеріум»). Препарат є безпечним для застосування у пацієнтів різних вікових груп, у тому числі у дітей з 2 років життя.

І.А. Зупанець і співавт. (Національний фармацевтичний університет, м. Харків) опублікували у 2012 році результати вивчення біоеквівалентності препаратів фенспіриду – Інспірон та Ереспал. У порівняльному рандомізованому перехресному дослідженні з двома періодами та двома послідовностями було доведено, що і тестовий, і референтний препарати мають еквівалентні показники фармакокінетики та хорошу переносимість.

Інспірон є безпечним стартовим препаратом у терапії ГБ різної етіології. Комплексні протизапальні й бронхолітичні ефекти дають змогу застосовувати його як при сухому, так і при вологому кашлі протягом усього періоду захворювання без необхідності заміни препарату. Інспірон зменшує тривалість кашлю, пришвидшує одужання, може призначатися як монотерапія при неускладненому ГБ.

Сьогодні у клінічній практиці використовують декілька форм препарату Інспірон: таблетки і сироп. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 80 мг фенспіриду гірохлориду, їх призначають дорослим для лікування сухого і мокрого кашлю при захворюваннях органів дихання.

Інспірон, сироп, який призначають для лікування ГБ у дітей, крім звичайної концентрації (2 мг/мл), має унікальну форму випуску – сироп, 1 мл якого містить 4 мг фенспіриду гідрохлориду. Одного флакона препарату достатньо для 5-6 днів терапії на відміну від оригінального сиропу Ереспал (2 мг/мл). Сироп не містить барвників, тому не викликає алергічних реакцій і не провокує бронхоспазм.

Результати дослідження, здійсненого в Республіканському спеціалізованому науково-практичному медичному центрі педіатрії (м. Ташкент, Узбекистан), продемонстрували, що 5-денна терапія кашлю препаратом фенспіриду (Інспірон) супроводжувалася достовірним регресом обструктивного синдрому в 97,9% і припиненням кашлю у 87,2% дітей з основної групи порівняно з учасниками контрольної групи, які отримували муколітики (Ф.М. Шамсиев, Н.Х. Мирсаликова, 2015).

Сучасний підхід до терапії продуктивного і непродуктивного кашлю, заснований на доказовій базі, дозволяє вирішувати різні терапевтичні завдання у рутинній клінічній практиці. Застосування препарату з комплексною протизапальною та бронхолітичною дією (Інспірон) у терапії захворювань органів дихання у дорослих та дітей значно зменшує або усуває респіраторні симптоми впродовж короткого терміну, що сприяє одужанню та суттєвому покращенню якості життя хворих на ГБ.

Підготувала ***Наталія Позднякова***

ЗМІСТ

РУБРИКА ДЕРЖАВНОГО ЕКСПЕРТА

Крок у майбутнє: доказова медицина і сучасні освітні технології 13-14

Школа доказової медицини: нові події та проекти 15

ДО ОБГОВОРЕННЯ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення 48

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Грип та його ускладнення: у фокусі – патогенез
В.С. Копча 18-19

Острая боль в грудной клетке: неожиданная причина? 32-33

Фітотерапія при ГРЗ і неспецифічних захворюваннях органів дихання
Т.П. Гарник, Л.В. Андріюк, К.В. Гарник и др. 40-41

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Еще одна победа в борьбе с кашлем: в фокусе новый лекарственный препарат 3

Макролиды в лечении острых инфекций дыхательных путей: по страницам зарубежных рекомендаций 5

Гострий бронхіт: сучасний підхід до терапії кашлю 6

Бронхообструктивные заболевания: персонифицированный подход и повышение приверженности пациентов к лечению 10-12

Современные возможности лечения хронического обструктивного заболевания легких: в фокусе фиксированная комбинация бронхолитиков длительного действия 21

Респираторная недостаточность и хроническое легочное сердце
В.К. Гаврисюк 22-23

Двойная бронходилатация при ХОЗЛ: эффективность и перспективы применения 24-25

Эффективность эрдостеина в лечении кашля у больных внебольничными пневмониями: результаты исследования МУКАСТАТ
И.Г. Березняков, М.Н. Лебединская, В.И. Березняков 26-28

«Сходинки» бронхіальної астми для пацієнтів України: подорож від низу до верху 34-35

Дайджест 45

Лікування загострень БА та ХОЗЛ згідно з міжнародними керівництвами 46

Бісептол® у практиці пульмонолога: втрачені й здобуті позиції
О.С. Толох, Н.Д. Рудницька, У.Б. Чуловська, Х.І. Вольницька 49-51

АЛЕРГОЛОГІЯ

Терапевтические возможности антилейкотриеновых препаратов у пациентов с атопическими заболеваниями 43

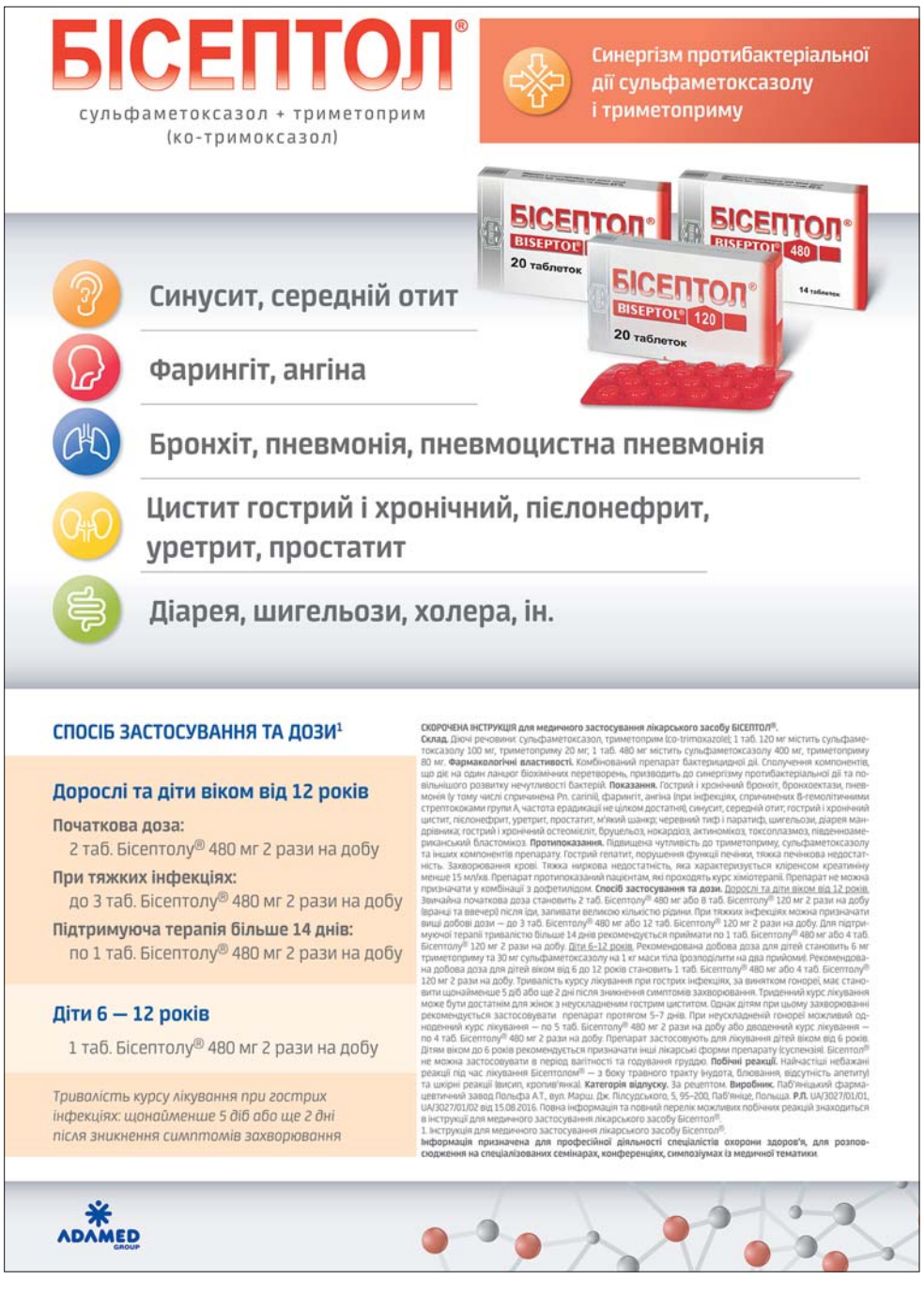
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Достижения современной оториноларингологии: конференция Украинского научного медицинского сообщества врачей-оториноларингологов 36-37

Лечение риносинуситов: к вопросу выбора интраназальной терапии
С.М. Пухлик 38-39

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Химическое оружие и борьба с ним в Первой мировой войне 52-53



Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет® екстракт

4 кратна концентрація*

- усуває нежить[1]
- полегшує носове дихання[2]
- запобігає ускладненням[3]

ПРЕПАРАТ РОКУ2017

Лікування гострого риносинуситу[4]

Синупрет® екстракт. Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищенна 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.
5. За даними аналітичних досліджень компаній "Бізнес-Кредит" та "SMD" за період III та IV квартал 2016 р. та I та II квартал 2017 р.

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

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

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

О.М. Біловол, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

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. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Л.О. Яшина, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Олександра Меркулова**

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

Контактні телефони:
Редакція ..... **(044) 521-86-97**
Відділ маркетингу ..... **(044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**
Підписано до друку18.12.2017
Газету віддруковано у ТОВ «Юнівест-Прінт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

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

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

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

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

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. 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 – 330 грн
- на 6 місяців – 660 грн
- на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

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 – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 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 – 280 грн, на півріччя –140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя –210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

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

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Бронхообструктивные заболевания: персонифицированный подход и повышение приверженности пациентов к лечению

19 октября в Киеве состоялся XI Национальный астма-конгресс (далее – Конгресс), который традиционно проводился под эгидой Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины (г. Киев).

Открытие Конгресса, объединившего участников форума вокруг наиболее актуальных проблем терапии бронхообструктивных заболеваний, прошло в теплой и приподнятой атмосфере. Выступления пользующихся авторитетом представителей отечественной пульмонологии, корифеев профессионального сообщества обеспечили мероприятию высокий научный уровень. С приветственным словом к участникам и гостям обратился председатель Конгресса, **академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко.**

Перейдя после этого к докладу «Современные возможности диагностики и лечения в эффективном ведении бронхообструктивных заболеваний в общей и специализированной медицинской практике», Ю.И. Фещенко подчеркнул важность фенотипирования и необходимость персонифицированного подхода к пациенту в рутинной клинической практике. Такой подход оправдан в силу того, что он связан не с какой-либо нозологией (бронхиальная астма, БА, или хронические обструктивные заболевания легких, ХОЗЛ), а с определенными молекулярными механизмами, которые лежат, например, в основе воспаления и могут служить биологическими маркерами или индикаторами патологических процессов в организме, что позволяет подобрать наиболее оптимальный вариант терапии для конкретного пациента.

В заключительной части своего выступления докладчик отметил, что широкое применение современных высокотехнологических методов диагностики, использование междисциплинарного подхода позволяют обеспечить персонифицированный подход к пациентам с бронхообструктивными заболеваниями, повысить эффективность терапии, уменьшить инвалидизацию и смертность.

Доклад **профессора кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук Людмилы Александровны Яшиной** был посвящен вопросам определения сочетания БА и ХОЗЛ, их фенотипов и эндотипов. Л.А. Яшина отметила, что синдром перекреста БА и ХОЗЛ (overlap-синдром) в силу своей гетерогенности и влияния коморбидности у разных пациентов не укладывается в определенную нозологию, что затрудняет оценку его распространения, диагностику и выбор метода терапии. Поэтому в настоящее время промежуточный подход к ведению пациента с предполагаемым перекрестным синдромом состоит в том, что в клинической практике следует учитывать симптоматику, а ставить диагноз – с помощью как рутинных, так и специализированных методов. При этом в диагностическом поиске необходимо опираться на имеющиеся нарушения у конкретного больного, а не на определенную нозологическую форму, что соответствует персонифицированному подходу, принятому в современной клинической практике.

Обширной программой Конгресса был предусмотрен целый ряд событий, в том числе сателлитный симпозиум при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн» (Великобритания) (?) (ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»). В прозвучавших здесь докладах были затронуты актуальные темы, вызвавшие оживленную дискуссию, в ходе которой обсуждались вопросы современной терапии бронхообструктивных заболеваний, а также возможности повышения комплайенса пациентов.

Новые данные о влиянии на пациент-ориентированные результаты использования современной комбинации бронходилататоров, основанные на принципах доказательной медицины, представил **кандидат медицинских наук М.М. Гвоздик (г. Киев).**

– Каковы ожидания от бронходилатационной терапии у пациентов с ХОЗЛ? Результаты Continuing to Confront COPD International Patient Survey по исследованию влияния ХОЗЛ на пациентов из 12 стран (n=4343) показали, что 8% пациентов надеются на снижение числа обострений, 18% – улучшение активности, однако подавляющее большинство больных (74%) ожидают от лечения уменьшения симптомов в целом (F. Jason et al., 2016).

Известно, что симптомы ХОЗЛ сложно поддаются лечению. Ранее было доказано, что в рутинной клинической практике более 50% пациентов с ХОЗЛ продолжают страдать одышкой на фоне монотерапии бронходилататорами длительного действия. Результаты американского исследования показали, что 59% пациентов на фоне постоянной бронходилатационной терапии (76% из них принимали тиотропий) имели одышку, оцененную по шкале mMRC в ≥2 баллов (M.T. Dransfield et al., 2011).

Согласно изменениям, внесенным в Рекомендации GOLD-2017, пациентам группы В в качестве стартовой терапии предлагается один из бронходилататоров: β_2-агонисты длительного действия (БАДД) или М-холинолитики длительного действия (МХДД). Но у пациентов с персистирующей одышкой на фоне монотерапии применяют двойную бронходилатацию (МХДД/БАДД). У больных с тяжелой одышкой назначение двух бронходилататоров рекомендуется в качестве стартовой терапии. Если добавление второго бронходилататора не улучшает симптомы, можно вернуться к монотерапии в качестве «шага вниз». Таким образом, в отличие от GOLD-2016 в обновленных рекомендациях двойная бронходилатация в качестве стартовой терапии предлагается всем пациентам с ХОЗЛ начиная с группы В.

Фиксированная комбинация умеклидиний/вилантерол (Аноро Эллипта) является представителем нового класса двойных длительно действующих бронходилататоров. Программа изучения действия препарата включает целый ряд независимых исследований с участием большого количества пациентов в разных странах (табл. 1).

Для пациента самым важным показателем лечения является быстрота наступления действия и сохранение терапевтического эффекта препарата после ингаляции. Эффективность длительно действующих бронходилататоров объективно оценивается по сохранению улучшения показателей спирометрии на исходе действия дозы – конечного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$).

Стабильный бронхорасширяющий эффект комбинации умеклидиний/вилантерол был продемонстрирован в ходе 24-недельного рандомизированного двойного плацебо-контролируемого исследования. Клинически значимое увеличение $ОФВ_1$ было выявлено уже спустя 15 мин после первой ингаляции; разница составила >100 мл по сравнению с плацебо. На 168-й день применения препарата было зафиксировано достоверное уменьшение одышки по шкале TDI и увеличение разницы количества баллов по результатам опросника SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), что свидетельствовало об улучшении самочувствия больных. Таким образом, было доказано, что применение фиксированной комбинации умеклидиний/вилантерол (Аноро Эллипта) объективно влияет на пациент-ориентированный результат (J.F. Donohue et al., 2013).

Результаты объединенного post hoc (ретроспективного) анализа 3 сравнительных исследований эффективности и безопасности комбинации умеклидиний/вилантерол показали достоверное увеличение конечного $ОФВ_1$: к концу исследования, на 168-й день лечения, средние различия составили

Таблица 1. **Программа исследований фиксированной комбинации умеклидиний/вилантерол**

Изучение профиля переносимости (1 исследование в течение 12 мес)	Изучение эффективности в сравнении с	
	плацебо (4 исследования)	тиотропием (3 исследования × 6 мес)
DB2113359 (n=562)	DB2113373 (n=1532)	DB2113360 (n=843))
	DB2113361 (n=1489)	DB2113374 (n=869)
	DB2114417 (n=348)	ZEP117115 (n=1191)
	DB2114418 (n=307)	

Таблица 2. **Обзор сравнительных исследований комбинаций МХДД/БАДД**

NCT02257385 завершенное	NCT01574651 завершенное	NCT02799784 завершенное	NCT0248798 завершенное	NCT03162055 продолжается
12-недельное исследование в параллельных группах	26-недельное исследование в параллельных группах	2 × 8-недельное исследование с перекрестным дизайном	2 × 12-недельное исследование с перекрестным дизайном	24-недельное исследование в параллельных группах
умек/ви 62,5/25 vs инд 150 + тио 18	инд/гли 110/50 vs тио 18 + фор 12	умек/ви 62,5/25 vs тио/оло 5/5	инд/гли 27,5/15,6 vs умек/ви 62,5/25	гли/фор 2×9/4,8 vs умек/ви 62,5/25
$ОФВ_1$	SGRQ	$ОФВ_1$	$ОФВ_1$	$ОФВ_1$

Примечания. Умек – умеклидиний; ви – вилантерол; фор – формотерол; гли – гликопирроний; инд – индакатерол; тио – тиотропий; оло – олодатерол.

86-105 мл по сравнению с тиотропием (M.R. Maleki-Yazdi, 2015).

При оценке влияния бронходилатационной терапии всегда учитываются показатели клинически значимого ухудшения: обострения, SGRQ ≥4 баллов, снижение конечного $ОФВ_1$ более чем на 100 мл. В исследовании D. Singh и соавт. (2016) было выявлено, что на фоне применения фиксированной комбинации умеклидиний/вилантерол риск развития клинически значимых ухудшений был на 43% меньше по сравнению с монотерапией тиотропием.

В свете обновленных Рекомендаций GOLD-2017 интерес исследователей также направлен на изучение эффективности и безопасности перехода с монотерапии на двойную бронходилатацию у пациентов с персистирующей одышкой. E.M. Kerwin и соавт. (2017) опубликовали результаты 12-недельного рандомизированного слепого исследования с участием 494 пациентов с ХОЗЛ (группы А и В по GOLD), проводившегося в 64 центрах 9 стран, в том числе Украины. Первичной конечной точкой был уровень $ОФВ_1$ на 85-й день терапии после эскалации в группе сравнения. Установлено, что переход на двойную бронходилатацию с помощью фиксированной комбинации умеклидиний/вилантерол клинически более эффективен по сравнению с монотерапией тиотропием у пациентов с умеренными проявлениями ХОЗЛ. Разница конечного $ОФВ_1$ на 84-й день терапии составила 73 мл (91 и 164 мл в группах тиотропия и умеклидиния/вилантерола соответственно). При этом статистически достоверное преимущество применения комбинации умеклидиний/вилантерол наблюдалось уже с первого дня эскалации.

Важным показателем безопасности усиления терапии у пациентов групп B, C и D является частота возникновения нежелательных явлений при переходе на двойную бронходилатацию. Спектр и частота побочных эффектов применения комбинации умеклидиний/вилантерол изучались в ходе 24-недельного мультицентрового рандомизированного слепого исследования с использованием параллельных групп. Было отмечено, что профиль переносимости в группе комбинированного лечения и группе приема тиотропия практически одинаков: 44 и 42% соответственно. Фатальные нежелательные эффекты составили по 2% в обеих группах. По результатам исследования было рекомендовано с осторожностью применять двойную бронходилатацию с помощью комбинации умеклидиний/вилантерол у пациентов с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи (M.R. Maleki-Yazdi et al., 2014).

Высокий профиль безопасности фиксированной комбинации умеклидиний/вилантерол обеспечивается наличием высокоселективного β_2-агониста вилантерола. По данным исследования R.J. Slak и соавт. (2013), селективность вилантерола in vitro сопоставима с сальметеролом, но более чем в тысячу раз превышает таковую у индакатерола и формотерола.

Распространенность ХОЗЛ в мировой популяции, а также социально-экономическая значимость этого заболевания объясняют тот факт, что сегодня проводится все больше сравнительных клинических исследований, в которых изучаются эффективность и безопасность применения новых фиксированных комбинаций длительно действующих бронхолитиков (табл. 2).

Данные систематического обзора и метаанализа результатов применения двойной бронходилатации в терапии ХОЗЛ свидетельствуют, что фиксированные комбинации более эффективны по сравнению с монокомпонентами. Применение каждой из комбинаций приводило к более значимому улучшению $ОФВ_1$; достоверную разницу между различными препаратами установить не удалось (L. Calzetta et al., 2016).

Доказательства, полученные в ходе завершенных исследований, а также промежуточные результаты незавершенных научных испытаний позволяют сделать вывод, что раннее назначение фиксированных комбинаций МХДД/БАДД обеспечивает пациентам с ХОЗЛ статистически достоверный регресс симптомов, улучшение функции легких и повышение качества жизни.

Кандидат медицинских наук К.С. Малиновская (г. Киев) познакомила присутствующих с методами оценки характера воспаления при выборе варианта терапии ХОЗЛ.

– В последние годы изменившийся подход к лечению и появление новых комбинаций бронхолитиков существенно расширили возможности лечения ХОЗЛ. При этом особое внимание специалистов обоснованно направлено на пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ, история болезни которых включает ≥2 обострений или ≥1 госпитализации за прошедший год. В то же время существуют категории больных, отвечающих на лечение ИГКС (ингаляционные глюкокортикостероиды)/БАДД.

Согласно критериям GOLD-2017 цели терапии ХОЗЛ имеют 2 стратегических направления: уменьшение выраженности симптомов и снижение риска, что, в свою очередь, подразумевает профилактику и лечение обострений, предупреждение прогрессирования заболевания и наступления смерти. Для оценки ответа больного на терапию врачу достаточно таких показателей, как облегчение симптомов, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение состояния здоровья пациента. Несколько сложнее оценить такие долгосрочные цели терапии, как снижение риска, поэтому клиницисты руководствуются имеющейся доказательной базой.

Преимущества терапии ИГКС/БАДД у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми обострениями изучались в мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TORCH, длившемся 3 года. Целью исследования было изучение эффективности действия комбинации сальметерол/флютиказон (Серетид) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью ХОЗЛ по сравнению с сальметеролом, флютиказона пропионатом и плацебо. Первичной конечной точкой указанного исследования была смерть от всех причин; этот показатель в группах комбинированной терапии и плацебо оказался сопоставимым (p=0,052).

Результаты исследования продемонстрировали снижение на 17,5% риска смерти от любых причин в группе, получавшей сальметерол/флютиказон, по сравнению с группой плацебо. Комбинированная терапия ИГКС/БАДД привела к значительному снижению частоты и выраженности обострений в долгосрочной перспективе. В то же время в ходе исследования TORCH было установлено, что комбинация сальметерол/флютиказон предупреждает обострения за счет множественного влияния на механизмы бронхиальной обструкции, одним из которых является замедление высвобождения гистамина (P.M. Calverley et al., 2007).

Следует заметить, что имеющиеся данные о влиянии эозинофилии на течение ХОЗЛ достаточно противоречивы и нуждаются в дальнейшем изучении. Тем не менее уже сегодня эозинофилию можно рассматривать в качестве предиктора ответа на терапию ингаляционными ИГКС. Кроме того, идентификация эозинофилии в качестве наиболее доступного биомаркера, позволяющего оценить ответ на применение ИГКС, может помочь в выборе варианта лечения конкретного пациента с ХОЗЛ, что полностью соответствует индивидуализированному подходу в современной медицине.

Каковы же предпосылки использования эозинофилов периферической крови в качестве биомаркера? Результаты, полученные в ходе независимых клинических исследований, подтверждают тот факт, что пациенты с эозинофилией ≥2% лучше отвечают на терапию комбинацией сальметерол/флютиказон.

Ретроспективный анализ двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ISOLDE, в котором изучалось влияние ИГКС на прогрессирование тяжелой и среднетяжелой степени ХОЗЛ, обнаружил более выраженное снижение $ОФВ_1$ у пациентов с эозинофилией ≥2% в группе плацебо по сравнению с группой флютиказона пропионата.

В исследовании TRISTAN было установлено, что применение комбинации сальметерол/флютиказон обеспечивает достоверное преимущество у пациентов с эозинофилией по сравнению с участниками из группы плацебо и больными из групп лечения монокомпонентами – сальметеролом и флютиказона пропионатом (P.M. Calverley et al., 2003).

Данные, полученные в предыдущих исследованиях, оказались сопоставимы с результатами исследования INSPIRE; post hoc анализ показал, что в группе сальметерола/флютиказона (Серетид) у пациентов с эозинофилией ≥2% частота обострений ХОЗЛ была достоверно ниже таковой в группе приема тиотропия (Wedzicha et al., 2008).

В целом метаанализ рандомизированных клинических исследований по изучению применения комбинации ИГКС/БАДД продемонстрировал, что 50-70% пациентов с ХОЗЛ имели уровень эозинофилии ≥2% (или ≥150 кл/мкл). Это дало основания включить в Рекомендации GOLD-2017 дополнения относительно применения ИГКС/БАДД:

Продолжение на стр. 12.

Бронхообструктивные заболевания: персонифицированный подход и повышение приверженности пациентов к лечению

Продолжение. Начало на стр. 10.

• к терапии пациентов группы С, страдающих постоянными обострениями, следует добавить второй бронходилататор (МХДД/БАДД) или назначить ИКС/БАДД;

• у некоторых пациентов группы D препаратами выбора могут быть ИГКС/БАДД. Более высокий уровень эозинофилии может также являться фактором, свидетельствующим в поддержку использования ИГКС-содержащих препаратов, однако этот вопрос еще находится на стадии обсуждения.

Итак, можно сделать следующие выводы:

• Показатель эозинофилии можно рассматривать в качестве предиктора ответа на терапию ИГКС/БАДД.

• GOLD-2017 рекомендует комбинацию ИГКС/БАДД некоторым пациентам в качестве терапии первой линии, в том числе пациентам с повышенным уровнем эозинофилии.

• Препарат Серетид имеет обширную доказательную базу у пациентов с ХОЗЛ и может быть рекомендован в качестве альтернативы у больных группы D с эозинофилией, а также у пациентов групп С и D с обострениями на фоне применяемой терапии.

Актуальным вопросам повышения приверженности пациентов с БА к выполнению лечебных рекомендаций было посвящено чрезвычайно интересное выступление **В.В. Мороза (г. Киев).**

– По результатам исследования REALISE survey неконтролируемая астма по-прежнему входит в перечень наиболее острых медицинских проблем в странах Европы. Как показал опрос 8 тыс. пациентов, проведенный в 11 европейских странах, примерно у 45% имелась неконтролируемая БА (D. Price et al., 2014). В ходе исследования также было установлено, что в дополнение к низким уровням контроля заболевания наблюдаются частые обострения:

• 44% пациентов сообщали об использовании оральных кортикостероидов в предыдущие 12 мес;

• 24% пациентов обращались за помощью в ургентном порядке;

• 12% пациентов были госпитализированы.

При этом обнаружилось, что >80% больных считают свою астму контролируемой, а из тех, у кого были обострения, требующие применения оральных кортикостероидов, 75% считают свое заболевание «не тяжелым».

По мнению Международной группы по оказанию помощи при респираторных заболеваниях в первичном звене (International Primary Care Respiratory Group), причиной отсутствия контроля БА является прежде всего низкая приверженность к лечению. Среди других причин, не позволяющих достичь контроля астмы, специалисты отмечают: неправильный диагноз; курение; коморбидность (аллергический ринит); неправильная техника ингаляции; вариабельность ответа на фармакотерапию (J. Haughney et al., 2008).

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2003), «приверженность» означает «степень изменения поведения человека, такое как прием лекарства, следование диете и изменение образа жизни в соответствии с рекомендациями, согласованными с врачом». При этом ВОЗ подчеркивает, что отношения между пациентом и врачом должны быть партнерскими.

В чем же причины низкого комплайенса пациентов с БА? Различают целый ряд факторов, часто взаимосвязанных. Так, поведение пациента обусловлено его возрастом, образованием, знаниями, восприятием заболевания, сопутствующей патологией, опасениями по поводу цены лекарств, побочных эффектов и зависимости. Неправильная техника ингаляции может быть сопряжена со сложностью устройств доставки препарата, а также нежеланием пациента демонстрировать ингалятор в общественных местах.

По данным исследования GAPP (2016), среди перечня причин, по которым пациенты меняют или прекращают применение препарата для лечения астмы, ключевое место занимает уменьшение или исчезновение симптомов (45%). Среди других причин отказа от лечения – развитие побочных эффектов (21%), беспокойство о возможном развитии таковых (18%), высокая цена препарата (13%) и неудобство его использования (9%). В исследовании приняли участие 1726 взрослых в возрасте ≥18 лет.

Следует отметить, что результаты, полученные в ходе клинических исследований, о приверженности пациентов к лечению, выше таковых в условиях реального мира. Если по данным метаанализа клинических исследований приверженность составляет 98%, то по результатам обсервационных исследований – не превышает 20%.

Низкий комплайенс пациентов к лечению ведет к неблагоприятным исходам заболевания, что увеличивает экономическую составляющую терапии и нагрузку на здравоохранение. В итоге формируется замкнутый круг, в котором стоимость лечения перекладывается на плечи пациента и его родных, что, разумеется, еще более снижает комплайенс.

Какими же должны быть меры профилактики, призванные повысить приверженность пациентов к лечению? M. Nose и соавт. (2003) и K.J. Petri и соавт. (2012) сгруппировали с этой целью разрозненные рекомендации:

• технические (упрощение режима, снижение количества доз в день, использование по возможности фиксированных комбинаций и пациент-ориентированных типов ингаляторов);

• поведенческие (использование вспомогательных средств для запоминания или напоминаний – компьютер, телефон, визиты на дом);

• образовательные (когнитивный и активный подход к обучению, предоставление информации пациенту о его болезни и лечении, беседы, аудиовизуальные материалы, работа в группе, контроль на дому, анализ обратной связи);

• социальные (практические или эмоциональные – поддержка членов семьи, информирование общественности, при этом практические подходы более эффективны);

• другие (комплексное вмешательство, сочетающее когнитивные и поведенческие аффективные компоненты, такие как доверительные отношения между пациентом и лечащим врачом или совместное принятие решений).

Мнение пациента относительно его приверженности несколько отличается от мнения по этому поводу медиков. Так, если фармпроизводители и врачи говорят о «приверженности», то сами пациенты больше заинтересованы в «вовлеченности», то есть в осознанности назначенной ему стратегии терапии. Это непосредственным образом влияет на его решения и действия, а также приводит к лучшему восприятию здоровья. Установлено, что пациенты, задействованные своими лечащими врачами в принятие решения, получали более высокую кумулятивную дозу противовоспалительных препаратов в течение года по сравнению с пациентами, не принимавшими участия в таких решениях. В итоге прямой и доверительный контакт с пациентами значимо улучшил соблюдение фармакотерапии и клинические исходы астмы (S.R. Wilson et al., 2010).

Рассмотрим факт приверженности к терапии как необходимость пациента принимать изменения в его жизни, тем более если речь идет о впервые выявленном заболевании. Наиболее частая причина сложности таких изменений – это амбивалентность или одновременное желание несовместимых вещей. Так как амбивалентность некомфортна, она часто ведет к прокрастинации, которую ошибочно принимают за резистентность. Однако прогресс возможен только при четком намерении меняться. Если такого намерения нет, происходит срыв, ведущий к отсутствию изменений.

Эффективным способом, позволяющим говорить с пациентами об изменениях, является мотивационное интервьюирование. Этот метод консультирования помогает задействовать и развивать внутреннюю мотивацию пациента, с тем чтобы изменить его поведение. Между традиционным консультированием и мотивационным интервьюированием есть существенная разница. В первом случае врач предполагает, что у пациента недостаточно знаний, поэтому предоставляет информацию, рассказывает о принципах здорового образа жизни и надеется, что пациент будет следовать этим инструкциям. Применяя мотивационное интервьюирование, врач развивает партнерские отношения с пациентом и обменивается информацией для выработки информированного решения (табл. 3). Таким образом врач и пациент обсуждают и достигают договоренностей (Carl J. Possidente et al., 2006).

Следует отметить, что отношения «пациент-врач» предполагают партнерство, при котором врач избегает роли «эксперта». Принятие пациента означает уважение его автономности и потенциала. Сострадание врача выражается в том, что он стремится действовать в самых лучших интересах пациента. В свою очередь, у пациента рождаются наилучшие идеи и мотивы к изменениям.

Партнерские отношения «пациент-врач» осуществляются посредством диалога, который включает открытые вопросы, подтверждение, отражение и резюмирование. Вопросы врача помогают понять внутреннюю мотивацию пациента. Подтверждение направлено на поддержку пациента и способствует более открытому диалогу. Отражение – на глубокое понимание того, что пациент думает и чувствует, чтобы затем возвратить это пациенту. Резюмирование – это отражение врачом более чем одного утверждения пациента в виде резюме.

Процесс мотивационного интервьюирования включает в себя 4 этапа: вовлечение, фокусирование, побуждение и планирование. Вовлечением называют процесс установления доверия в отношениях на основе взаимного уважения, а также настройка, выравнивание и построение терапевтических отношений. Фокусирование – это продолжающийся процесс поиска, создания и поддержания направления, постановка целей, определение приоритетов. В процессе первых двух этапов у пациента появляется побуждение к изменениям и выявляется собственная мотивация к ним, после чего можно переходить к планированию, которое состоит в разработке детального плана действий, с которым пациент согласен и который готов воплощать в жизнь.

Результаты исследования, где изучались убеждения и поведение пациентов с астмой, показали, что 95% врачей, прошедших тренинг по развитию навыков консультирования приверженности, оценили его как чрезвычайно полезный. В конце исследования (17±4 мес) уверенность врачей в использовании навыков консультирования увеличилась, равно как и частота использования этих навыков и их удовлетворенность своими консультациями (J.M. Foster et al., 2016).

Участники мероприятия отметили высокий уровень организации XI Национального астма-конгресса, информационную насыщенность прозвучавших на нем докладов. Выступления авторитетных специалистов и неподдельный интерес аудитории в очередной раз подтвердили важность Конгресса не только для пульмонологов, но и для врачей других специальностей.

Подготовила ***Наталия Позднякова***

Таблица 3. **Различия и последствия альтернативного подхода к принятию решений пациентом**

Традиционное консультирование	Мотивационное интервьюирование
Цель – мотивировать пациента	Цель – оценить мотивацию и сориентировать пациента на изменение поведения
Врач убеждает пациента изменить поведение	Врач понимает и принимает действия пациента
Врач ожидает уважения от пациента	Врач должен заслужить уважение пациента
Врач спасает пациента	Пациент спасает себя сам

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

Крок у майбутнє: доказова медицина і сучасні освітні технології

Світ невпинно пришвидшує рух. Сучасні люди прагнуть отримувати тут і просто зараз усе: враження, товари, інформацію. Доступність останньої є не тільки величезним надбанням, а й водночас великою проблемою, адже інформація, яку видають пошукові системи інтернету, не завжди є коректною, чесною та актуальною. Особливо це стосується медичної науки. Сьогодні Україною дедалі впевненіше крокує доказова медицина, яка є втіленням того, що називають лікуванням за правилами. Інструментом, за допомогою якого упроваджуються принципи доказової медицини, є стандарти клінічної практики, які, згідно з визначенням Інституту медицини США, є систематизованими загальними положеннями, що допомагають лікарям і пацієнтам приймати обґрунтовані рішення щодо методів лікування у конкретних клінічних випадках.
Необхідність стандартизації влучно відображена у книзі італійського письменника, лікаря Джузеппе д'Агата «Діти Гіппократа», написаної ще у середині минулого століття: «Доти, доки всі лікарі не будуть здатні встановити одному і тому самому хворому однаковий діагноз і призначити ідентичне лікування, про медицину як про науку не можна говорити серйозно». Ця цитата дуже влучно й точно формулює зміст доказової медицини або стандартизації дій у рамках клінічної медицини. Упровадження єдиних діагностичних та лікувальних стандартів, що відображають найкращий світовий досвід, має на меті забезпечити високу якість (не нижче середньої), оперативність і доступність (немає зайвих досліджень та призначень) медичної допомоги незалежно від регіону й місця проживання конкретного пацієнта, а також запобігання необґрунтованому призначенню препаратів. Тільки такий підхід забезпечить контроль якості, просте порівняння результатів лікування і таким чином спростить роботу лікарів.

Тим часом у вітчизняному медичному середовищі досі немає повного порозуміння з цього питання. Багато хто з лікарів не бачать переваг доказової медицини, хтось не розуміє, як на практиці використовувати цей інструмент, а хтось просто не знає, де черпати актуальну інформацію. Фактично зараз ми є свідками боротьби, інколи доволі драматичної, між традиційною – емпіричною – медициною і медициною доказовою. Класична медична освіта і практика побудовані на емпіричних засадах. **Емпірика** – це все, що отримали шляхом експерименту, на практиці, засноване на досвіді, спостереженні. Емпірична медицина базується на авторитетах. Як наслідок, протягом тривалого часу формувалися наукові школи, очолювані видатними вченими, які вирішували величезну кількість актуальних проблем. Але... Реалії такі, що представники різних шкіл мали і мають різні погляди на одні й ті самі речі. В результаті ми щодня стикаємося із тим, що в одного і того ж пацієнта з одними і тими самими симптомами сімейний лікар лікує своє, педіатр – своє, а ЛОР – також своє. Тому не дивно, що навіть у спеціалістів – вихідців із різних шкіл – також доволі часто спостерігаються неоднакові, іноді контраверсійні рішення стосовно діагностики, лікування тощо. Це саме те, про що так влучно у своїй книзі пише Джузеппе д'Агата. Свого часу на так званому аналітичному етапі розвитку науки емпірична медицина відповідала вимогам часу. Проте наука розвивається. Сьогодні медична наука набуває іншої якості – вона виходить на синтетичний етап. Тому й змінюються підходи. Сьогодні актуальний проблемно-орієнтований підхід, суть якого полягає в тому, що всі спеціалісти, незалежно від фаху, займаються проблемою з однакових позицій, заснованих на засадах доказової медицини. І для цього використовують нові інструменти – багатоцентрові клінічні дослідження, які дозволяють об'єктивізувати емпіричний досвід окремих шкіл і визначити реальну цінність методів діагностики, лікування, профілактики при конкретних захворюваннях. Саме результати таких досліджень і покладені в основу доказової медицини.

Яке значення має доказова медицина для практикуючих лікарів? Де знаходити перевірену інформацію й отримувати якісну медичну освіту? Про це та багато інше ми запитали **голову експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувача кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Василя Івановича Поповича**.

? Василю Івановичу, Ви активно впроваджуєте сучасні медичні стандарти в рутинну лікарську практику. Як Ви оцінюєте значення доказової медицини для звичайного лікаря? Чи бачите Ви прогрес в упровадженні медичних стандартів в українській оториноларингології?

– По-перше, доказова медицина, орієнтована на клінічні результати, а не на клінічні ефекти, потрібна для того, аби мінімізувати упереджений лікарський підхід й усунути систематичні помилки (перевести їх у категорію випадкових). На практиці виконання медичних стандартів – це запорука того, що кожному українцю в будь-якому регіоні у повному обсязі буде надано медичну допомогу належної якості. Нові підходи до лікування та профілактики з урахуванням сучасних світових поглядів на етіопатогенез захворювання, що ґрунтуються на засадах доказової медицини, дозволяють досягти максимальної ефективності лікування й уникнути поліпрагмазії з усіма її негативними наслідками. До того ж дотримання рекомендацій є своєрідним захистом лікаря. Від неправильного діагнозу, неефективного лікування, рецидиву хвороби, незадоволеного хворого, прокурора нарешті. Але, крім того, дотримання стандартів є ще етичною проблемою. Відомо, що сучасні рекомендації, засновані на доказах, є найкращою світовою практикою. І лікар, який їх не дотримується, діє принаймні неетично. З цим пов'язаний іще один важливий аспект. Коли ми будемо працювати етично, тобто за правилами, тоді ми з нашими іноземними колегами будемо однаково підходити до проблеми, ставити діагноз, лікувати, тоді ми будемо зрозумілими одні одним. І це наш шлях у відкритий світ, зокрема в Європу.

Якщо говорити про прогрес, то він, звісно, що є. Лікарі, які вже спробували втілити нові клінічні рекомендації на практиці, побачили, що нові методи працюють. Без додаткових методів обстеження, зайвого медикаментозного навантаження, даремних витрат – просто працюють. Але такі лікарі поки що у меншості. Проблема – в освіті. На жаль, нинішня медична освіта залишається емпіричною, як і все методичне забезпечення. Тому лікарям фактично немає звідки отримувати відповідні знання. І це – серйозна проблема.

? Чи стикаєтеся Ви у своїй роботі з несприйняттям принципів доказової медицини?

– На жаль, такий досвід я маю. Але я не назвав би це активним спротивом. Тут трохи інакша ситуація. Вже йшлося про те, що ми є свідками боротьби емпіричних знань і знань, заснованих на доказах. Брак знань, освіти тут відчувається особливо гостро. Дуже умовно, але людей, які з якихось суб'єктивних причин не визнають стандартів у медицині, можна поділити на три групи. Представники першої, як правило, це лікарі зі стажем, які не можуть відмовитися від методів, які звикли використовувати роками. Маємо звичайну зашкарублість. Такі лікарі призначають «простирадла» аналізів та медикаментів, абсолютно незважаючи ані на фармакоекономіку, ані на медикаментозну взаємодію, ані на побічні явища. Примусити цих людей працювати по-новому можна лише за допомогою контролю. І в цьому я покладаю великі надії на реформу медицини, яку нині задекларовано. Такий контроль зможуть здійснювати або асистуючі служби медичних страховий компаній, або пацієнти, які «проголосують» ногами, тобто підуть до інших лікарів. Ну і для того аби працювати по-новому, знову ж таки – потрібні сучасні знання. До другої групи належать ті, хто, може, і хотів би працювати згідно із засадами доказової медицини (таких лікарів більшість), але поки що не мають відповідних знань. Тож ці знання їм потрібно якось донести. Третя група – це коло лікарів, до речі, доволі «просунутих», які в принципі «за» доказову медицину. Вони мають певні емпіричні знання, на жаль, доволі поверхневі. От у них ця боротьба між емпіричністю і доказовістю відбувається особливо гостро. Як люди «просунуті», вони є активними учасниками соціальних мереж, і вся мережева спільнота є свідками й учасниками цієї боротьби. Особливо це стосується фармакотерапії. Володіючи певними, не завжди глибокими, знаннями в галузі проведення клінічних досліджень, сучасних клінічних рекомендацій, представники цієї групи всі лікарські засоби поділили на дві абсолютно нерівнозначні групи: препарати з доведеною ефективністю і так звані псевдоліки. Такий розподіл зрозумілий – дуже хочеться на всі випадки життя мати кілька дієвих засобів, які довели свою ефективність. І ось тут брак знань відчувається особливо гостро. Річ у тім, що Людство створило, за різними даними, від трьох до семи тисяч субстанцій. Усім їм присвоєно так звану міжнародну непатентовану назву (МНН), тобто вони визнані лікарськими засобами. І всі ці засоби, без сумніву, є величезним надбанням.

Що таке контрольовані клінічні дослідження лікарських засобів? Це насамперед дуже ретельний відбір пацієнтів, які мають відповідати критеріям включення, тобто з дуже жорсткими вимогами до діагнозу. І саме серед такої однорідної за діагнозом групи пацієнтів проводять дослідження тих чи інших препаратів. Тому основне завдання клінічних досліджень як основного інструмента доказової медицини – довести або ж спростувати ефективність того чи іншого засобу при конкретному діагнозі. А вимогою рутинної клінічної практики є постановка такого діагнозу з тим, щоб призначити відповідний препарат, який у цьому конкретному випадку має гарантовану ефективність.

Одними з перших препаратів, що пройшли через «горнило» таких досліджень, були антибіотики. У результаті їх було визнано ефективними препаратами. Але в руках невмілих та малоосвічених ці прекрасні препарати перетворюються на «псевдоліки». Приклад? На деяких ресурсах лунає думка стосовно ефективності антибіотиків при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів – препарати ефективні.

Крок у майбутнє: доказова медицина і сучасні освітні технології

І це абсолютна правда: антибіотики препарати із доведеною ефективністю з найвищим рівнем доказовості і рекомендацій. Але при яких захворюваннях? При ГРВІ антибіотики не показані. А от при так званих «ускладненнях» – гайморитах, етмоїдитах, фронтитах, тобто синуситах, вони показані. Тому згідно з рекомендаціями таких ресурсів призначення антибіотиків є показаним. За даними статистики вони використовуються у більш ніж 50% випадків, рівно стільки, скільки «ускладнень». І ось тут конфлікт між емпіричністю і доказовістю на тлі низького рівня освіти і знань проглядається особливо гостро. Справа в тому що у всьому світі вже понад 15 років, а в Україні майже два роки, згідно із сучасними рекомендаціями, діагностують і лікують гострий вірусний, післявірусний або бактеріальний риносинусит. І антибіотики показані тільки при бактеріальному, а це не більш як 5-7% пацієнтів. Інакше кажучи, для 50% пацієнтів антибіотик «шкідливий», не показаний. На тих же ресурсах рекомендується використання деконгестантів, знову ж таки при ускладненнях ГРВІ – синуситах. Сучасні рекомендації зазначають, що деконгестанти, антигістамінні, муколітики не довели своєї ефективності при типових випадках гострого риносинуситу, тому не рекомендуються. Тож як тепер називати ці препарати, які, до речі, рекомендуються з високим рівнем доказовості при інших захворюваннях? Подібні приклади можна навести й для методів діагностики, профілактики, хірургічних втручань. Тому важливо зрозуміти, що суть доказової медицини й полягає у тому, щоб встановити правильний діагноз і підібрати до нього ефективні й безпечні методи лікування за допомогою перевірених інструментів та засобів. Але для цього потрібні сучасні знання, знову ж таки – засновані на доказах.

Василю Івановичу, як Ви оцінюєте значення інтернет-ресурсів для професійного розвитку сучасних українських лікарів? Чи змінилося щось у цьому напрямі за останні 5-10 років?

– Необхідно розпочати з того, що вітчизняні лікарі почали використовувати інтернет саме для поглиблення своїх професійних знань не так уже й давно. У цьому сенсі ми дещо відстаємо від Європи та США. Це пов'язано з низкою причин, серед яких – повільний розвиток україномовного інтернету, відсутність можливості користуватися комп'ютером на робочому місці, небажання багатьох освітніх закладів упроваджувати інформаційні технології у процес навчання студентів, інтернів та лікарів, а також на етапі післядипломної освіти. Проте не може не тішити той факт, що сьогодні випускники медичних вишів – це молоде покоління тих, хто виріс на комп'ютерах, сучасних гаджетах та соціальних мережах. Безумовно, для цих людей інтернет є основним джерелом професійної інформації. Вони отримують навички коректного пошуку в мережі, вчать іноземні мови, спілкуються з іноземними колегами в соціальних мережах. Отже, медична спільнота сьогодні є неоднорідною: з одного боку, маємо багато молодих лікарів, які отримали багато інформації, проте не мають досвіду, з іншого – армію лікарів «зі стажем», що мають власні надбання, емпіричний досвід та знання, отримані ще з радянських підручників. У наш час, коли потік інформації зростає лавиноподібно, роль надрукованих підручників нестримно зменшується. Якщо ж говорити про клінічні настанови, що ґрунтуються на засадах доказової медицини, то, згідно з правилами, їх потрібно оновлювати один раз на 3-5 років, і жодне друковане видання не зможе їх адекватно відобразити. Тож одним із ключових завдань медиків-науковців та співробітників МОЗ України є приведення ситуації до спільного знаменника. Лікарів необхідно переконати, що отримання знань за допомогою інтернет-ресурсів – це сучасно, корисно та продуктивно. Разом із тим необхідно створити освітні ресурси, на яких інформацію, що відповідає принципам доказової медицини, буде подано як належить, із педагогічної точки зору методологічно правильно.

Якщо говорити про динаміку змін, то вона, безумовно, є. Сьогодні все більше кабінетів лікарів обладнують комп'ютерами, майже кожен медичний працівник користується смартфоном і має постійний доступ в інтернет. Проте кількість іще не означає якість. Як уже зазначалося вище, необхідно забезпечити лікарів якісними інструментами для роботи, тобто у нашому випадку – якісними знаннями.

Що Ви маєте на увазі, коли згадуєте ресурси з перевіреним контентом? Які приклади Ви можете навести?

– Насамперед, зрозуміло, що не Google і не соцмережі. Ресурси з перевіреним контентом рекомендує МОЗ у своєму наказі від 29.12.2016 № 1422 (п. 2). Серед них – американський ресурс Medscape, який розміщує для огляду оригінальні журнальні медичні статті, американські та європейські настанови, пропонує систему CME (Continuing Medical Education, на кшталт нашої «безперервної медичної освіти»), модифікований варіант бібліотеки Medline, останні новини світової медицини, інформацію про масштабні медичні заходи, а також медичні препарати, у тому числі їхні бази даних. Німецьким аналогом Medscape є ресурс Deutsches Arzteblatt, звернувшись до якого кожен лікар може отримати підготовчі матеріали до екзаменів, підручники та резюме німецьких клінічних протоколів. Корисним ресурсом є електронна бібліотека PubMed, у якій можна ознайомитися з результатами найновіших клінічних досліджень та метааналізів. На жаль, усі перелічені ресурси мають один суттєвий для наших колег недолік – матеріали викладено іноземною мовою, тож не всі українські медики мають змогу скористатися більшістю із них.

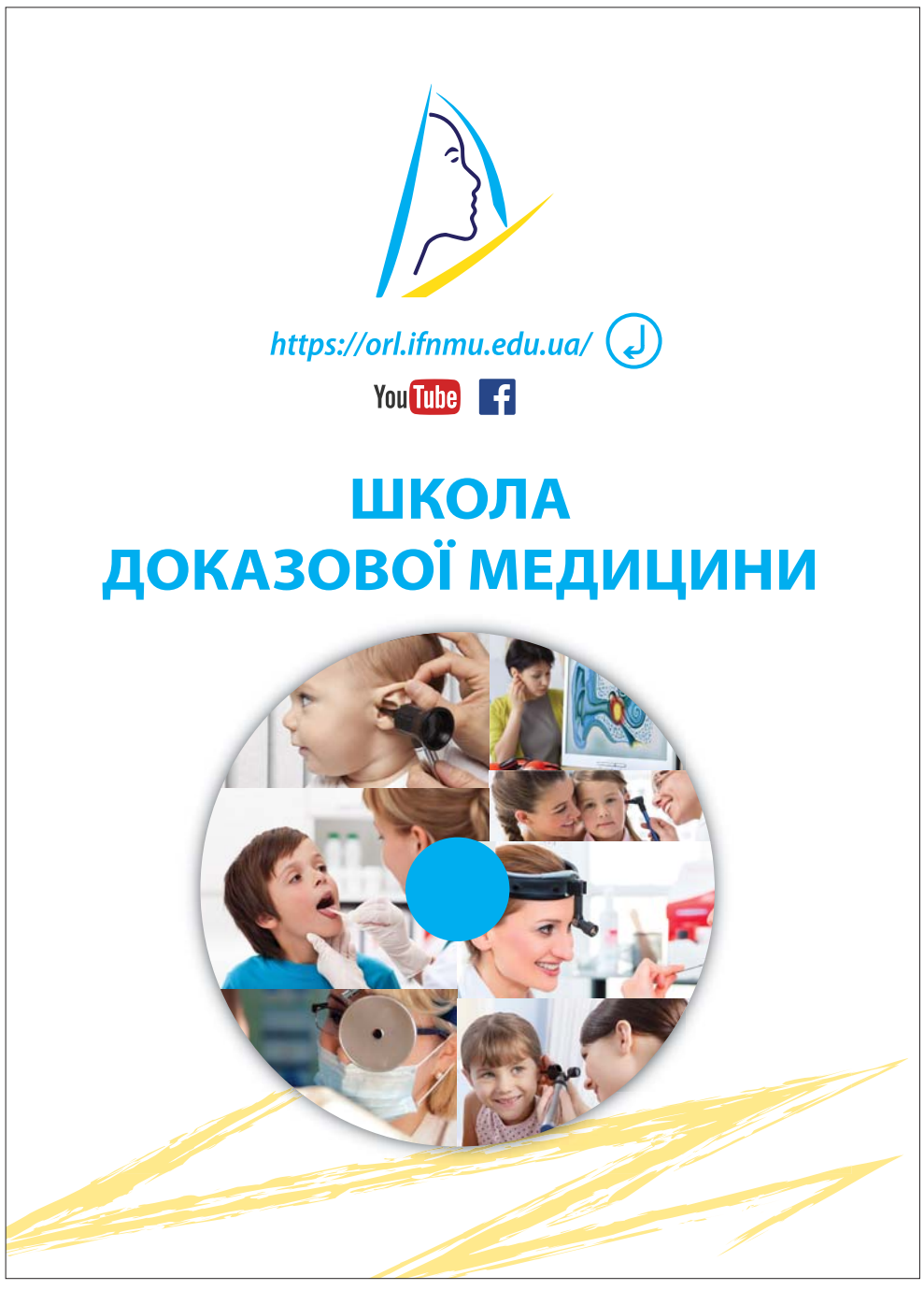
В Україні наразі немає єдиного інформаційного простору для медичних працівників. Цю роль намагаються брати на себе сайти медичних видань, які викладають архіви друкованих номерів та медичні новини, сайти деяких авторитетних наукових установ (наприклад, науково-дослідних інститутів, НДІ), інтернет-ресурси професійних асоціацій, медичних навчальних закладів. Нещодавно на базі Івано-Франківського національного медичного університету був створений інтернет-ресурс «Школа доказової медицини». Хоча він створений отоларингологами, але адресований всім спеціалістам, які так чи інакше контактують з пацієнтами ЛОР-профілю. Цей проект вже декілька років існує як школа в прямому розумінні цього слова, проте не кожен лікар має змогу особисто відвідати Школу, саме тому була створена інтернет-платформа, де кожен лікар у будь-який час у зручній йому обстановці та на рідній мові може отримати найактуальнішу інформацію про методи діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів.

Сучасним лікарям часто доводиться робити складний вибір, оскільки інформація, отримана з різних джерел, не завжди достовірна, а різноманіття лікарських препаратів на фармацевтичному ринку теж ставить їх перед важким вибором необхідного препарату. Саме тому медицина, яка базується на доказах, це правильне й обґрунтоване використання результатів клінічних досліджень для вибору алгоритму лікування у кожному конкретному випадку. Подібний підхід дозволяє зменшити кількість лікарських помилок, полегшити процес прийняття рішення для практикуючих лікарів. Інформація подається з урахуванням методології сучасної педагогіки. Тому лікарі тут знайдуть інформацію від анатомії і фізіології, причому не класичної, а сучасної, т.зв. функціональної, до сучасних методів фармакотерапії і хірургічних втручань. Немає, напевно, необхідності наголошувати, що весь контент ресурсу – це знання, засновані на доказовій медицині.

У розділах інтернет-проекту «Школа доказової медицини» кожний спеціаліст знайде корисну та необхідну для своєї роботи інформацію – сучасні протоколи і нормативи, відеолекції провідних спеціалістів, інформацію про майбутні заходи.

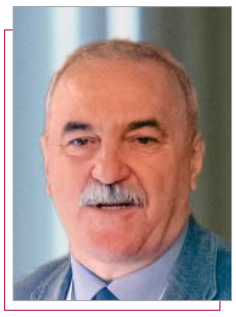
Василю Івановичу, які конкретні результати роботи електронного ресурсу Школи доказової медицини вже вдалося отримати?

– Наш проект ще дуже молодий, тому озвучувати якусь статистичну інформацію зарано. Проте ми вже фіксуємо неабияку активність користувачів сайту «*http://www.orl.ifnmu.edu.ua*». Я впевнений, що у нашого ресурсу світле майбутнє, ми відкриті до співпраці з кращими спеціалістами як з оториноларингології, так і з інших дисциплін. До того ж інтернет дає можливість привернути додаткову увагу до наших «реальних» заходів. Я впевнений, що саме така квінтесенція «живого» та інтернет-спілкування з практикуючими лікарями є ключем до успіху в подоланні «старого» мислення і недостатнього рівня сучасних знань.



Школа доказової медицини: нові події та проекти

У межах програми Школи доказової медицини в Україні відбулося безліч цікавих науково-практичних заходів для лікарів різних спеціальностей (терапевтів, педіатрів, оториноларингологів, сімейних лікарів). На черговий захід Школи, що пройшов 1 грудня у м. Кам'янці-Подільському, зібралося понад 300 практикуючих фахівців майже з усіх регіонів України. Програма нинішнього заходу на тему «Міждисциплінарний підхід до діагностики та лікування тонзиліту з позицій доказової медицини» включала лекції про сучасні тенденції в діагностиці і терапії тонзиліту, а також ознайомлення учасників із кращим світовим досвідом у лікуванні цього захворювання. Пропонуємо до уваги читачів стислий огляд подій конференції, а також запитаємо у спікерів Школи про їхні враження від проведеного заходу.



Організатори навчання Школи доказової медицини, ідейним натхненником і засновником якої є **голова експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович**, незмінно дотримуються основного принципу: актуальні проблеми захворювань ЛОР-органів розглядаються лише з позицій доказової медицини. Незважаючи на активне впровадження у вітчизняну систему охорони здоров'я європейських стандартів, багато хто з лікарів не готові відмовитися у своїй роботі від старих знань, досвіду, набутого ще у радянські часи, або ж використовують методи і знання, засновані виключно на своєму або чужому суб'єктивному досвіді. Демонстрація переваг використання в рутинній практиці принципів доказової медицини – основна риса Школи.

У центрі уваги грудневої кам'янець-подільської школи були захворювання глотки –тонзиліт і назофарингіт. Необхідно зазначити, що клінічна настанова «Тонзиліт» напередодні грудневого заходу Школи рішенням розширеної наради експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія» отримала офіційний статус. Тобто кожен лікар первинної, вторинної і третинної ланки медичної допомоги під час діагностики та призначення лікування тонзиліту має керуватися принципами, викладеними на сторінках клінічної настанови «Тонзиліт».

Нещодавно в організаторів Школи доказової медицини з'явився іще один привід для гордості – почав діяти однойменний інтернет-ресурс, засновники якого поставили собі за мету забезпечення професійної дистанційної освіти лікарів. У наш час лікарі за допомогою інтернету можуть знаходити інформацію про симптоми, методи діагностики та лікування хвороб, вивчати ринок лікарських засобів, дізнаватися новини теоретичної та практичної медицини тощо. Проте інтернет – це величезний хаб інформації, серед якої знайти те, що тобі насправді важливо й необхідно, непросто. Інтернет-проект «Школа доказової медицини» – це лише достовірна інформація, лише рекомендації, засновані на доказах, та якісна дистанційна освіта.

Під час роботи кам'янець-подільської Школи нам вдалося поспілкуватися із зірковими спікерами заходу та дізнатися їхню думку про результати реалізації проектів Школи доказової медицини, у тому числі нової інтернет-платформи.

Завідувач відділу ЛОР-патології дитячого віку ДУ «Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Григорій Єлизарович Тімен.

– Вважаю, що заходи Школи доказової медицини допомагають звести міст між вітчизняною та європейською медициною. Україна багата на талановитих лікарів, які звикли працювати у складних умовах. Створення якісного освітнього проекту, орієнтованого на лікарів первинної, вторинної і третинної ланок медичної допомоги, – це суттєва допомога великій кількості фахівців. Важливою особливістю проекту є те, що всі представлені тут матеріали мають практичне значення, відповідають принципам доказової медицини та захистять лікаря у разі виникнення такої потреби. Іще одним важливим здобутком нашої роботи є формування професійної спільноти нового зразка. Лікарі мають змогу не просто ознайомитися з актуальними «протокольними» фактами, а й почути думку експертів, висловити власне бачення, поставити запитання, на які не можуть самостійно знайти відповіді, дізнатися від своїх колег про їхній досвід упровадження засад доказової медицини. Створення інтернет-платформи проекту – іще один крок назустріч лікарям, адже тепер вони мають змогу якісно підвищувати рівень своєї освіти не полишаючи свого помешкання.

Завідувач кафедри оториноларингології Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Сергій Борисович Безшапочний.

– Останні два роки ми спостерігаємо зростання інтересу до Школи доказової медицини. Це не дивно з огляду на час, у який ми нині живемо. Сьогодні українські лікарі дістали змогу надавати медичну допомогу за тими самими стандартами, що й їхні європейські колеги. Звісно, що це приємна новина, адже тепер можна працювати за документами, які враховують найкращий світовий досвід. Однак розібратися в цих документах, дати їм правильну оцінку здатний не кожен лікар. У зв'язку з цим одним з основних завдань Школи є викладення змісту уніфікованих клінічних протоколів доступною мовою, надання відповідей на запитання: чому рекомендовано діяти саме так? У ході заходу доповідачі Школи, як правило, відповідають на десятки запитань учасників. Тож лікарі дізнаються багато нового, підвищують свій професійний рівень. Створення інтернет-ресурсу Школи – потреба часу. Сучасний лікар має постійно розвиватися, мати змогу в будь-який час знайти необхідну йому інформацію. Тож сайт Школи доказової медицини є своєрідною бібліотекою актуальної документації, у якій кожен може швидко знайти посилання на потрібний документ.

Завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, член експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Пухлик.

– Чесно кажучи, розпочинаючи свої виступи як спікер Школи доказової медицини, я трохи нервував. Адже під час доповідей діє система зворотного зв'язку: присутнім у залі ставлять ті чи інші запитання, а відповіді аудиторії одразу ж відображаються на екрані. Саме це й викликало у мене занепокоєння – я побачив низький рівень обізнаності багатьох учасників. Водночас це стало для мене своєрідним стимулом для подальшої роботи. Тепер можу констатувати, що рівень середнього відвідувача Школи суттєво зріс. Це, безумовно, пов'язано й зі здобутими протягом попередніх шкіл знаннями, і з тим, що нам вдалося привернути увагу широкої аудиторії до такого поняття, як доказова медицина. Усі клінічні рішення лікаря мають базуватися на наукових фактах – це головний принцип доказової медицини, який ми щоразу доносимо до наших слухачів. Чесно кажучи, роботи в нас іще багато, далеко не всі лікарі мають змогу та бажання відвідувати заходи Школи доказової медицини. Сподіватимемося, що створення інтернет-проекту допоможе пришвидшити впровадження принципів доказової медицини в рутинну клінічну практику більшості вітчизняних лікарів.

Завідувач кафедри оториноларингології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», член експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», доктор медичних наук, професор Володимир Васильович Березнюк.

– Школа доказової медицини – спеціальний фаховий ресурс для українських лікарів, який поєднує у собі науково-практичну роботу, освітні заходи, майданчик для обміну накопиченим досвідом та підвищення кваліфікації спеціалістів. У розділах Школи доказової медицини представлені новітні методи діагностики та лікування отоларингологічних захворювань, діючі адаптовані клінічні настанови та уніфіковані протоколи лікування. Кожен спеціаліст може у зручний для нього час переглянути доповіді найавторитетніших фахівців, а також запланувати відвідування цікавого для нього заходу. Ми горді тим, що про нас сьогодні говорять, пишуть, на наші заходи прагнуть потрапити спеціалісти різного кваліфікаційного рівня. За майже два роки існування Школи доказової медицини нам вдалося зламати безліч стереотипів, відповісти на сотні запитань і переконати українських лікарів, що нове – це не завжди щось складне чи страшне. Кожен лікар має підвищувати свій професійний рівень, адже медицина не стоїть на місті. Школа доказової медицини – це не просто хаб корисної інформації, це інструмент, який допоможе кожному практикуючому лікарю в його роботі.

Справді, кам'янець-подільський захід засвідчив зацікавленість медичної спільноти Школою доказової медицини. Організаторам вдалося неможливе – зробити атмосферу заходу святковою й робочою водночас. Висока активність слухачів Школи під час дискусій «Відкритий Мікрофон» укотре продемонструвала, що українські лікарі прагнуть нових знань, опановують нові принципи роботи та підвищують якість надання медичної допомоги. Редакція «Здоров'я України» вітає Школу доказової медицини з іще одним вдалим заходом, а користувачам нового інтернет-ресурсу Школи бажає якомога більше корисної та необхідної інформації.

MEDICAL PRACTICE

Алгоритм клінічної діагностики та фармакотерапії

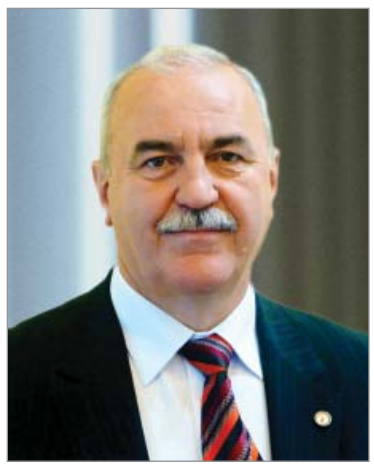
В.І. Попович, д. мед. н., професор, голова експертної групи МОЗ України за напрямами «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Переваги доказової медицини в реальній клінічній практиці

На щастя, дедалі більше українських лікарів стають на «світлу сторону» доказової медицини. Із розумінням того, що клінічна практика вимагає використання тих діагностичних та лікувальних методів, ефективність яких доведена в ході рандомізованих клінічних досліджень, змінюються не тільки схеми обстеження та лікування, а й діагнози. Скажімо, доказ того факту, що антибіотик є ефективним засобом лікування лише тих інфекцій, етіологічним чинником яких є бактеріальна флора, привело до необхідності диференційної діагностики запального процесу на вірусний та бактеріальний.

Саме з метою призначення раціонального лікування – такого, що підходить до діагнозу на кшталт ключа до замка, – сьогодні виділяють 3 форми гострих риносинуситів (ГРС): вірусну, післявірусну та бактеріальну. Клінічний протокол «Гострий риносинусит» дає інформацію про методи діагностики та лікування кожного з цих захворювань з позиції доказової медицини. Усвідомити значення доказової медицини для рутинної клінічної практики не так просто, як здається на перший погляд.

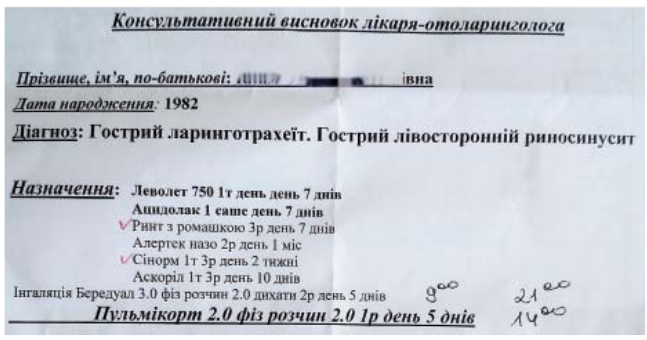
Наведемо декілька клінічних випадків із реальної практики, в яких було застосовано 2 різних підходи до ведення ГРС: емпіричний та доказовий, а також продемонструємо слабкі сторони першого та сильні – другого.



Клінічний випадок 1

Хвора М., 1982 р. н., скарги на головний біль, здебільшого з лівого боку, закладеність носа, рясні слизові виділення з носа, незначне підвищення температури тіла, сухий кашель. Хворіє 4-й день після контакту з хворим на гостру респіраторну вірусну інфекцію, самостійне лікування із використанням ацетилсаліцилової кислоти ефекту не має. Об'єктивно: температура тіла 37,4 °С. Пальпація та перкусія в проекції обох верхньощелепних пазух злегка болючі. При риноскопії: носова перегородка злегка викривлена вліво, гіперемія, набряк слизової оболонки носа – більш виражені зліва, рясні слизові виділення в носових ходах, звуження просвіту носових ходів. При орофарингоскопії: слизова оболонка задньої стінки ротоглотки ін'єкована судинами, смужка слизистих виділень, що стікають із носоглотки. Лімфатичні вузли шиї не збільшені.

Встановлений діагноз та схему лікування лікаря-оториноларинголога, до якого первинно звернулася хвора, наводимо нижче (рис. 1).



Консультативний висновок лікаря-отоларинголога

Прізвище, ім'я, по-батькові: [redacted] івна

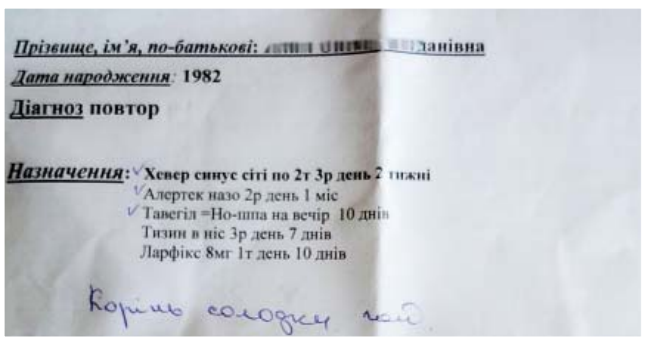
Дата народження: 1982

Діагноз: Гострий ларинготрахеїт. Гострий лівосторонній риносинусит

Назначення: Леволет 750 1т день день 7 днів
Ацидолак 1 саше день 7 днів
Ринт з ромашкою 3р день 7 днів
Алертек назо 2р день 1 міс
Сінорм 1т 3р день 2 тижні
Аскоріл 1т 3р день 10 днів
Інгаляція Бередуал 3.0 фіз розчин 2.0 дихати 2р день 5 днів 9⁰⁰ 21⁰⁰
Пульмікорт 2.0 фіз розчин 2.0 1р день 5 днів 14⁰⁰

Рис. 1. Консультативний висновок лікаря-оториноларинголога і схема лікування

Через 5 днів хвора знову звернулася до лікаря. Вона зазначила незначне покращення, зменшення інтенсивності кашлю, збільшення кількості слизових виділень з носа. Але головний біль був такої ж сили, що й 5 днів тому. Наводимо висновок лікаря-оториноларинголога після повторного огляду пацієнтки (рис. 2).



Прізвище, ім'я, по-батькові: [redacted] данівна

Дата народження: 1982

Діагноз повтор

Назначення: Хевер синус сіті по 2т 3р день 2 тижні
Алертек назо 2р день 1 міс
Тавегіл =Но-шпа на вечір 10 днів
Тизин в ніс 3р день 7 днів
Ларфікс 8мг 1т день 10 днів

Корінь солодки чай

Рис. 2. Висновок лікаря-оториноларинголога (повторний огляд)

Хвора приймала призначені лікарем препарати ще протягом 5 днів, після чого звернулася до іншого лікаря зі скаргами на рясні слизові виділення з носа, відчуття тяжкості в проекції верхньощелепних пазух, стікання виділень по задній стінці глотки, загальну слабкість.

Був встановлений **діагноз**: гострий післявірусний риносинусит (ГПВРС).

Призначене **лікування**:

1. Іригаційна терапія (промивання слизової оболонки носа ізотонічним розчином морської води Аква Маріс спрей).
2. Мометазону фуроат (Флікс по 50 мкг, двічі, у кожний носовий хід 2 р/добу).
3. Синупрет® екстракт (1 таблетка 3 р/добу).

Під час контрольного огляду на 3-й день лікування пацієнтка зазначила значне покращення стану – виділення з носа та відчуття стікання слизу по задній стінці глотки значно зменшилися, відчуття розпирання в проекції верхньощелепних пазух не турбувало. На 7-й день констатовано одужання.

Коментар експерта. При первинному зверненні пацієнтки за медичною допомогою у першому випадку отоларинголог не дотримувався методології встановлення діагнозу. Як відомо, головним у клінічній діагностиці ГРС є аналіз основних клінічних проявів, які поділяють на 2 групи: великі та малі (табл).

Згідно із сучасними рекомендаціями для встановлення діагнозу ГРС достатньо ≥2 великих або 1 великого та ≥2 малих симптомів. Наявність у пацієнтів 2 великих (закладеність і виділення з носа, смужка виділень на задній стінці глотки) та малих (головний біль, кашель) симптомів достатньо для встановлення діагнозу ГРС.

У диференційній діагностиці гострого вірусного риносинуситу (ГВРС) та ГПВРС про зазначений діагноз можна думати, якщо:

- у пацієнта є клінічні симптоми ГРС тривалістю >10 днів;
- за умови відсутності погіршення симптомів після 5-го дня від початку захворювання.

Отже, під час першого візиту до лікаря хворій був встановлений некоректний діагноз. Діагноз «Гострий лівосторонній риносинусит» взагалі некоректний. Як варіант може бути «Гострий лівосторонній одонтогенний риносинусит», проте він має свої особливі клінічні прояви. Встановлений первинний діагноз не відображає етіопатогенетичну сутність процесу (вірусний, післявірусний чи бактеріальний РС), по-друге, незрозумілою є логіка виділення саме лівобічного процесу, коли при обстеженні (зокрема риноскопії) виявлені симптоми запалення обох половин носа. Більш правильним діагнозом мав би бути «Гострий вірусний риносинусит».

Постфактум важко встановити супутній діагноз – ларингіт, трахеїт чи інше, але наявність кашлю при відсутності інших характерних для ураження нижніх дихальних шляхів симптомів можна оцінити як один із симптомів ГРС. У будь-якому разі лікування не відповідало принципам доказової медицини. Пацієнтці без клінічних симптомів гострого бактеріального РС **не за показаннями (!)** був призначений антибіотик, причому із порушенням рекомендацій, зазначених в інструкції. Крім того, діюча речовина антибіотика – левофлоксацин належить до групи фторхінолонів, які взагалі не рекомендуються для рутинної антибактеріальної терапії інфекцій ЛОР-органів. Також у призначеннях присутній деконгестант, ефективність якого при лікуванні не доведена. Призначення топічного кортикостероїда – **1 місяць (!)** – у цієї пацієнтки протипоказане, оскільки його призначають для терапії ПВРС. Комбінований засіб рослинного походження (синорм) узагалі не має призначатися, бо зареєстрований не як лікарський засіб, а як функціональний харчовий продукт, тобто біодобавка, ефективність якої не доведена.

Незрозумілими є також показання до призначення кількох бронхоактивних препаратів: комплексний препарат, що містить сальбутамолу сульфат, бромгексин, гвайфенезин (аскоріл), іпратропію бромід (беродуал), будесонід (пульмікорт). Численними клінічними дослідженнями їх ефективність при ГРС не доведена, а призначення при ГРС суперечить інструкції до застосування.

По суті, хвора М. не отримала жодного лікарського засобу, ефективність якого була б доведена при ГВРС, а частина з призначених препаратів не має таких показів, як ГРС. Не дивно, що результати «лікування» були невтішними. До речі, контроль лікування також був проведений із порушенням оптимальних строків, оскільки згідно з правилами відповідність пацієнта критеріям позитивної динаміки оцінюється через 36-48 год лікування.

Під час контрольного огляду динаміка була практично відсутня, а через призначення препаратів з недоведеною ефективністю (частина з яких узагалі була не показана) лікар не зміг дійти висновку стосовно ефективності лікування і визначення подальшої тактики. Тому лікар залишив попередній діагноз та додав до схеми «лікування» гомеопатичний препарат, який не довів своєї ефективності. Призначення антигістамінного, спазмолітичного та мукоактивного препаратів узагалі суперечить інструкції, оскільки ці засоби не показані для лікування ГРС. Проти всіх правил відбувається заміна одного деконгестанта іншим – згідно з інструкцією термін їх використання не має перевищувати 5-7 днів.

Отже, можна стверджувати, що неправильно встановлений діагноз потягнув за собою некоректне лікування препаратами з недоведеною ефективністю. Результатом такої хибної тактики стала не просто відсутність ефекту – стан хворої погіршився, оскільки при повторному візиті лікар призначив нестероїдний протизапальний препарат, спрямований перш за все на усунення вираженого больового синдрому. Намагання «підстрахуватися» призвело до призначення лікарем 8 засобів у перший візит та 5 додаткових – у наступний. Перед нами красномовний приклад поліпрагмазії: у рутинній клінічній ситуації лікарем призначено 13 препаратів.

Не дивно, що, витративши чимало грошей на дороге лікування та не отримавши результату, хвора змінила лікаря. Їй нарешті був встановлений правильний діагноз та призначене лікування, що відповідає принципам доказової медицини. Ефективність терапії була оцінена, згідно з правилами, на 3-й день. Констатовано позитивну динаміку, лікування було продовжено без змін. На 7-й день лікування пацієнтка одужала.

Вищенаведений клінічний випадок узагалі можна вважати майже еталонним для демонстрації того, як робити не можна. Не можна недбало ставитися до діагностики, призначати препарати з недоведеною ефективністю, а також засоби, що не зареєстровані як лікарські.

Таблиця. **Аналіз основних клінічних проявів**

Нозологічна одиниця	Визначення	Симптоми/ознаки	
		великі (основні)	малі (додаткові)
Гострий риносинусит	Раптова поява ≥2 симптомів, один з яких є великим	Закладеність/ обструкція носа	Біль і/або відчуття тиску в проекції приносових пазух
		Виділення з носа (переднє або заднє затікання)	•Зниження або втрата нюху •Кашель

Клінічний випадок 2

Пацієнт К., 36 років, скаржиться на головний біль у ділянці проекції верхньощелепних та лобних пазух, закладеність носа, рясні слизові виділення з носа, субфебрильну температуру тіла ввечері, кашель. Хворіє 5-й день. Не лікувався. Об'єктивно: температура тіла 37,1 °С. Носове дихання значно утруднене, незначна кількість виділень, пальпація таперкусія в проекції обох верхньощелепних пазух злегка болючі. Орофарингоскопія: слизова оболонка задньої стінки рожева, вкрита слизовим нальотом. Лімфатичні вузли шиї не збільшені.

Діагноз сімейного лікаря: Гострий вірусний риносинусит.

Призначено: Додаткові методи обстеження не призначалися. Лікування: іригаційна терапія (Аква Маріс спрей – ізотонічний розчин); комплексний фітоніринговий препарат Синупрет® екстракт по 1 таблетці 3 р/добу.

Через 3 дні лікування спостерігався виражений регрес суб'єктивних і об'єктивних ознак порівняно з початковими показниками, побічних явищ виявлено не було. На 7-й день терапії скарги відсутні, констатовано одужання, лікування завершено.

Коментар експерта. Призначене лікування повністю відповідає рекомендаціям Уніфікованого клінічного протоколу та принципам доказової медицини. Завдяки цьому вдалося досягти не тільки позитивної динаміки на 3-й день, а й одужання у визначений термін (на 7-й день). При високій ефективності лікування відсутні небажані реакції, окрім того, вдалося запобігти поліпрагмазії та суттєвим фінансовим витратам.

АКВА® МАРІС

ПРОДУКТИ НА ОСНОВІ ВОДИ АДРІАТИЧНОГО МОРЯ

чистота[1]

досвід застосування[2]

натуральність[1]

Бренд №1 в Україні[3]

jgl

«Ядран-Галенська Лабораторія д.д.», Хорватія. Представництво в Україні: 01015, м. Київ, вул. Московська, 43/11. Тел.: +38 (044) 375 54 16. Аква Маріс, спрей назальний, 30 мл, ДПВ № 10/2017 від 16.06.2017 згідно з постановою КМУ від 02.10.2013 р. № 753. Застосовується як допоміжний засіб при інфекційних захворюваннях носа та носоглотки в осінньо-зимовий період (ГРЗ, ГРВІ та застуда). Особливості застосування: не використовувати при підвищеній чутливості до компонентів засобу. Медичні вироби. Не є лікарськими препаратами. З приводу детальнішої інформації звертатися до інструкції із застосування.

Інформація призначена для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

[1] Сайт www.aquamaris.com.ua

[2] Торговельна марка Аква Маріс® – переможець у номінації «Препарат від нежитю» конкурсу «Фаворит успіху 2011», «Фаворит успіху 2012», «Фаворит успіху 2013», «Фаворит успіху 2014», «Фаворит успіху 2015», «Фаворит успіху 2016». Торговельна марка Аква Маріс® – переможець у номінації «Препарат року» серед елімінаційних препаратів конкурсу «Панацея 2012 і 2014 р.».

[3] Бренд Аква Маріс є переможцем конкурсу «Фаворити Успіху» 2011-2016 рр.
Бренд Аква Маріс є переможцем конкурсу «Панацея» у 2012 і 2014 р.

www.aquamaris.com.ua

В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Грип та його ускладнення: у фокусі – патогенез

Продовження. Початок у № 3 (40), 2017 р., стор. 12-14.

В.С. Копча

Оманливі думки не перестають залишатися оманливими лише через те, що з ними погоджується більшість.
Л.М. Толстой

Патогенетична терапія геморагічного набряку легень має істотні особливості і, на жаль, об'єктивні обмеження. На початковій фазі набряку відбувається нагромадження рідини й розширення простору в альвеолярно-капілярній мембрані (АКМ), що відразу ж призводить до порушення дифузії кисню крізь цей бар'єр, водночас рівень дифузії вуглекислого газу залишається практично незмінним (його дифузійна здатність у 20-25 разів вища, ніж у кисню) [6, 18-20]. При подальшому прогресуванні набряку порушується дифузія вуглекислого газу. На початковому етапі набряк іще не виходить за межі інтерстицію та базальної мембрани альвеолоцитів і, по суті, ще є інтерстиціальним. На цьому етапі рідина не пропотіває в альвеоли, але рівень гіпоксії однаково зростає і може проявлятися посиленням ознак гострої дихальної недостатності у вигляді тривоги, відчуття нестачі повітря, швидко наростаючої задишки з ціанозом, хоча фізикальна картина в легенях мізерна й проявляється у вигляді жорсткого дихання і сухих хрипів, а також незначним дифузним аускультативним послабленням дихання.

При рентгенологічному обстеженні у фазі інтерстиціального набряку легень можна виявити лише неістотне посилення легеневого малюнка. Наступним етапом є пропотівання рідини й проникнення формених елементів крові в альвеоли. З цієї миті набряк стає альвеолярним, а отже, практично некерованим, з усіма властивими йому клінічними ознаками (рис. 2-4). Досвід показує, що саме момент переходу від інтерстиціального в альвеолярний набряк є критичним для хворих із геморагічним набряком легень при грипі. Розвиток альвеолярного набряку легень часто відбувається лавиноподібно, і терапія нерідко вже виявляється малоефективною.

Тому вкрай важлива саме рання діагностика початку геморагічного набряку легень при грипі. Незважаючи на те що клінічно геморагічний набряк легень проявляється скупо, саме клінічні симптоми, особливо їх динаміка, здатні вказати на розвиток набряку легень. Одним із таких симптомів є прогресуюча задишка. Це фактично єдиний суб'єктивний і об'єктивний критерій, що сигналізує про необхідність початку проведення протинабрякової терапії. Цей момент не можна пропустити у жодному разі, оскільки лише на стадії інтерстиціального геморагічного набряку легень іще можна отримати помітний ефект від патогенетичної терапії. У разі розвитку альвеолярного набряку можливий несприятливий прогноз для життя хворого. У зв'язку з цим саме на стадії інтерстиціального набряку слід провести всі можливі заходи інтенсивної терапії.

Насамперед необхідно скорегувати підвищену проникність капілярної ланки мікроциркуляції. На цьому етапі єдиними ефективними препаратами, незважаючи на тривалі дискусії про доцільність їх призначення, є глюкокортикоїди, здатні блокувати провідні патогенетичні шляхи геморагічного набряку при грипі. Глюкокортикоїди справляють потужну протинабрякову дію (найефективніший – дексаметазон), мембраностабілізуючий (стабілізація клітинних мембран капілярних ендотеліоцитів, базальних мембран капілярів та альвеолоцитів), імуносупресивний (блокування аутоімунних реакцій), антитоксичний, замісний і антистресовий ефект, а також сприяють репарації, стимулюючи клітинний геном. Досвід показує, що добова доза глюкокортикоїдів має бути доволі високою (в перерахунку на преднізолон близько 300 мг), і вводять їх при цьому стані тільки внутрішньовенно, хоча ефективними можуть бути й нижчі дози. На ранніх етапах терапії перевагу слід віддавати дексаметазону, зважаючи на те, що він забезпечує найбільш виражений протинабряковий ефект серед усіх глюкокортикоїдів. Таку інтенсивну терапію призначають за життєвими показаннями, і триває вона, як правило, не більш як 3-5 діб. Така схема призначення практично не може сприяти розвитку імунодефіциту з наступними бактерійними ускладненнями [4, 6, 20, 21].

Питання про ефективність глюкокортикоїдів при геморагічному набряку легень на сьогодні залишається дискусійним. Так, на превеликий жаль, неврахування факту розвитку у хворих на тяжкий грип не вірусної пневмонії, а токсичного геморагічного набряку легень призвело до того, що в адаптованій клінічній настанові «Грип та гострі респіраторні інфекції» (2014) введено заборону призначати кортикостероїди. Є лише єдина поправка: «Застосування кортикостероїдів у малих дозах можна розглядати у пацієнтів із септичним шоком, які потребують судинозвужувальних препаратів, і з підозрою на наднирникову недостатність» [12]. Натомість призначення кортикостероїдів за життєвими показаннями і з урахуванням механізмів їхньої фармакологічної дії дає хворому шанс на виживання та одужання.

Наразі не розроблено лікарських засобів та методів для ефективної терапії при ушкодженні легеневих капілярів [20]. Хворим із геморагічним набряком легень призначається патогенетичне лікування з паралельним забезпеченням транспорту й дифузії кисню та вуглекислого газу в системі АКМ, про що йтиметься далі.

Особливістю проведення протинабрякової терапії при грипозному геморагічному набряку легень є її обмеженість, яка тісно пов'язана з об'ємом парентерально введеної з метою дезінтоксикації рідини. Звісно, що при тяжких чи навіть неускладнених формах грипу парентерально вводять не більш ніж 300-400 мл рідини, переважно розчини дрібномолекулярних декстранів. При проведенні протинабрякової терапії перевагу віддають таким дрібномолекулярним нативним колоїдам, як 10-20% розчин альбуміну. Кристалоїдні розчини вводити не рекомендовано внаслідок їхньої здатності швидко проникати в тканини, у результаті чого може виникнути набряк або ж посилитися вже наявний.

Одночасно вживають заходів для «розвантаження» малого кола кровообігу. За допомогою елементарних прийомів можна досягти позитивного ефекту, до яких, зокрема, належать напівсидяче положення зі спущеними ногами, а також такі відволікаючі процедури, як гарячі ножні ванни, накладання венозних джгутів на нижні кінцівки.

Застосування гангліоблокаторів для «безкровного кровопускання» з метою зниження тиску в малому колі кровообігу й депонування крові на периферії практично неможливе через небезпеку системного зниження артеріального тиску і порушення тканинної перфузії легень, які вже й так страждають від гіпоксії. Це ж стосується і звичайного кровопускання, оскільки ефективною при набряку легень може бути евакуація не менш як 500 мл крові [1, 6, 20]. Для розвантаження малого кола кровообігу можна застосовувати 2,4% розчин теофіліну по 10 мл внутрішньовенно, попередньо розвівши його в 10-20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Для корекції небажаного позитивного хронотропного ефекту останнього допустиме застосування 0,06% корглікону внутрішньовенно не більш ніж 0,5 мл в окремому шприці (також розведений в ізотонічному розчині).

Як ефективний протинабряковий засіб застосовують фуросемід у разовій дозі 60-120 мг, і надалі у разі необхідності його використовують під контролем показників гемодинаміки та з оцінкою ефективності терапії. Проте не всі автори погоджуються, що фуросемід забезпечує ефективну протинабрякову дію, хоча й відзначають позитивний вплив останнього на оксигенацію [6, 20].

Слід зауважити, що застосування осмотичних діуретиків при грипозному набряку легень досить небезпечне. Адже сечовина вільно проникає в інтерстиціальний простір, посилюючи набряк тканини, а у разі застосування манітолу необхідно враховувати можливість виникнення різкого підвищення внутрішньосудинного об'єму крові, що також може призвести до посилення набряку. Тому найбезпечнішим засобом, щоправда, вже онкотичної протинабрякової терапії, є застосування 20% розчину альбуміну. Водночас у разі прогресування набряку легень і його переходу в альвеолярну фазу можливе застосування й осмотичних діуретиків, але за життєвими показаннями. На думку низки авторів [6, 20], при набряку легень перевагу слід віддавати сечовині, яку вводять у вигляді 30% розчину в дозі 1,0-1,5 г/кг зі швидкістю 30-60 крапель на хвилину. Проте з огляду на зазначену вище інформацію, така перевага доволі сумнівна.

Для корекції гіпоксичних розладів при інтерстиціальному набряку легень застосовують кисневу терапію – від інгаляційної до екстракорпоральної. Механізм дії інгаляційної оксигенотерапії полягає у збільшенні парціального тиску кисню у вдихуваній хворим газовій суміші (повітряно-кисневій). Застосування чистого кисню можливе тільки на короткий період, оскільки як сильний окислювач він додатково може призвести до пошкодження АКМ. Найбільш оптимальними й безпечними вважають повітряно-кисневі суміші з умістом кисню не більш ніж 60% (зазвичай 40-50%) зі швидкістю введення по носових катетерах 4-6 л/хв [6].

У разі виникнення загрози розвитку альвеолярного набряку легень і швидко прогресуючої дихальної недостатності, що супроводжується вираженою гіпоксією, хворого необхідно перевести на штучну вентиляцію легень (ШВЛ), особливістю якої є наявність спеціальних режимів, – з постійним позитивним тиском у процесі ШВЛ або підвищеним тиском при видиху. Використовують також високочастотні режими ШВЛ і осциляторну модуляцію дихання [20].

Такі режими, з одного боку, запобігають розвитку альвеолярної фази набряку легень і сприяють зменшенню інтерстиціального набряку, а другого – здатні підвищити понижену оксигенацію крові за рахунок посилення дифузії газів крізь АКМ. Переведення хворого на ШВЛ має бути мотивоване й показане пацієнтам за наявності зниження сатурації артеріальної крові киснем. Основна мета оксигенотерапії полягає у підтримці рівня насичення крові киснем не менш ніж 90% [20].

При вираженому пошкодженні АКМ жодні варіанти ШВЛ, навіть із високим умістом кисню у вдихуваній суміші, не забезпечать належного насичення крові киснем та ефективне виведення вуглекислого газу. У такому разі єдиним методом забезпечення оксигенації крові залишається екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). Фактично це апарат «штучних легень». Розробку й практичне використання таких апаратів розпочали ще в 1970-ті роки. Звісно, що зараз вони більш ефективні й доступні для практичного застосування. Водночас усе ще залишаються дорогими, відтак – їх використання обмежене. Та й їхня ефективність залишається недостатньою. Проте саме розробка ефективних апаратів для ЕКМО наразі є фактично єдиним реальним і перспективним засобом для хворих з ушкодженням АКМ легень. Альвеолярно-капілярний сектор легень має надзвичайно високий регенераторний потенціал [6, 18-20], тому ефективна тимчасова «заміна» його основних функцій ЕКМО за відсутності наступного ушкодження робить можливим швидке відновлення пошкоджених тканин цього життєво важливого органа.

Нерідко тяжкі форми грипу ускладнюються геморагічним набряком мозку та його оболонок [4, 6, 20] (рис. 5), який зазвичай помилково трактують як «грипозний менінгоенцефаліт». Набряк мозку й оболонок при грипі може бути не лише наслідком ураження власне мікросудин, а й зумовлений значною гіпоксією, спричиненою легеневою патологією. Клінічна картина набряку мозку та його оболонок при грипі досить

інформативна, що дає змогу рано розпізнати таке ускладнення і вдатися до протинабрякової терапії. З огляду на особливості патогенезу цього набряку, який виникає внаслідок ушкодження мікросудин, і його геморагічну природу необхідно знову повернутися до глюкокортикоїдної терапії, передусім – до дексаметазону. В іншому протинабрякова терапія кардинально не відрізняється від тактики, засобів і методів, використовуваних у патогенетичній терапії набряку мозку та його оболонок при менінгоенцефаліті. На жаль, первинне ураження центральної нервової системи (ЦНС) при грипі нерідко призводить до несприятливих наслідків. Однією з основних причин цього є низька ефективність антивірусної терапії, зумовлена об'єктивними викладеними раніше поясненнями.

У разі комбінованого первинного ураження легень і ЦНС у хворого на грип (ураховуючи їхні патогенетичні особливості), навіть незважаючи на проведення інтенсивної терапії, прогноз для життя у такого пацієнта завжди залишається сумнівним.

На практиці лікарі нерідко зловживають антибіотиками. Необхідно пам'ятати, що ці препарати мають чіткі клінічні показання до застосування: 1) украй тяжкий ступінь грипу (гіпертоксична форма); 2) грип у дітей віком до 2 років, вагітних, різко ослаблених хворих, осіб похилого і старечого віку; 3) бактерійні ускладнення; 4) супутні хронічні захворювання, які можуть загостритися під впливом грипу. У решті випадків антибіотики протипоказані, адже підсилюють алергізацію організму, пригнічують утворення протигрипозних антитіл, збільшують частоту виникнення різних ускладнень [17].

Ефективність антибіотиків пеніцилінового ряду та цефалоспоринів істотно обмежує широке розповсюдження штамів бактерій, які продукують пеніцилінази, цефалоспоринази й хромосомні бета-лактамази. Тому при тяжких бактерійних ускладненнях грипу слід застосовувати цефалоспорини III-IV покоління, комбінації цефалоспоринів чи пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамаз, аміноглікозидами III покоління, а також макроліди III покоління (не поєднувати з пеніцилінами й цефалоспоринами – антагонізм). Препаратами вибору можуть бути «респіраторні» фторхінолони III-IV покоління, які мають високу антибактерійну активність і широкий спектр дії, зокрема на полірезистентні грамнегативні та грампозитивні бактерії. Високоефективними, у тому числі при нозокоміальних інфекціях, є оксазолідинони (в Україні зареєстрований лінезолід), які цілком позбавлені перехресних реакцій з іншими антибіотиками, однак діють тільки на грампозитивні бактерії, анаеробні бактероїди й клостридії. Засобами резерву залишаються карбапенеми (тієнаміцини), які мають найширший спектр дії.

З метою первинної специфічної профілактики (насамперед осіб категорії ризику) наразі проводиться прискорена розробка і реєстрація специфічних вакцин на основі виділеного штаму збудника.

Грипозні вакцини виготовляють з актуальних штамів вірусу грипу людини, які щороку рекомендує ВООЗ для використання в майбутньому епідемічному сезоні на підставі аналізу епідемічної ситуації. Ці рекомендації розробляють, спираючись на дані епіднагляду за ситуацією із грипом, який здійснюють через всесвітню мережу у 110 лабораторіях 83 країн світу.

Щеплення проти грипу захищає від захворювання близько 80% здорових дітей і дорослих. У старих людей захист дещо слабший, але вакцинація однаково істотно зменшує ступінь тяжкості грипу, знижує частоту ускладнень і летальних наслідків.

Нині для профілактики грипу застосовують переважно інактивовані грипозні вакцини – препарати, що містять антигени вірусів грипу актуальних штамів, які циркулюють саме у цей час і спричиняють епідемію. Вони належать до трьох серотипів вірусу грипу: A/H1N1, A/H3N2 і B. Вірус грипу вирощують у курячих ембріонах, інактивують і ретельно очищають від білків та інших баластних компонентів курячого ембріона.

Застосовують три види інактивованих грипозних вакцин: цільновіріонні, спліт- і субодиничні вакцини.

Цільновіріонна вакцина містить інактивовані високоочищені незруйновані (цілісні) віріони вірусу грипу.

Спліт-вакцина містить зруйновані інактивовані віріони вірусу грипу; до її складу входять усі віріонні білки вірусу, не тільки поверхневі, а й внутрішні антигени. Завдяки високому очищенню в ній немає вірусних ліпідів і білків курячого ембріона.

Субодинична вакцина включає лише два поверхневих вірусних білки – гемаглютиніну й нейрамінідази, найважливіших для індукції імунної відповіді проти грипу. Решта білків віріона й курячого ембріона видаляється при очищенні.

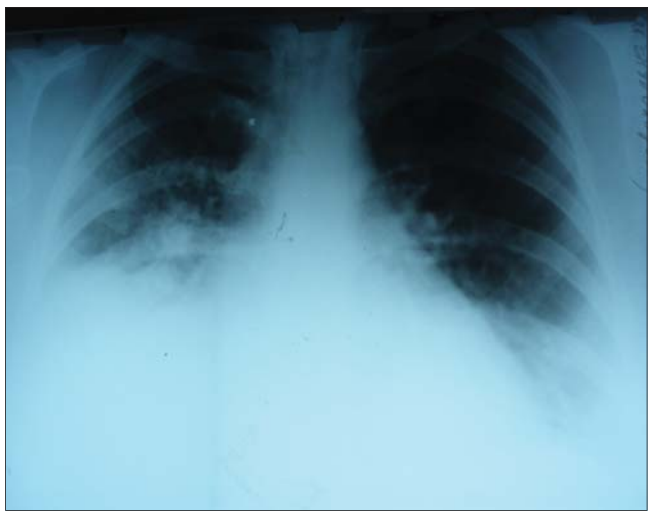


Рис. 2. Рентгенограма хворої К., 27 років: грип A/H1N1 у фазі альвеолярного набряку легень

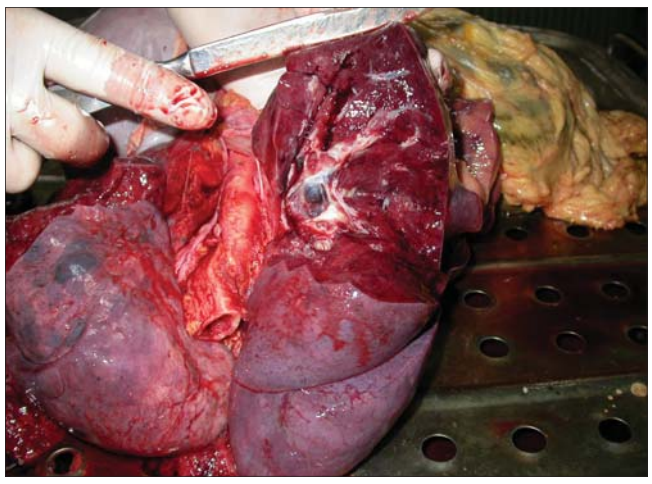


Рис. 3. Макропрепарат хворої К.: геморагічний набряк легень при грипі A/H1N1

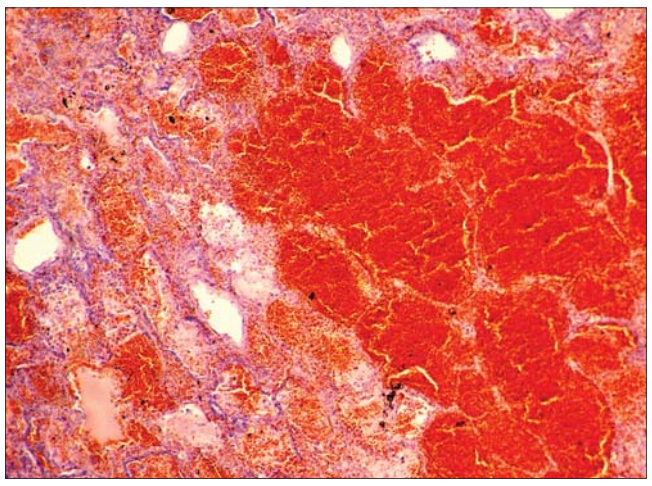


Рис. 4. Мікропрепарат хворої К.: великовогнищевий інтраальвеолярний крововилив при грипі A/H1N1

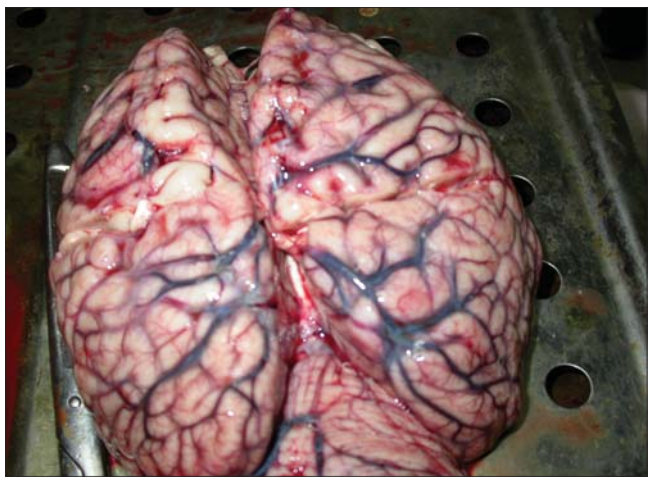


Рис. 5. Макропрепарат хворої К.: геморагічний набряк мозку при грипі A/H1N1

З перерахованих вакцин цільновіріонна вакцина дещо реактогенніша, особливо для маленьких дітей; субодиничні вакцини найменш реактогенні.

Щеплення проти грипу здатне індукувати захисний рівень протигрипозних сироваткових антитіл у більшості вакцинованих – від дітей 6-місячного віку до старшого віку осіб, і приводити до утворення секреторних антитіл у носоглотці. З огляду на слабку реактогенність спліт- і субодиничної вакцин, їх доцільно застосовувати для осіб різного віку, починаючи з 6 міс, а також для людей із хронічними захворюваннями легень, серця та іншими патологічними станами.

Розвиток імунітету починається з другої доби після вакцинації, досягає максимуму на 15-30-ту добу після щеплення і триває всього лише 6-12 міс, що вимагає щорічного введення вакцини. Профілактична ефективність щеплення – 70-90%.

Протипоказаннями до вакцинації від грипу є:

- наявність гострого захворювання або загострення хронічного захворювання в день вакцинації;
- алергія на білок курячих яєць;
- алергічні реакції на інші компоненти препарату;
- тяжкі алергічні реакції на попереднє щеплення конкретним препаратом.

Сьогодні альтернативи вакцинації немає. Відтак необхідно провести щеплення від сезонного грипу передусім представників так званої групи ризику (медпрацівників, вагітних, дітей, осіб, які мають хронічні недуги), а також усіх охочих.

На жаль, мінливість вірусу грипу призводить до швидкого старіння вакцин – саме тому відбуваються сезонні епідемії. Науковці припускають, що поява нових форм A/H1N1 нівелює ефект від вакцинації, що може стати причиною постійної циркуляції в популяції цього штаму вірусу.

Первинна неспецифічна профілактика спрямована на запобігання потраплянню вірусу в організм, а також на посилення неспецифічної імунної відповіді для уникнення розвитку захворювання.

Найбільш простим і ефективним способом профілактики грипу є так зване соціальне дистанціювання, тобто перебування якнайдалі від людей, які можуть бути інфіковані. Якщо інфекція розповсюджується у суспільстві, необхідно уникати великих зібрань, скупчень людей на роботі і, якщо можливо, залишатися вдома.

Водночас ВООЗ не рекомендує обмежувати переміщення людей, а також організовувати карантинний контроль у пунктах прибуття, зокрема в аеропортах. Такі заходи є неефективними й економічно недоцільними.

Рекомендується ретельно й доволі часто мити руки з милом або дезінфікуючими розчинами на спиртовій основі. Експерти ВООЗ підтверджують, що часте миття рук здатне запобігти вірусним інфекціям, у тому числі грипу. За результатами одного з досліджень, невеликі крапельки, що містять вірус, можуть затримуватися на поверхні різних предметів, і вірус передаватиметься через пальці в ніс або в очі. Засоби, у вигляді гелю або піни, що містять алкоголь, добре знищують віруси та бактерії на поверхні предметів.

Література

1. Андрейчин М.А. Проблема грипу A/H1N1: історія і сучасність / М.А. Андрейчин, В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 5-19.
2. Гострі респіраторні вірусні інфекції: навч. посіб. / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.]; за ред. М.А. Андрейчина, В.П. Малого. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с.
3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: У 3-х т. / Ж.І. Возіанова. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – 856 с.
4. Фролов А.Ф., Шабловская Е.А., Шевченко Л.Ф. и др. Грипп. – К.: Здоров'я, 1985. – 128 с.
5. Букринская А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. – М.: Мед., 1991. – 256 с.
6. Бондаренко А.М. Грип A/H1N1 – реалії та «особливості» / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 96-102.
7. Deadly new flu virus in US and Mexico may go pandemic, April 24, 2009. – Режим доступу: http://www.newscientist.com/article/dn17025-deadly-new-flu-virus-in-us-and-mexico-may-go-pandemic.html.
8. Strong interferon-inducing capacity of a highly virulent variant of influenza A virus strain PR8 with deletions in the NS1 gene / [G. Kochs, L. Martinez-Sobrido, S. Lienenklaus et al.] // J. Gen. Virol. – 2009. – Vol. 197. – P. 2661-2672.
9. Дашо М.Б. Грип А: перебіг, типові й нетипові ускладнення / М.Б. Дашо, О.Б. Надрага, С.А. Лишенюк // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 3 – Т. 61. – С. 38-42.
10. WHO Global influenza Surveillance Network. – 2009. – Режим доступу: http://www.who.int/ csr/disease/influenza/surveillance/en/.
11. Antiviral drugs and pandemic (H1N1). – 2009. – Режим доступу: http://www.who.int/csr/disease/ swineflu/frequently_asked_questions/ swineflu_faq_antivirals/en/index.html.
12. Наказ МОЗ України від 16.07.2014 № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях». – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140716_0499.html.
13. Предотвращение тяжелых случаев гриппа H1N1 – основа новых рекомендаций ВОЗ. – Режим доступа: http://www.roche.ru/content/ru/publication-newwho.html 24.11.2009.
14. Тамифлю. – 2009. – Режим доступа: http://medi.ru/doc/22301.htm.
15. Taubenberger J.K. Diskovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context / J.K. Taubenberger, J.V. Hultin, D.M. Morens // Antivir. Ther. – 2007. – Vol. 12. – P. 581-591.
16. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection / [T. Mauad, L.A. Hajjar, G.D. Callegari et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 142. – P. 1982-1991.
17. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – 500 с.
18. Гистология, цитология и эмбриология / [Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др.]: Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 5-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
19. Хэм А. Гистология. В 5-ти т., Т. 4 / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – 245 с.
20. Сепсис и полиорганная недостаточность / В.Ф. Саенко, В.И. Десятирик, Т.А. Перцева, В.В. Шаповалюк. – Кривой Рог: Минерал, 2005. – 466 с.
21. Патент 63098. Україна, МПК A61K 31/573 (2006.01). Спосіб лікування грипозного геморагічного набряку легень / А.М. Бондаренко, М.А. Андрейчин, В.С. Копча. – № u 201102908; Заявлено 12.03.2011; Опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18.

містить тіотропій[1,2] –
АКТИВНИЙ КОМПОНЕНТ СПІРИВИ®

Базисна терапія ХОЗЛ: довіра, що грунтується на досвіді

- швидка та тривала дія[1]
- зменшення задишки[2,3,5,6]
- поліпшення переносимості фізичних навантажень[2,4]
- покращення якості життя[2,3,6]

СПІОЛТО® РЕСПІМАТ® — надійність тіотропію та швидкість олодатеролу для досягнення кращого результату якомога раніше!

1 РАЗ НА ДОБУ
СПІОЛТО® РЕСПІМАТ®
ТІОТРОПІЙ & ОЛОДАТЕРОЛ

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Спіолто® Респімат®

Склад: діюча речовина: тіотропій, олодатерол; 1 інгаляція містить 2,5 мкг тіотропію (у вигляді броміду моногідрату), 2,5 мкг олодатеролу (у вигляді гідрохлориду); допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат дигідрат, вода очищена, кислота хлористоводнева 1М. **Лікарська форма.** Розчин для інгаляції. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин для інгаляції. **Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними. Код АТХ R03A L06. **Показання.** Підтримуюча бронхолітична терапія для полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів препарату. Підвищена чутливість до атропіну або його похідних, наприклад до іпратропію або окситропію, в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.*** Лікарський засіб призначений тільки для інгаляційного застосування. Картридж можна використовувати тільки з інгаляційним пристроєм Респімат®. Два вдихи за допомогою інгалятора Респімат® містять одну дозу. Рекомендована доза становить 5 мкг тіотропію та 5 мкг олодатеролу у вигляді двох вдихів за допомогою інгалятора Респімат® один раз на добу в один і той же час доби. Не слід перевищувати рекомендовану дозу. **Побічні реакції.*** Багато із зазначених небажаних ефектів можна віднести до антихолінергічних властивостей тіотропію броміду або до β_2-адренергічних властивостей олодатеролу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ./Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. **Реєстраційне посвідчення.** UA/15523/01/01 ***Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Спіолто® Респімат®.**

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу:
MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28-А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Спірива®; 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Спіолто® Респімат® ; 3. Buhl R. et al. Eur Respir J 2015; 45: 969–979. ; 4. O'Donnell D.E. et al. Effects of 6 weeks' treatment with once-daily tiotropium and olodaterol on inspiratory capacity and exercise capacity in patients with COPD: the MORACTO studies. Poster presented at the American Thoracic Society International Conference; May 15–20th 2015. Denver, USA.; 5. Ferguson G.T. et al. Adv Ther 2015;32:523–536. [Suppl1 Ap1]; 6. Singh D. et al. Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo. Poster presented at European Respiratory Society annual congress. 23–30th September 2015, Amsterdam, The Netherlands.

UKR/SPRES/0617/171328

Современные возможности лечения хронического обструктивного заболевания легких: в фокусе фиксированная комбинация бронхолитиков длительного действия

Октябрь традиционно является для отечественных пульмонологов месяцем науки, ведь именно в это время каждый год проходит Национальный астма-конгресс. В нынешнем году это было уже 11-е по счету мероприятие, организованное при содействии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины, а также Ассоциации специалистов по проблемам бронхиальной астмы и аллергии Украины.

Как всегда, программа мероприятия была очень насыщенной и интересной. Ведущие пульмонологи и аллергологи страны рассказали о современных тенденциях в лечении таких заболеваний, как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и бронхиальная астма (БА), поделились собственным опытом, ответили на вопросы практикующих специалистов. В рамках конгресса состоялся сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм» «Дискуссионные вопросы в лечении ХОЗЛ», модератором которого выступил **академик НАМН Украины, профессор Юрий Иванович Фещенко**.

Научную часть симпозиума открыла **ректор ДУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева**.

– Последние 10-20 лет ознаменовались кардинальными метаморфозами в портрете среднестатистического больного ХОЗЛ. Если раньше это заболевание выявляли, как правило, у курящих пациентов ниже среднего социального статуса, то сегодня ХОЗЛ поражает и тех, кто никогда не курил. Гендерные различия в заболеваемости ХОЗЛ сейчас уже едва различимы: среди женщин эта болезнь регистрируется практически так же часто, как и среди мужчин. В последние годы подходы к диагностике, лечению и профилактике обострений ХОЗЛ меняются достаточно динамично. С 2001 года квинтэссенцией диагностических и лечебных стандартов менеджмента больных ХОЗЛ являются Рекомендации GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD), обновленная редакция которых была опубликована в начале 2017 года. Рекомендации GOLD-2017 существенно отличаются от редакции 2016 года. Практически это означает задокументированную необходимость учета индивидуальных и клинических особенностей пациента – фенотип ХОЗЛ (пол, возраст, курение, внешние факторы риска, наличие гиперинфляции, скорость падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), сопутствующая патология, снижение толерантности к физическим нагрузкам, избыток или дефицит массы тела, склонность к обострениям, нарушения газообмена), а следовательно, и персонализированный подбор терапии для выполнения задач лечения ХОЗЛ.

Эксперты GOLD-2017 предлагают новый индивидуализированный принцип оценки принадлежности к группам «квадратов» ABCD. Отныне стратификация пациентов по группам ABCD для дальнейшего выбора фармакотерапии основывается на оценке симптомов (с помощью опросников CAT или mMRC) и истории обострений и не учитывает данные спирометрии. Несмотря на это, последние остаются важным аспектом диагностики, прогноза и принятия решения в отношении других необходимых терапевтических подходов.

Согласно руководству GOLD-2017 для пациентов групп B, C, D в качестве базисной терапии может быть рекомендована комбинация β_2-агонистов длительного действия (БАДД) и М-холинолитиков длительного действия (МХДД), причем для групп C и D такое сочетание препаратов является средством первого выбора. Почему именно комбинация двух бронхолитиков? Во-первых, такое лечение дает возможность добиться максимального бронходилатационного эффекта. Во-вторых, назначение комбинации БАДД/МХДД позволяет преодолеть вариабельность ответа на терапию одним из препаратов. В-третьих, двойная бронходилатационная терапия получила мощную доказательную поддержку. Современным препаратом, содержащим фиксированную комбинацию БАДД (олодатерол) и МХДД (тиотропий), является Спиолто® Респимат®. Препарат представляет собой комбинацию двух бронходилататоров со схожими фармакокинетическими характеристиками в одном доставочном устройстве типа Респимат®. Клинические исследования III фазы по комбинированному препарату тиотропий/олодатерол были объединены в обширную программу TOviTO, включающую 12 исследований, большая часть которых на сегодняшний день уже завершена. В этой программе принимают участие >15 тыс. пациентов с ХОЗЛ. В исследованиях TONADO 1 и 2 с участием >5 тыс. пациентов с ХОЗЛ, получавших терапию в течение 1 года, было установлено, что при комбинированном лечении тиотропием/олодатеролом в дозе 5/5 мкг в сутки улучшение качества жизни пациентов было более выраженным, чем при лечении тиотропием или олодатеролом в монотерапии. Кроме того, на фоне лечения комбинацией тиотропий/олодатерол на 22% в дневное время и на 26% в ночное время снижалась потребность в короткодействующих бронходилататорах для купирования симптомов по сравнению с монотерапией каждым из компонентов.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Спиолто® Респимат® в качестве препарата выбора для лечения ХОЗЛ у пациентов групп B-D.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой медицинской и лабораторной генетики НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталия Григорьевна Горовенко рассказала о значении персонализированного подхода в терапии ХОЗЛ.

– В целом персонализированный подход является трендом для медицины последних лет. Но для ХОЗЛ – это чрезвычайно актуальный подход, ведь данное заболевание является мультифакторным, имеет сложный патогенез, разнообразную клиническую картину и, к сожалению, не всегда предсказуемый ответ на терапию. Раньше к основным факторам развития ХОЗЛ относили курение, сегодня же установлено, что среди заядлых курильщиков европеоидной расы данное заболевание развивается лишь в 10-20% случаев. При этом увеличивается количество пациентов, никогда ранее не куривших. Все эти факты свидетельствуют о существенном вкладе других, в том числе генетических, факторов в развитие данного заболевания.

ХОЗЛ представляет собой сложное и гетерогенное заболевание, поэтому не все пациенты ожидаемо реагируют на стартовую базисную терапию. В связи с этим клиническое ведение больных ХОЗЛ сегодня должно быть максимально персонализировано. Современная классификация пациентов с ХОЗЛ на группы позволяет обеспечивать прогностическую информацию, а также определять соответствующую терапию.

Согласно статистическим данным, в мире более 80% пациентов с ХОЗЛ (например, в Европе – примерно 15 млн больных, относящихся к группам A и B согласно классификации GOLD) принимают ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в качестве монотерапии или в комбинации с БАДД. С учетом того, что у большинства больных ХОЗЛ центральную роль в воспалении дыхательных путей играют макрофаги и нейтрофилы, такая статистика покажется несколько пугающей, ведь, как известно, ИГКС – наиболее эффективный вариант лечения для пациентов с преимущественно эозинофильным воспалением. Следовательно, огромное количество больных ХОЗЛ сегодня получают не совсем подходящее конкретно им лечение. Кроме того, нельзя забывать о том, что ИГКС – далеко не безобидные препараты, ведь, как известно, на фоне их приема достоверно повышается риск присоединения инфекционного фактора.

В ряде современных исследований было установлено, что эффективность ИГКС может быть недостаточной у курильщиков, пациентов с ожирением и избыточной массой тела, у лиц, имеющих инфекционные заболевания, а также на фоне резистентности организма к глюкокортикоидам (развивается при уменьшении количества стероидвосприимчивых рецепторов по ряду причин). Таким образом, назначение ИГКС при ХОЗЛ всегда должно быть строго оправданным. На сегодняшний день разработано немало эффективных базисных схем лечения, в которые не включены ИГКС. Например, использование комбинации БАДД/МХДД демонстрирует хорошие результаты лечения ХОЗЛ у пациентов групп B-D.

Доклад **заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Николая Николаевича Островского** назывался «Двойная бронходилатация: момент истины в лечении ХОЗЛ?».

– Бронходилататоры были и остаются краеугольным камнем терапии ХОЗЛ. Они занимают центральное место в терапии заболевания, улучшают показатель $ОФВ_1$, уменьшают одышку и гиперинфляцию, улучшают качество жизни, повышают толерантность к физической нагрузке, предотвращают развитие обострений. Сегодня значимое место в терапии 3 групп пациентов с ХОЗЛ занимает двойная бронходилатация, то есть одновременное использование двух препаратов классов МХДД и БАДД. Фиксированная комбинация МХДД/БАДД является фармакологически успешной по двум основным причинам:

1. При добавлении БАДД к холинолитику снижается высвобождение ацетилхолина – за счет изменения холинергической нейрональной передачи пресинаптическими β_2-адренорецепторами, что приводит к усилению релаксации гладких мышц бронхов, вызванной холинолитиками.

2. При добавлении холинолитика к БАДД снижается констрикторный эффект ацетилхолина, высвобождение которого моделируется β_2-адреноагонистами. Также усиливается бронходилатация, вызванная β_2-адреноагонистами, с помощью прямой стимуляции β_2-адренорецепторов.

Хорошо изученной фиксированной комбинацией БАДД/МХДД на сегодняшний день является препарат Спиолто® Респимат®. Он на 24 ч обеспечивает фармакологическое стентирование бронхов, причем клинически ощутимый эффект развивается уже через 5 мин после ингаляции. Помимо улучшения показателей $ОФВ_1$, уменьшения одышки, повышения качества жизни, снижения гиперинфляции легких и предотвращения обострений, Спиолто® Респимат® достоверно усиливает толерантность к физической нагрузке, что было доказано в ряде исследований программы TOviTO. Так, установлено, что в исследовании PHYSACTO® препарат Спиолто® Респимат® при условии того, что пациент изменил свой образ жизни и выполнял физические упражнения, способствовал повышению выносливости при физических нагрузках по сравнению с плацебо через 8 нед (на 46%; $p < 0{,}001$).

В заключение необходимо отметить, что согласно Рекомендациям GOLD-2017 комбинация БАДД/МХДД (например, Спиолто® Респимат®) является препаратом выбора:

- у впервые выявленных пациентов группы B с выраженными симптомами;
- у пациентов группы B, у которых, несмотря на монотерапию БАДД или МХДД, все равно наблюдается выраженная одышка;
- у пациентов группы C с персистирующими обострениями, несмотря на прием МХДД;
- у пациентов группы D в качестве стартовой терапии;
- у пациентов, принимающих БАДД/ИГКС при наличии выраженных симптомов и отсутствии показаний к назначению системных глюкокортикостероидов.

Таким образом, в своих выступлениях докладчики озвучили преимущества персонализированного подхода к диагностике и лечению ХОЗЛ, а также показали значение современных фиксированных кобинаций БАДД/МХДД в лечении пациентов различных групп согласно GOLD-2017. Важно отметить, что все рекомендации, прозвучавшие в ходе симпозиума, были подкреплены данными из обширной доказательной базы, что свидетельствует о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности комбинации тиотропий/олодатерол.

Подготовила ***Елена Рыженко***

В.К. Гаврисюк, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор,
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Респираторная недостаточность и хроническое легочное сердце

В.К. Гаврисюк

Неспособность легких обеспечить нормальный газовый состав крови с клиническим проявлением в виде одышки и недостаточность кровообращения с развитием периферических отеков – наиболее серьезные осложнения хронических заболеваний бронхолегочной системы, вызывающие снижение уровня физической активности и качества жизни больных.

Респираторная недостаточность

Механизмы развития и терминология

В 1998 году был принят Официальный документ Американского торакального общества «Одышка. Механизмы, оценка, лечение: консенсус» [1]. Документ содержит вопросы терминологии, патофизиологии, оценки и лечения одышки. Вместе с тем консенсус рассматривает исключительно легочные механизмы развития, к которым относятся:

1) обструкция дыхательных путей (бронхоспазм, нарушения дренирования мокроты, воспалительный отек слизистой оболочки бронхов, экспираторный стеноз, инородные тела и др.);

2) рестрикция альвеол (воспалительная инфильтрация, интерстициальный отек, пневмосклероз, плеврит, пневмоторакс и др.);

3) диффузионные расстройства при утолщении альвеоло-капиллярной мембраны (интерстициальный отек, коллагенозы, силикоз и др.);

4) нарушения легочного кровотока (вентиляционно-перфузионного баланса, расстройства легочной микроциркуляции, редукция сосудистого русла при идиопатической легочной гипертензии, микроэмболии, капилляротоксикоз и др.);

5) сокращение легочной функционирующей ткани (пневмония, туберкулез, резекция легких, ателектаз, кистозные и иные поражения и др.).

Синдром, развившийся на основе легочных механизмов и объединяющий такие симптомы, как одышка, цианоз, снижение уровня физической активности и качества жизни, является составной частью более общего патологического состояния, именуемого как ***дыхательная недостаточность (ДН).***

В патогенезе ДН, наряду с легочными механизмами, принимают участие внелегочные факторы.

К внелегочным механизмам ДН относятся [2]:

1) нарушение центральной регуляции дыхания (травматические, метаболические, циркуляторные, токсические, нейроинфекционные и другие поражения головного и спинного мозга);

2) нарушение нервно-мышечной передачи импульса (полирадикулоневрит, миастения, столбняк, интоксикация и др.);

3) патология мышц (миалгия, миодистрофия, травма, коллагенозы и др.);

4) поражение грудной стенки (деформация, тугоподвижность суставов ребер, окостенение хрящей, травма, воспалительные процессы и др.);

5) болезни системы крови (анемия, поражение системы гемоглобина и др.);

6) патология кровообращения (сердечная недостаточность любого генеза, гиповолемия от кровопотери и других причин);

7) угнетение тканевого дыхания (острые и хронические отравления цианистыми соединениями).

В англоязычной литературе для обозначения нарушений функции газообмена в легких используется термин *«respiratory failure»*. Этот термин переводится как «дыхательная недостаточность», что не вполне корректно, поскольку в английском языке слово «respiration» (дыхание, вдох и выдох) имеет отношение исключительно к аппарату внешнего дыхания. Например, словосочетание «дыхание весны» невозможно перевести как «respiration of the spring».

На III Съезде фтизиатров и пульмонологов Украины (2003) для обозначения ДН, в основе патогенеза которой лежат преимущественно легочные механизмы, было предложено применять термин ***«легочная недостаточность»*** [3]. Этот термин также нельзя считать удачным, поскольку газообмен – далеко не единственная функция легких.

С нашей точки зрения, термин *«respiratory failure»*, принятый в Европе и США, требует только частичного перевода (failure – недостаточность), поскольку слово «респираторная» содержится в словарях С.И. Ожегова и В.И. Даля.

Таким образом, неспособность легких обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови в состоянии покоя или при умеренных физических нагрузках целесообразно именовать ***синдромом респираторной недостаточности.***

Способы оценки одышки

Одышка – несомненно, важнейший показатель качества жизни больных. Измерение легочных объемов и скорости воздушных потоков в дыхательных путях не дает полной оценки функционального состояния пациента, поскольку вентиляционные показатели весьма слабо коррелируют с выраженностью одышки [4]. Очень часто пациенты с резкими нарушениями бронхиальной проходимости имеют достаточно удовлетворительный показатель физической активности – важнейший критерий качества жизни. Все больные различаются по эффективности функционирования компенсаторных механизмов и степени восприятия одышки [1, 5]. Больного интересует не столько величина спирометрического показателя, сколько способность выполнять повседневные нагрузки.

В связи с этим в настоящее время все больше внимания уделяется разработке методов количественной оценки одышки с помощью различных шкал и опросников. При этом различают методы оценки одышки при повседневной активности и методы измерения одышки во время физической нагрузки, например при проведении нагрузочных тестов.

Наиболее часто используемые шкалы для измерения одышки

При повседневной активности:

- шкала MRC (Medical Research Council);
- диаграмма цены кислорода (Oxygen Cost Diagram – OCD);
- исходные и динамические показатели одышки;
- опросник для хронических заболеваний органов дыхания (Chronic Respiratory Disease Quiestionnaire) – часть, которая посвящена одышке;
- шкала одышки Американского торакального общества (American Thoracic Dyspnoea);
- модифицированный опросник по легочному функциональному статусу и одышке (PFSDQ-M);
- опросник по нарушению дыхания Университета Калифорнии (г. Сан-Диего, США).

При физической нагрузке:

- шкала Борга (Borg Scale);
- визуально-аналоговая шкала (VAS).

Одной из наиболее известных и широко используемых в настоящее время является шкала Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Scale, MRC). Эта 5-балльная шкала впервые была опубликована C. Fletcher в 1952 году и в дальнейшем после некоторой модификации получила название «шкала MRC». Она проста в использовании и позволяет определить, в какой степени одышка ограничивает активность пациента. Шкала имеет следующие уровни оценки:

0 – одышка только при энергичной (напряженной) физической нагрузке;

1 – одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъеме на небольшую возвышенность;

2 – из-за одышки пациент ходит по ровной местности медленнее, чем люди такого же возраста, либо он вынужден останавливаться при ходьбе по ровной местности в своем обычном темпе;

3 – пациент останавливается из-за одышки через 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности;

4 – пациент из-за одышки не выходит из дома либо задыхается при одевании и раздевании.

Шкала MRC рекомендована Руководством GOLD [6] для оценки респираторной симптоматики у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ).

Согласно классификации Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины (2003) [3] легочная недостаточность (ЛН) имеет три степени тяжести:

- I степень – больной отмечает ранее не наблюдавшееся появление одышки во время выполнения привычной физической нагрузки (уровень привычной нагрузки индивидуален для каждого пациента и зависит от физического развития);
- II степень – одышка появляется при выполнении незначительной физической нагрузки (при ходьбе по ровной поверхности);
- III степень – одышка беспокоит в состоянии покоя.

Классификация представляет собой не что иное, как шкалу оценки одышки. По сравнению со шкалой MRC она менее чувствительна в определении темпов прогрессирования функциональных расстройств по мере течения заболевания или динамики в процессе лечения, поскольку включает только три уровня оценки.

Оксигенотерапия

Поддержание газового состава крови на оптимальном уровне в первую очередь зависит от качества базисной терапии больных. В группе пациентов, у которых практически исчерпаны или минимальны возможности улучшения легочной вентиляции, диффузии и кровотока с помощью базисной терапии, единственным методом, способным продлить их жизнь, является *оксигенотерапия*.

Прежде чем перечислить показания к применению и режимы оксигенотерапии, необходимо отметить потенциальные опасности указанного метода лечения.

С развитием и внедрением новых технологий оксигенации результаты лечения гипоксических состояний, несомненно, улучшились, но вместе с тем возникла проблема гипероксии, о которой раньше медицина не знала [2].

При оксигенотерапии гипоксических состояний сначала наблюдаются физиологические эффекты и клинические проявления, связанные с устранением гипоксии. Дальнейшая гипероксигенация приводит к физиологическим эффектам, связанным с задержкой углекислоты в тканях и токсическим действием кислорода.

Во избежание развития гипероксигенации при проведении оксигенотерапии необходимо строгое выполнение ряда требований:

1. Показаниями для выполнения процедуры являются $PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст. или $SaO_2 \leq 88\%$ в покое; показаниями для оксигенотерапии пациентов с ХЛС или с гиперкапнией – $PaO_2 \leq 59$ мм рт. ст. или $SaO_2 \leq 89\%$ в покое.

Если уровень гипоксемии не достигает указанных значений, оксигенотерапию не следует назначать «на всякий случай». Необходимо помнить, что O_2 и CO_2 в крови являются мощными регуляторами режима легочной вентиляции. Ингаляция кислорода неизбежно «вмешивается» в устоявшийся стереотип автономной регуляции дыхания и приводит к гиповентиляции с задержкой углекислоты в организме.

2. По этой же причине оксигенотерапия должна быть длительной (не менее 15 ч в сутки); применение коротких сеансов недопустимо.

3. Задачей проведения данной процедуры является коррекция газового состава крови и достижение значений $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и $SaO_2 > 90\%$. Оптимальным считается поддержание PaO_2 в пределах 60-65 мм рт. ст. и SaO_2 в пределах 90-95%.

4. Эффективность оксигенации должна контролироваться по изменению показателей пульсоксиметрии или газового анализа крови, и уже в соответствии с этими данными должна устанавливаться концентрация O_2 и другие параметры оксигенотерапии. В любом случае концентрация кислорода во вдыхаемой смеси не должна превышать 40%, что соответствует величине потока кислорода 5 л/мин при вдыхании через носовые канюли. У большинства пациентов для эффективной оксигенотерапии достаточно потока 1-3 л/мин.

Безопасной является 40% концентрация O_2 у больных с нормальным содержанием CO_2 в крови и гипокапнией, часто наблюдающейся при интерстициальных болезнях легких. У больных с гиперкапнией оксигенотерапию следует начинать с минимальной величины потока – 1 л/мин под строгим мониторингом газового состава крови.

5. Ингаляционная оксигенотерапия требует обязательного увлажнения вдыхаемых смесей.

Современные лечебные учреждения имеют централизованную разводку кислорода, которая может применяться для длительной оксигенотерапии при наличии приспособления для увлажнения смеси и дозиметра величины потока.

Длительная оксигенотерапия в домашних условиях требует наличия автономных и портативных источников кислорода и является весьма дорогостоящим методом. Вместе с тем в значительной части случаев – это единственный способ продлить жизнь больного.

Хроническое легочное сердце в свете положений руководств NICE-COPD и GOLD

NICE-COPD – клиническое руководство Chronic obstructive pulmonary disease,

разработанное Национальным институтом здоровья Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) в 2004 году. В последней своей редакции документ был опубликован в 2011 году и размещен на сайте www.nice.org.uk.

GOLD – руководство Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, разработанное в 2001 году экспертами Европейского респираторного общества, Американского торакального общества, Азиатского и Тихоокеанского респираторного общества, Латиноамериканского торакального общества. Документ опубликован в последней редакции в 2017 году и размещен на сайте: www.goldcopd.org.

Оба руководства посвящены вопросам диагностики, лечения и профилактики ХОЗЛ, которое в связи с высоким уровнем распространенности является ведущей причиной развития хронического легочного сердца (ХЛС).

Определение

Более 50 лет назад группа экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложила определение ХЛС, основанное на учете гипертрофии и дилатации правого желудочка.

При заболеваниях легких правый желудочек находится в состоянии гиперфункции (компенсаторное увеличение сердечного выброса в ответ на гипоксемию и нагрузка сопротивлением вследствие легочной гипертензии). В связи с этим у подавляющего большинства больных имеет место гипертрофия миокарда правого желудочка. Если она не регистрируется при ультразвуковом исследовании, то это связано с недостаточной чувствительностью метода эхокардиографии (ЭхоКГ). Гипертрофия является обязательным следствием существования гиперфункции если не на макроскопическом, то на ультраструктурном уровне. Что касается дилатации, то в определении не указана ее степень, а небольшое увеличение полости правого желудочка также может быть следствием гиперфункции.

Таким образом, если руководствоваться данным определением, диагноз ХЛС можно поставить почти каждому больному с хроническим заболеванием органов дыхания, поскольку практически у каждого пациента в той или иной степени нарушен газообмен, что обусловливает компенсаторную гиперфункцию сердца. При этом предусматривалось, что диагноз ХЛС будет устанавливать врач функциональной диагностики по частоте электрокардиографических (ЭКГ) признаков гипертрофии правого желудочка (в 1961 году метода ЭхоКГ еще не существовало), поскольку клинических критериев определение не содержит.

В контексте указанных руководств термин «cor pulmonale» служит для определения клинического состояния, идентификация и ведение которого осуществляются на основании оценки клинических симптомов.

Cor pulmonale – это клинический синдром, характеризующийся задержкой жидкости, периферическими отеками и повышением венозного давления у больных с заболеваниями легких при отсутствии других причин вентрикулярной дисфункции (NICE-COPD).

ХЛС рассматривается исключительно как осложнение хронических заболеваний легких. Болезни, первично поражающие легочные сосуды, включены в клиническую классификацию легочной гипертензии (ЛГ), а терапия больных проводится согласно Руководству по диагностике и лечению ЛГ [7]. Таким образом, утрачивает значение термин «васкулярная форма ХЛС».

Патофизиология

Клинический синдром ЛС включает больных с недостаточностью правых отделов сердца вследствие заболевания легких и пациентов, у которых развитие периферических отеков обусловлено другими механизмами задержки соли и воды (NICE-COPD).

Причиной правожелудочковой сердечной недостаточности является ЛГ, обусловленная гипоксической вазоконстрикцией и структурными изменениями сосудов вследствие влияния воспалительного процесса [8].

ЛГ может присутствовать бессимптомно на протяжении многих лет, однако у части больных ЛГ приводит к развитию клинического синдрома ХЛС (GOLD).

В ряде случаев ХЛС формируется и без наличия сердечной недостаточности. В настоящее время существует так называемая «васкулярная» теория увеличения объема внеклеточной жидкости и развития отеков при хронических заболеваниях легких. Одним из основных звеньев этой теории является гиперкапния [9].

Углекислый газ считается мощным вазодилататором, в связи с чем гиперкапния вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и увеличение емкости артериального русла. При этом снижение прекапиллярного тонуса смещает дистально точку равновесия фильтрации в капиллярах, что способствует потере объема плазмы. Вместе с тем уменьшение эффективного объема циркуляции вызывает стимуляцию симпатоадреналовой, ренин-ангиотензиновой систем и увеличивает продукцию вазопрессина. Включается почечный механизм задержки натрия с целью восстановления внутрисосудистого объема. Все это в конечном итоге ведет к дальнейшему увеличению объема внеклеточной жидкости и развитию отеков [9, 10].

Важное значение в механизмах застоя крови в большом круге при ХОЗЛ имеет повышение внутригрудного давления [11], способствующего экстраторакальному депонированию крови, а также компенсаторный эритроцитоз в ответ на артериальную гипоксемию с развитием нарушений реологических свойств крови [8].

Диагностика ЛГ и ХЛС

В настоящее время с целью косвенной диагностики ЛГ применяется метод Допплер-эхокардиографической оценки трикуспидальной регургитации, предложенный P.G. Yock и R.L. Popp в 1984 году [12]. При расчете величины систолического давления в легочной артерии (PASP) используется уравнение Bernoulli (скорость потока трикуспидальной регургитации (V)2 × 4) + давление в правом предсердии (RAP). Если нижняя полая вена <20 мм в диаметре и коллабирует во время вдоха, величина RAP принимается равной 5 мм рт. ст.; если диаметр нижней полой вены >20 мм, но при этом наблюдается ее инспираторный коллапс, то RAP = 10 мм рт. ст.; при увеличении нижней полой вены >20 мм без изменений ее диаметра во время вдоха RAP = 15 мм рт. ст.

Для применения этого метода необходимо прежде всего наличие трикуспидальной регургитации, а она регистрируется не так уж часто: по данным R. Tramarin и соавт. [13], A. Homma и соавт. [14], у большинства больных хроническими воспалительными заболеваниями легких определение величины PASP с помощью допплер-эхоКГ невозможно вследствие отсутствия трикуспидальной регургитации.

Необходимо отметить, что существенной составляющей расчетной величины PASP является RAP, которое определяется по приведенной выше методике. У здорового человека во время вдоха внутригрудное давление принимает отрицательное значение, что обусловливает присасывающий эффект на экстраторакальные венозные коллекторы. В связи с этим во время вдоха наблюдается частичный коллапс нижней полой вены [11]. При повышении RAP отмечается возрастание венозного давления, что приводит к увеличению диаметра нижней полой вены и исчезновению дыхательных колебаний ее диаметра.

У больных ХОЗЛ вследствие бронхиальной обструкции и эмфиземы наблюдается существенное повышение внутригрудного давления, которое почти никогда не принимает отрицательное значение во время вдоха, а следовательно, отсутствует присасывающий эффект грудной клетки, и инспираторный коллапс нижней полой вены в большинстве случаев не регистрируется. Более того, повышение внутригрудного давления затрудняет венозный возврат крови к сердцу, что обусловливает экстраторакальное депонирование крови и увеличение диаметра нижней полой вены [11].

В связи с этим, используя указанную выше методику у больных ХОЗЛ, мы в большинстве случаев получим максимальное значение RAP (15 мм рт. ст.), что в итоге приведет к гипердиагностике ЛГ.

В работе S.M. Arcasoy и соавт. [15] было проведено сопоставление результатов применения методов Допплер-эхокардиографической оценки PASP с данными катетеризации сердца у 374 больных прогрессирующим легочным фиброзом. ЛГ, по данным катетеризации, была выявлена у 25% больных. Допплер-эхокардиографическая оценка PASP была возможной лишь у 166 пациентов (44%). В 52% случаев результаты применения неинвазивного метода оказались неудовлетворительными (различия между расчетными и фактическими значениями превышали 10 мм рт. ст.). При этом у подавляющего большинства больных расчетные величины были завышенными.

ЭхоКГ может быть использована для неинвазивной диагностики ЛГ у больных ХОЗЛ, однако применение метода ограничено техническими трудностями, обусловленными гиперинфляцией легких, а также неточностью результатов (NICE-COPD).

ЭКГ-признаки гипертрофии правого желудочка являются специфичными, но не достаточно чувствительными [16].

Примерно у 35% больных определение толщины передней стенки и размеров полости правого желудочка методом ЭхоКГ затруднено вследствие гиперинфляции легких [15].

Диагноз cor pulmonale должен основываться на таких клинических симптомах, как периферические отеки, повышение венозного давления, систолическая парастернальная пульсация, акцент II тона над легочной артерией. ЭКГ и ЭхоКГ могут использоваться в качестве дополнительных методов диагностики, позволяющих прежде всего исключить другие причины сердечной недостаточности (NICE-COPD).

Лечение

Сведения о положительном эффекте оксигенотерапии на состояние гемодинамики малого круга при ХЛС с достаточно высоким уровнем доказательств были опубликованы еще в 1980-е годы. Долговременная оксигенотерапия уменьшает темпы прогрессирования ЛГ у больных с хронической гипоксией, снижает уровень прироста давления в легочной артерии и предупреждает снижение фракции выброса правого желудочка в ответ на физическую нагрузку [17].

К настоящему времени не опубликовано каких-либо доказательств необходимости пересмотра существующей клинической практики применения диуретиков для контроля периферических отеков у больных с ХЛС.

Мнение о том, что ЛГ при ХОЗЛ ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания, обусловило попытки уменьшить посленагрузку на правый желудочек, увеличить сердечный выброс и за счет этого улучшить доставку кислорода тканям. Проведена оценка применения многих вазодилатирующих средств, включая ингаляцию оксида азота, однако результаты вызвали разочарование. Использование вазодилататоров сопровождается ухудшением газового состава крови вследствие повреждения гипоксической регуляции вентиляционно-перфузионного баланса, в связи с чем эти препараты противопоказаны при ХОЗЛ (GOLD).

Результаты изучения эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [18] и блокаторов рецепторов ангиотензина II [19] не дают оснований для доказательно основанных рекомендаций их применения.

Положительный эффект дигоксина у больных ХЛС был установлен только в случаях сопутствующей левожелудочковой недостаточности [20].

Пациентам ХЛС рекомендовано проведение долговременной оксигенотерапии при наличии соответствующих показаний.

Периферические отеки у больных ХЛС обычно достаточно хорошо контролируются с помощью диуретической терапии.

Для лечения не рекомендуются:

- *ИАПФ;*
- *блокаторы кальциевых каналов;*
- *α-блокаторы;*
- *дигоксин (за исключением случаев фибрилляции предсердий) (NICE-COPD).*

В заключение необходимо подчеркнуть, что ведущее значение в лечении больных ХЛС все же имеет базисная терапия основного заболевания, результатом которой является улучшение состояния легочной вентиляции и диффузии, уменьшение степени гипоксемии и гиперкапнии – основных патогенетических факторов развития ЛГ и ХЛС.

Литература

1. Dyspnea Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 321-340.
2. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. – М: МЕДпресс-Информ, 2007. – 292 с.
3. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Солдатченко С.С. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких // Укр. пульмонол. журнал. – 2003. – № 2. – С. 32-34.
4. Killian K.J., Leblanc P., Martin D.H. Exercise capacity and ventilatory, circulatory and symptom limitation in patients with chronic airflow obstruction // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. – P. 935-940.
5. Уэст Дж. Патофизиология органов дыхания. Пер. с англ. / Под ред. А.И. Синопальникова. – М: БИНОМ, 2008. – 232 с.
6. Global initiative for chronic obstructive lung disease // NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute, 2001.
7. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society Of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2493-2537.
8. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 833-852.
9. De Leeuw P.W. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease [Text] / P.W. de Leeuw, A. Dees // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22, Suppl. 46. – P. 33s-40s.
10. Richens J.M., Howard P. Oedema and cor pulmonale // Clin. Sci (Lond.). – 1982. – Vol. 62. – P. 255-259.
11. Александров А.Л., Перлей В.Е. Значение экстракардиальных факторов в патогенезе декомпенсации кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 66-67.
12. Yock P.G., Popp R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation // Circulation. – 1984. – Vol. 70. – P. 657-662.
13. Tramarin R., Torbicki A., Marchandise B. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease: European multicentre study // Eur. Heart J. – 1991. – Vol. 12. – P. 103-111.
14. Homma A., Anzueto A., Peters J.I. Pulmonary pulmonary arterial systolic pressure estimated by echocardiogram vs. cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation // J. Heart Lung Transplant. – 2001. – Vol. 20. – P. 833-839.
15. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrary V.A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 735-740.
16. Oswald-Mammosser M., Oswald T., Nyankiye E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurement, echocardiography and scintigraphy // Eur. J. of Respir. Dis. – 1987. – Vol. 71. – P. 419-429.
17. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema // Lancet. – 1981. – № 1 (8222). – P. 681-686.
18. Zielinski J., Hawrylkiewicz I., Gorecka D. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale // Chest. – 1986. – Vol. 90. – P. 562-565.
19. Kiely D.G., Cargill R.I., Wheeldon N.M. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxemic cor pulmonale // Cardiovascular Research. – 1997. – Vol. 33. – P. 201-208.
20. Brown S.E., Pakron F.J., Milne N. Effects of digoxin on exercise capacity and right ventricular function during exercise in chronic airflow obstruction // Chest. – 1984. – Vol. 85. – P. 187-191.

Двойная бронходилатация при ХОЗЛ: эффективность и перспективы применения

19 октября в Киеве, в рамках XI Национального астма-конгресса (далее – Конгресс), состоялась научно-практическая конференция «Целевое применение современных возможностей диагностики и лечения в эффективном ведении бронхообструктивных заболеваний в общей специализированной медицинской практике». Ключевой частью мероприятия были доклады авторитетных профильных специалистов. Особое внимание в своих выступлениях спикеры уделили инновационным препаратам, используемым для базисной терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), в частности фиксированной комбинации длительно действующих β_2-агониста индакатерола и М-холинолитика гликопиррония.

В рамках Конгресса состоялся симпозиум «Рациональность двойной бронходилатации с точки зрения современных рекомендаций и ежедневной клинической практики» при поддержке компании «Новартис», в портфеле продуктов которой современная фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний представлена препаратом Ультибро Бризхайлер.

О возможностях и перспективах применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний, основанных на обширной доказательной базе, рассказала **член-корреспондент НАМН Украины, ректор Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева**.

– Рекомендации GOLD-2017 года содержат изменения, касающиеся терапии первого выбора при ХОЗЛ, особенно для групп B, C и D. С этой целью предлагается новая лечебная опция: фиксированные комбинации β_2-агонистов длительного действия (БАДД) с М-холинолитиками длительного действия (МХДД). В клинической практике эта опция используется относительно недавно, однако в большинстве исследований, где изучалась эффективность фиксированных комбинаций БАДД/МХДД, были получены результаты, доказывающие их безусловное превосходство по сравнению с терапией монокомпонентами, обладающими бронходилатационным действием.

Мировой фармацевтический рынок предлагает ряд фиксированных комбинаций БАДД/МХДД, которые можно применять совместно с помощью одного ингалятора: индакатерол/гликопирроний, умеклидиний/вилантерол, олодатерол/тиотропий, аклидиний/формотерол и формотерол/гликопирролат. Одной из наиболее обширных доказательных баз среди комбинаций БАДД/МХДД на сегодняшний день обладает индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхайлер).

Масштабная программа IGNITE (Indacaterol and Glycopyrronium Bromide Clinical Studies) включает 12 завершенных клинических исследований с участием >11 тыс. пациентов с ХОЗЛ. Во всех наблюдениях фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний использовалась в виде однодозного порошкового ингалятора Бризхайлер 1 р/сут.

По результатам независимых исследований, проведенных в рамках программы IGNITE, комбинация индакатерол/гликопирроний продемонстрировала достоверные преимущества по сравнению с плацебо и традиционной терапией монокомпонентами или комбинацией БАДД/ИГКС.

В исследованиях SHINE, SPARK, BLAZE было показано значительное повышение качества жизни пациентов вследствие облегчения симптомов одышки по сравнению с монотерапией тиотропием, применением комбинации сальметерол/флутиказон (ILLUMINATE, FLAME) и монокомпонентами тиотропием и формотеролом (QUANTIFY).

Исследование SHINE продемонстрировало, что применение фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний приводило к достоверному улучшению транзиторного индекса одышки (TDI) по сравнению с плацебо и монотерапией бронхолитиками (тиотропий, гликопирроний, индакатерол) через 12 нед, а на фоне приема плацебо и тиотропия – через 26. Улучшение качества жизни пациентов (по сравнению с терапией плацебо и тиотропием), оцениваемое по шкале SGRQ, отмечалось на 26-й нед применения комбинации индакатерол/гликопирроний (E.D. Bateman et al., 2013).

Комбинация индакатерол/гликопирроний способствует значимому увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) по сравнению с монотерапией тиотропием (SHINE, SPARK, BRIGHT), применением комбинации сальметерол/флутиказон (ILLUMINATE, FLAME, LANTERN) и приемом тиотропия и формотерола (QUANTIFY).

Учитывая, что смертность от обострений ХОЗЛ превышает таковую при инфаркте миокарда, возможность профилактики обострений с помощью терапии комбинацией индакатерол/гликопирроний приобретает для пациентов необычайно важное значение. В сравнительном исследовании FLAME изучалась эффективность комбинации индакатерол/гликопирроний в отношении снижения частоты обострений ХОЗЛ (75% пациентов относились к группе D). Результаты исследования показали достоверное (p=0,0003) снижение числа обострений по сравнению с использованием комбинации сальметерол/флутиказон на 11% (J.A. Wedzicha et al., 2016).

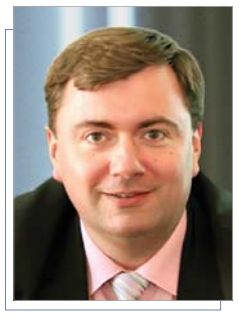
Как показало рандомизированное исследование LANTERN, у пациентов высокого риска (II и III стадии заболевания согласно классификации GOLD с частыми обострениями в анамнезе) при лечении комбинацией индакатерол/гликопирроний на 31% снижается риск и на 35% продлевается время до наступления среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению с комбинацией сальметерол/флутиказон (N. Zhong et al., 2015).

Исходя из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Риск обострений является ключевым оценочным критерием в обновленных Рекомендациях GOLD-2017.

2. Для большинства пациентов с выраженной симптоматикой независимо от риска обострений (группы B и D) в качестве препаратов первого выбора GOLD-2017 рекомендуют комбинацию двух бронходилататоров (БАДД/МХДД).

3. Результаты исследований SPARK и FLAME четко демонстрируют преимущества комбинации индакатерол/гликопирроний в профилактике обострений по сравнению с БАДД/ИГКС.



Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профпатологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Островский в своем выступлении подробно остановился на том, какое место занимает фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний в обновленных Рекомендациях GOLD-2017.

– Главным изменением в обновленных Рекомендациях Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОЗЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease) стал персонализированный подход к пациенту. А именно учет индивидуальных и клинических особенностей больного – фенотип ХОЗЛ: пол, возраст, отношение к курению, внешние факторы риска, наличие гиперинфляции, скорость падения $ОФВ_1$, сопутствующая патология, снижение толерантности к физическим нагрузкам, избыток или дефицит массы тела, склонность к обострениям, нарушения газообмена. Такой подход, соответственно, предполагает и персонализированный подбор терапии для выполнения задач, связанных с лечением ХОЗЛ.

Рекомендации GOLD-2017, по сравнению с прошлогодней версией, предлагают:

- обновление определения ХОЗЛ;
- более персонализированный (индивидуальный) принцип оценки принадлежности к группам ABCD;
- новый алгоритм фармакологического лечения с возможностью эскалации или деэскалации терапии.

Определение ХОЗЛ в обновленных Рекомендациях GOLD существенно отличается от такового в предыдущей версии документа (табл. 1).

Так как обновленное определение ХОЗЛ учитывает поражение всего бронхиального дерева, необходимо подбирать терапию, которая будет воздействовать на рецепторы бронхов всех калибров и альвеол. Что касается стратификации пациентов по группам, оценка GOLD-2016 базировалась на степени ограничения воздушного потока, симптомах, а также истории обострений. GOLD-2017 предлагает индивидуальный принцип отнесения пациентов к группам «квадратов» ABCD, основанный только на оценке выраженности симптомов и истории обострений и не учитывающий данные спирометрии. Симптомы оцениваются с помощью опросников CAT или mMRC. Пример того, как определяется принадлежность того или иного пациента к группам ABCD, представлен в таблице 2.

За прошедший год у одного пациента обострений не было, у другого произошло 3 эпизода обострения. При этом оба пациента имеют $ОФВ_1$ <30% от должного. Согласно предыдущей классификации обоих пациентов следует отнести к группе GOLD D. Однако по новой классификации пациент с тремя обострениями будет отнесен к GOLD степень 4, группа D. Индивидуальный подход к фармакотерапии должен решать главную проблему – персистирующие обострения. Пациента без обострений следует отнести к GOLD степень 4, группа B. У такого пациента, помимо фармакотерапии и реабилитации, важным решением, с учетом тяжести симптомов и показателей спирометрии, может быть хирургический метод лечения.

Алгоритм фармакологического лечения с возможностью эскалации или деэскалации терапии по примеру бронхиальной астмы стал долгожданным нововведением GOLD-2017. Смена подходов к лечению ХОЗЛ помогает более индивидуализированно достигать основных целей:

- облегчения симптомов;
- повышения толерантности к физическим нагрузкам;
- улучшения качества жизни;
- предупреждения прогрессирования заболевания;
- профилактики и лечения обострений;
- снижения уровня смертности.

Для каждой из групп ABCD предлагается новый алгоритм терапии.

Группа A. Всем больным этой группы должны назначаться бронходилататоры в зависимости от их влияния на одышку. Это могут быть препараты как короткого, так и длительного действия. Назначенное лечение необходимо продолжать, если наблюдается позитивное влияние на симптомы.

Группа B. Большинство пациентов этой группы – коморбидные, что дополняет и усиливает симптоматику, влияет на прогноз и требует дальнейшего обследования.

В качестве инициальной терапии следует выбрать бронходилататор длительного действия (БХДД). Доказательства относительно преимуществ того или иного класса БХДД в уменьшении симптомов у этой группы пациентов отсутствуют. Выбор между классами препаратов продиктован индивидуальным восприятием пациента и способностью облегчать симптомы.

Больным с персистирующей одышкой, получающим монотерапию, рекомендован прием двух бронходилататоров. У пациентов с тяжелой одышкой 2 бронходилататора могут рассматриваться в качестве начальной терапии. Если добавление второго бронходилататора не привело к уменьшению симптомов, следует вернуться к монотерапии.

Группа C. В двух прямых сравнительных исследованиях (C. Vogelmeier et al., 2014; M.L. Decreamer et al., 2013) МХДД лучше предупреждал обострения, чем БАДД. Следовательно, в этой группе рекомендовано начинать терапию с МХДД. Лечение должно начинаться с монотерапии бронходилататором. Пациенты с персистирующими обострениями могут получить преимущества от добавления второго бронхолитика или от комбинации БАДД/ИГКС (ингаляционные глюкокортикостероиды). Поскольку ИГКС у некоторых пациентов увеличивают риск развития пневмонии, препаратами первого выбора является комбинация БАДД/МХДД.

Группа D. Рекомендовано начать лечение с комбинации БАДД/МХДД, поскольку:

- БАДД/МХДД пациенты оценивали как более эффективное лечение по сравнению с монопрепаратами. Если для инициальной терапии выбран монобронходилататор, предпочтение отдают МХДД;
- БАДД/МХДД успешнее предупреждает обострения, чем БАДД/ИГКС, а также имеют преимущество в отношении влияния на конечные точки у пациентов группы D;
- прием ИГКС у пациентов группы D ассоциируется с высоким риском развития пневмоний;
- у некоторых пациентов в качестве первого выбора можно рассматривать комбинацию БАДД/ИГКС (больные с историей или признаками, указывающими на наличие оверлап-синдрома ACOS). Высокий уровень эозинофилов крови также может быть критерием выбора назначения ИГКС, однако этот вопрос остается пока дискутабельным.

У пациентов с обострениями, несмотря на лечение БАДД/МХДД, существуют альтернативные пути терапии:

- эскалация до БАДД/МХДД/ИГКС. При этом в настоящее время проводятся исследования, в которых сравнивается эффективность в профилактике обострений БАДД/МХДД и БАДД/МХДД/ИГКС;
- переключение на БАДД/ИГКС. Но доказательства преимущества указанной комбинации в предупреждении обострений в сравнении с БАДД/МХДД отсутствуют. Если терапия БАДД/ИГКС оказалась неэффективной, можно добавить МХДД.

Если у пациента на фоне приема БАДД/МХДД/ИГКС и далее отмечается обострение, необходимо в схему терапии включить либо рофлумиласт (у пациентов с $ОФВ_1$ ≤50% от должного и хроническим бронхитом, в частности в случае минимум одной госпитализации в связи с обострением за прошедший год), либо макролид (больным, которые в прошлом курили).

GOLD-2017 рекомендует для пациентов групп B, C и D двойную бронходилатацию с помощью комбинации БАДД/МХДД. В большом количестве клинических исследований фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхайлер) продемонстрировала целый ряд преимуществ в устранении симптомов и предупреждении обострений. Так, по данным Bateman и соавт. (2013), индакатерол/гликопирроний более выраженно, по сравнению

Таблица 1. **Определение ХОЗЛ по GOLD-2016/2017**

GOLD-2016	GOLD-2017
ХОЗЛ – заболевание, которое можно предупредить и лечить; характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и ассоциируется с повышенным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей в результате воздействия вредных частиц или газов	ХОЗЛ – распространенное заболевание, которое можно предупредить и лечить; характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока в результате аномалий дыхательных путей и/или альвеол, вызванных, как правило, значительным воздействием вредных частиц или газов

Таблица 2. **Стратификация пациентов по группам ABCD**

	1-й пациент	2-й пациент
$ОФВ_1$, %	≤30	≤30
CAT, баллы	18	18
История обострений	0	3
Группа по предыдущей классификации GOLD-2016	GOLD D	GOLD D
Группа по новой классификации GOLD-2017	GOLD, степень 4, группа B	GOLD, степень 4, группа D

с монотерапией, уменьшает одышку на 12-й неделе. Уменьшение одышки на 12-й и 26-й неделе (по сравнению с комбинацией сальметерол/флутиказон) обнаружили в ходе своего исследования Vogelmeier и соавт. (2013). Также было доказано, что большее количество пациентов отмечает значимое облегчение симптомов одышки во время приема комбинации индакатерол/гликопирроний по сравнению с комбинацией тиотропий + формотерол (R. Buhl, C. Gessner, W. Schuermann et al., 2015). В известном исследовании LANTERN было доказано, что у пациентов со стадиями GOLD II и III индакатерол/гликопирроний на 31% уменьшает риск обострения и на 35% удлиняет время до наступления обострения в сравнении с комбинацией сальметерол/флутиказон (Zhong et al., 2015). Важным преимуществом препарата Ультибро Бризхайлер также является быстрое начало действия.

Таким образом, согласно Рекомендациям GOLD-2017 Ультибро Бризхайлер является препаратом выбора:

• у впервые выявленных пациентов группы GOLD B с выраженными симптомами;

• пациентов группы GOLD B, которые, несмотря на монотерапию БАДД или МХДД, продолжают страдать выраженной одышкой;

• пациентов группы GOLD C с персистирующими обострениями, несмотря на прием МХДД;

• пациентов группы GOLD D в качестве стартовой терапии;

• пациентов, принимающих БАДД/ИГКС, с наличием выраженных симптомов и отсутствием показаний к ИГКС.

Вопросу перспектив применения современной фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхайлер) в профилактике обострений ХОЗЛ уделил внимание в своем докладе **ведущий научный сотрудник ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Ярослав Александрович Дзюблик**.

– Согласно GOLD-2017 основным фактором прогрессирования ХОЗЛ является обострение. Наличие в анамнезе одного обострения служит предиктором дальнейшего развития заболевания, ухудшения состояния и снижения качества жизни пациента. Было установлено, что при частых обострениях на протяжении четырех лет больной ХОЗЛ утрачивает не менее 25% $ОФВ_1$. Также было доказано, что среднетяжелое или тяжелое обострение ХОЗЛ в 2 раза повышает риск инфаркта миокарда в течение 5 дней после события и в 1,5 раза – инсульта через 49 дней (G.C. Donaldson et al., 2010). Учитывая эти факторы, значение применения современной терапии ХОЗЛ у больных с высоким риском обострений трудно переоценить.

Таким пациентам обновленные Рекомендации GOLD-2017 в качестве базисной терапии ХОЗЛ предлагают двойную бронходилатацию с использованием современных фиксированных комбинаций БАДД/МХДД (индакатерол/гликопирроний). Этот выбор фармакотерапии подтвержден большим количеством многолетних независимых исследований.

Преимущества комбинации индакатерол/гликопирроний были продемонстрированы в фундаментальном исследовании FLAME (2016), ставшем частью большой программы исследований препарата Ультибро Бризхайлер. Изначально конечной целью исследования было сравнение эффективности комбинаций индакатерол/гликопирроний и сальметерол/флутиказон в снижении частоты всех обострений ХОЗЛ. Полученные результаты оказались еще более обнадеживающими, поскольку комбинация индакатерол/гликопирроний продемонстрировала целый ряд дополнительных преимуществ, чрезвычайно перспективных в терапии ХОЗЛ.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании FLAME на протяжении 52 нед оценивалась эффективность комбинаций индакатерол/гликопирроний в дозе 110/50 мкг 1 р/сут и сальметерол/флутиказон в дозе 50/500 мкг 2 р/сут у 3362 пациентов из 40 стран. В течение 4 нед пациенты принимали тиотропий 18 мкг 1 р/сут. Со временем пациенты были рандомизированы на 2 группы: для терапии индакатерол/гликопиррониеим и для приема сальметерол/флутиказона.

Критериями включения в исследование FLAME были:

• возраст >40 лет;

• постбронходилатационный $ОФВ_1$≥25 и ≤60% от должного;

• оценка выраженности симптомов по шкале mMRC – ≥2 балла;

• ≥1 задокументированного обострения ХОЗЛ, требующего назначения антибиотиков и/или системных ГКС на протяжении 1 года до рандомизации.

По критериям GOLD-2014 75% пациентов относились к группе D. Регистрировались все обострения ХОЗЛ (ухудшение симптомов в течение ≥2 дней), показатели функции дыхания. Качество жизни оценивалось по стандартным опросникам. В конце 52-й недели результаты исследования FLAME показали, что:

• индакатерол/гликопирроний уменьшает частоту обострений ХОЗЛ в сравнении с сальметерол/флутиказоном (на 11% меньше общего числа случаев, на 17% – среднетяжелых и тяжелых, на 13% – тяжелых);

• индакатерол/гликопирроний продлевает время до первого обострения у пациентов с высоким риском (всех случаев обострений – на 16%, среднетяжелых – на 22%, тяжелых – на 19%);

• индакатерол/гликопирроний более значимо увеличивает показатель $ОФВ_1$;

• уменьшение частоты обострений в группе индакатерол/гликопирроний наблюдалось независимо от исходного уровня эозинофилов в крови;

• оба препарата имеют сопоставимый профиль безопасности, однако в группе индакатерол/гликопирроний зафиксировано достоверно меньшее число случаев развития пневмонии.

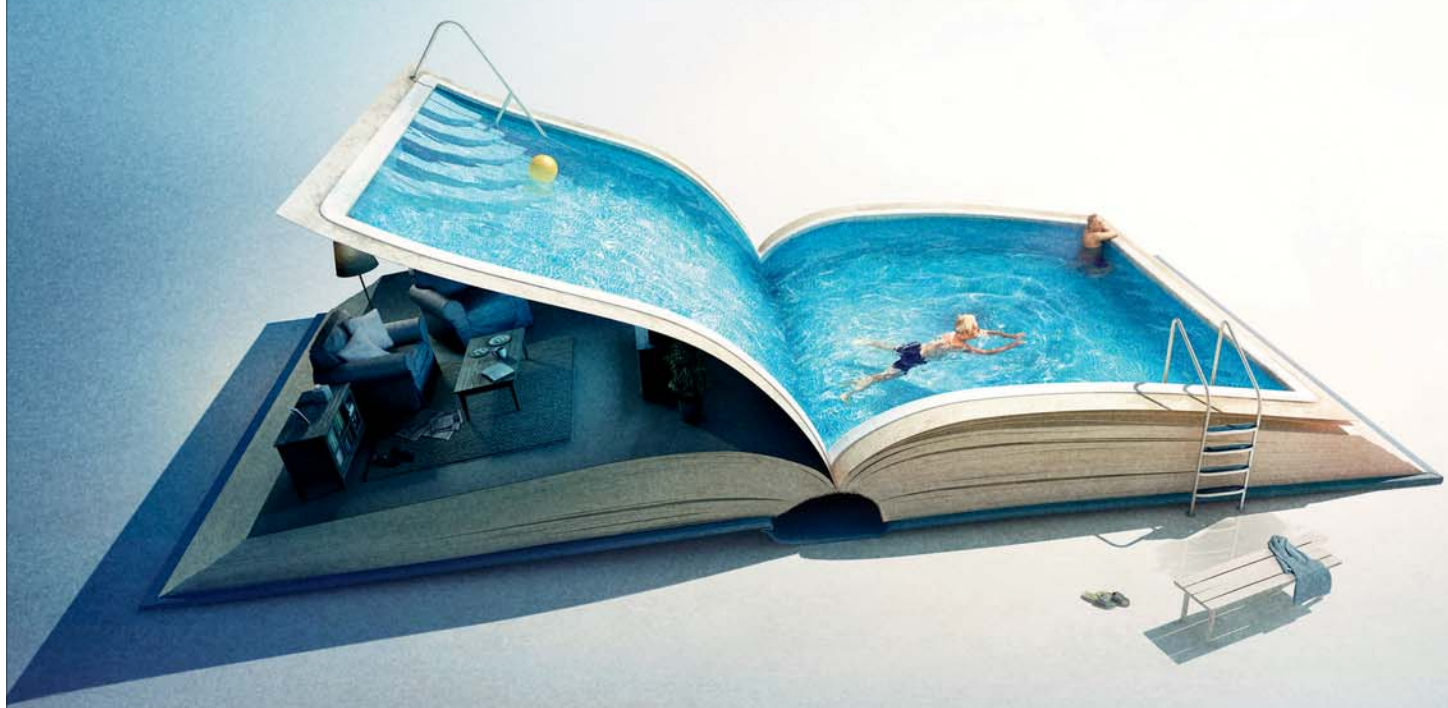
Таким образом, исследование FLAME убедительно продемонстрировало преимущества препарата Ультибро Бризхайлер в профилактике обострений ХОЗЛ. Открытые указанным исследованием перспективы существенно расширяют возможности адекватной бронходилатационной терапии у пациентов высокого риска.

Основной задачей фармакотерапии при ХОЗЛ является минимизация риска обострений, замедление прогрессирования заболевания и снижение уровня смертности пациентов. Новая фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний (Ультибро Бризхайлер) успешно снижает частоту обострений, обеспечивает длительную стабилизацию дыхательных путей, стойкое улучшение бронхиальной проходимости. Такое фармакологическое «стентирование» существенно повышает качество жизни больных ХОЗЛ.

Подготовила ***Наталия Позднякова***

1 РАЗ В СУТКИ[1]

УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР
ОТКРЫВАЕТ НОВУЮ ГЛАВУ В ЛЕЧЕНИИ ХОЗЛ[2-6]



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

• уменьшения симптомов

• снижения частоты обострений[1]

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 гликопиррония.
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 вспомагательных веществ.
Дозирование: рекомендованная доза — ингаляция содержимого одной капсулы с помощью ингалятора Ультибро 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, Ультибро 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, гликопирроний или их метаболиты.
Взаимодействия: совместное применение с другими анитхолинергическими 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 горла, диспепсия, кариес, скелетно-мышечная боль, гипертермия, боль в груди; нечасто (≥1/1000 до <1/100) – глаукома, сердцебиение, носовые кровотечения, обстукция мочевого пузыря и задержка мочи.
Регистрационное свидетельство №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ультибро 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.

NOVARTIS

Представительство компании
«Новартис Фарма Сервисез 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
ультибро
бризхайлер
индакатерола малеат/гликопиррония бромид
порошок для ингаляций

ID code 822782/ULT/10/17/15000

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1]

astellas

при респіраторних інфекціях

Супракс® Солютаб®

цефіксим

Пероральний цефалоспорин III покоління, до спектру дії якого входять основні збудники інфекцій респіраторного тракту/ЛОР-органів[2]

Забезпечує високий рівень ерадикації H.influenzae та довготривалу ремісію при загостренні ХОЗЛ[3]

Р.П. № UA/11912/01/01 від 22.11.2016

1. Антибіотики в лікарській формі таблетки, що диспергуються, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. № 6, 2014. С. 4-6. **2.** Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефиксим при инфекциях дыхательных путей в амбулаторной клинической практике. Поликлиника, 3/2016, с.54-57 **3.** Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое проспективное несравнительное исследование. Лечащий врач, 2011. № 1. С. 86-90.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

Склад: *діючі речовини:* цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату); *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, ароматизатор полуничний (FA 15757 та PV 4284), магнію стеарат, сахарин кальцію, барвник оранжево-жовтий S (E 110). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. *Основні фізико-хімічні властивості:* довгаста таблетка блідо-оранжевого кольору з рискою з обох боків, із запахом полуниці. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. ***Фармакологічні властивості.*** *Фармакодинаміка. Механізм дії.* Напівсинтетичний антибіотик із групи цефалоспоринів III покоління для прийому внутрішньо. Має бактерицидну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Цефіксим стійкий до дії бета-лактамаз, що продукуються багатьма грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Спектр активності. Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae. Грамнегативні бактерії: Neisseria gonorrhoeae, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Pasteurella multocida, Providencia spp., Salmonella spp., Shigella spp., Citrobacter amalonaticus, Citrobacter diversus. До препарату стійкі Pseudomonas spp., Enterococcus spp., Listeria monocytogenes, більшість стафілококів (у т.ч. метицилінорезистентні штами), Bacteroides fragilis і Clostridium spp. Активність щодо Enterobacter spp. і Serratia marcescens варіабельна.* В умовах клінічної практики цефіксим активний щодо грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes; грамнегативних бактерій: Haemophilus influenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Neisseria gonorrhoeae. Фармакокінетика. Абсорбція.* При прийомі внутрішньо біодоступність становить 30-50 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у дорослих після перорального прийому в дозі 400 мг досягається через 3-4 години і становить 2,5-4,9 мкг/мл, після прийому в дозі 200 мг – 1,49-3,25 мкг/мл. Прийом їжі на абсорбцію препарату із травного тракту істотно не впливає. *Розподіл.* Після разового внутрішньовенного введення 200 мг цефіксиму об'єм розподілу становив 6,7 л, при досягненні рівноважної концентрації – 16,8 л. З білками плазми крові зв'язується приблизно 65 % препарату. Найвищі концентрації препарат утворює в сечі і жовчі. Цефіксим проникає через плаценту. Концентрація в крові пупочного канатика досягала 1/6-1/2 концентрації препарату в сироватці крові матері; у грудному молоці препарат не визначався. *Метаболізм і виведення.* Період напіввиведення у дорослих і дітей становить 3-4 години. Препарат не метаболізується у печінці; 50-55 % від прийнятої дози виводиться із сечею в незміненому вигляді протягом 24 годин. Приблизно 10 % цефіксиму виводиться з жовчю. *Фармакокінетика в особливих клінічних ситуаціях.* У разі наявності у пацієнта ниркової недостатності можна очікувати збільшення періоду напіввиведення, а отже, більш високої концентрації препарату в сироватці крові та уповільнення його елімінації з сечею. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв при прийомі 400 мг цефіксиму період напіввиведення збільшується до 7-8 годин, максимальна концентрація в сироватці крові становить у середньому 7,53 мкг/мл, а виведення із сечею за 24 години – 5,5 %. У пацієнтів із цирозом печінки період виведення зростає до 6,4 години, час досягнення максимальної концентрації – 5,2 години; одночасно збільшується частка препарату, що елімінується нирками. Максимальна концентрація в сироватці крові і площа під фармакокінетичною кривою не змінюються. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: - інфекції дихальних шляхів; - інфекції ЛОР-органів; - гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів (див. розділ «Особливості застосування»). Порфірія. ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*** Пробенецид (та інші блокатори канальцевої секреції) підвищує максимальну концентрацію цефіксиму в крові, сповільнюючи виведення цефіксиму нирками, що може призвести до симптомів передозування. Саліцилова кислота підвищує концентрацію вільного цефіксиму на 50 % внаслідок переміщення цефіксиму з місць зв´язування з протеїнами; цей ефект є залежним від концентрації. Карбамазепін може спричиняти підвищення цефіксиму концентрації у плазмі крові, тому доцільно контролювати його рівень у плазмі крові. Ніфедипін підвищує біодоступність цефіксиму. Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Потенційно, подібно до інших антибіотиків, при застосуванні цефіксиму може виникати зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. *Антикоагулянти кумаринового типу.* Цефіксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію антикоагулянтами, наприклад варфарином. Оскільки цефіксим може посилювати дію антикоагулянтів, може виникати подовження протромбінового часу з чи без клінічних проявів кровотеч. Інші форми взаємодій: застосування цефалоспоринів може призводити до хибно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток «Клінітест». Під час застосування цефіксиму може виникати хибно-позитивний прямий тест Кумбса. ***Особливості застосування.*** *Тяжкі шкірні реакції* У деяких пацієнтів, які отримували цефіксим, повідомлялося про серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS). У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування цефіксиму і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Реакції гіперчутливості Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорини або на інші лікарські засоби. Супракс® Солютаб® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. У дослідженнях як in vivo (в організмі людини), так і in vitro було встановлено докази наявності перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами. Дані випадки реєструвалися рідко, виникали за анафілактичним типом, особливо після парентерального застосування. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакцій гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. *Зміни мікрофлори кишечнику* Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призвести до росту нечутливих мікроорганізмів та порушення нормальної мікрофлори кишечнику, що може призвести до надмірного розмноження Clostridium difficile і розвитку псевдомембранозного коліту. При легких формах псевдомембранозного коліту, спричинених застосуванням антибіотика, може бути достатнім припинення застосування лікарського засобу. Якщо симптоми коліту не зменшуються після відміни, слід призначити пероральний прийом ванкоміцину, який є антибіотиком вибору в разі виникнення псевдомембранозного коліту. При виникненні коліту середнього ступеня тяжкості або тяжкого до лікування необхідно додати електроліти та розчини білків. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що зменшують перистальтику кишечнику. Слід призначати з обережністю антибіотики широкого спектра дії пацієнтам із наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань, особливо коліту. *Дані лабораторних досліджень* При застосуванні лікарського засобу Супракс® Солютаб® можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції печінки, нирок та крові (тромбоцитопенія, лейкопенія та еозинофілія). Ниркова недостатність У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, доза препарату Супракс® Солютаб® має бути відповідним чином зменшена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). *Анемія.* Після застосування цефалоспоринів були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринів у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринів, включаючи цефіксим. Супракс® Солютаб® містить барвник оранжево-жовтий S (E 110) , що може спричиняти розвиток алергічних реакцій. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати у разі крайньої необхідності під наглядом лікаря. Відсутні дані щодо емібріотоксичності, проте в якості запобіжного заходу слід уникати застосування лікарського засобу в I триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефіксим у грудне молоко. *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення запаморочення слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. ***Спосіб застосування та дози.*** Дорослим і дітям віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин одразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетку можна розділити на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5-10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10-14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше 10 днів. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат можна застосовувати протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень щодо дозування, пов'язаних з віком. *Діти.* Супракс® Солютаб® у формі таблеток, що диспергуються, застосовувати дітям віком від 12 років (для дітей меншого віку рекомендуються прийом суспензії для точного дозування). ***Передозування.*** У здорових добровольців було показано, що в дозах до 2 г на добу препарат має такий самий профіль безпеки, як і при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз. *Лікування:* промивання шлунка; симптоматична і підтримуюча терапія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Немає специфічного антидоту. ***Побічні реакції.*** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: *з боку шлунково-кишкового тракту:* глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. У такому випадку слід провести діагностику псевдомембранозного коліту. Якщо даний діагноз підтверджується колоноскопією, застосування будь-яких антибіотиків слід негайно припинити і призначити пероральний прийом ванкоміцину. Протипоказано застосовувати лікарські засоби, які знижують перистальтику кишечнику; *з боку імунної системи:* реакції, що нагадують сироваткову хворобу, анафілаксія, артралгія та медикаментозна гарячка, інтерстиціальний нефрит; з боку системи крові: транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, транзиторна нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія. У пацієнтів, які застосовували цефалоспорини, також відзначалися випадки гемолітичної анемії. Відзначалися ізольовані випадки порушення згортання крові; з боку печінки: жовтяниця, транзиторне підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ), лужної фосфатази, загального білірубіну, ізольовані випадки гепатиту; *з боку сечовидільної системи:* транзиторне підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові; *з боку органів дихання:* задишка; *з боку шкіри:* кропив'янка, шкірні висипання, свербіж шкіри, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром медикаментозних висипань з еозинофілією та системними проявами (DRESS); *з боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, дисфорія; *з боку органів слуху та вестибулярного апарату:* втрата слуху; *загальні порушення:* підвищення температури тіла, набряк обличчя; *інші:* анорексія, вагініт, спричинений Candida, генітальний свербіж. ***Термін придатності.*** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 або 5, або 7 таблеток, що диспергуються, у блістері; по 1 (1 або 5, або 7 таблеток) та 2 (5 таблеток) блістери разом з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А. Менаріні Меньюфекчуринг Лоджистикс енд Сервісіз С.р.л., Італія. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Віа ді Скандіччі 37, 50143 Флоренція (FI), Італія. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіусвег, 62, 2333 ВЕ Лейден, Нідерланди. Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. **Дата останнього перегляду 22.11.2016.**

Інформація для фахівців охорони здоровя. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на http://www.com.kiev.ua

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

SUS/2017/0014/UA/Oct/Logos

Острая боль в грудной клетке: неожиданная причина?

Представляем вашему вниманию клинический случай, опубликованный в авторитетном медицинском издании The New England Journal of Medicine. Каков, на ваш взгляд, наиболее вероятный диагноз?

D.M. Dudzinski. Мужчина 32 лет поступил в отделение неотложной помощи с жалобами на внезапное появление боли в грудной клетке после приема пищи.

За несколько часов до возникновения болевого синдрома пациент съел пиццу в своей квартире. Менее чем через час, в то время когда он отдыхал и смотрел телевизор, появились «сокрушающая» боль, диффузное потоотделение, диспноэ, тошнота. Пациент оценил интенсивность боли в 7 баллов по 10-балльной шкале (что указывает на очень сильную боль), она не иррадиировала и не была связана с дыханием. Мужчина вызвал рвоту, принял таблетки карбоната кальция, но состояние его не улучшилось. Спустя 2 часа он поступил в отделение неотложной помощи с жалобами на постоянную боль.

Анамнез жизни не отягощен, в настоящее время медикаменты не принимает. Отец пациента перенес инфаркт миокарда (ИМ) в возрасте 51 года. Подруга больного, проживающая вместе с ним, восстанавливается после стрептококкового фарингита. Пациент недавно перенес несколько эмоциональных стрессов: устроился на новую работу в качестве менеджера по продажам, переехал на другую квартиру, похоронил домашнего питомца. Ежедневно выпивает 6 банок пива, изредка принимает кокаин.

При объективном осмотре: температура тела – 36,3 °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 83 уд./мин, артериальное давление – 158/81 мм рт. ст., частота дыхательных движений – 28/мин, насыщение кислородом при дыхании окружающим воздухом – 100%. Индекс массы тела – 26,9 кг/м². Пациент был возбужден, чувствовал себя некомфортно, отмечалось диффузное потоотделение. Яремное венозное давление составляло 6 мм вод. ст. с нормальной формой волны; патологические сердечные шумы не определялись. Когда больного попросили показать, где локализуется боль, он указал на подгрудинную область, в которой отмечалась пальпаторная чувствительность. Проба на скрытую кровь в каловых массах отрицательная.

В клиническом анализе мочи обращала на себя внимание высокая удельная плотность (>1,040), остальные показатели – без особенностей. Результаты других лабораторных исследований представлены в таблице.

На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлена элевация сегмента ST (1-2 мм) в нижних прекардиальных отведениях в V3-V6 наряду с элевацией сегмента PR в отведении AVR, возможной депрессией сегмента PR (рис. 1).

Результаты рентгенографии органов грудной клетки – без патологии: легочные поля чистые, признаки пневмоторакса, кардиомегалии, расширения тени средостения не выявлены.

Пациенту назначены аспирин, клопидогрель, морфина сульфат внутривенно (в/в), лоразепам, ранитидин, алюминия гидроксид, дифенгидрамин, лидокаин, магния гидроксид, гепарин и нитроглицерин (в/в инфузия), выполнена ургентная коронарография.

Дифференциальный диагноз

D.E. Drachman. Этот ранее здоровый 32-летний мужчина с отягощенным семейным анамнезом по преждевременному развитию ИМ поступил в стационар с острой болью в грудной клетке. Когда мы сталкиваемся с таким пациентом в реальном времени, необходимо провести разностороннюю дифференциальную диагностику и исключить кардиологическую, а также сосудистую патологии, эмболию, гастроинтестинальные причины боли. После осмотра больного в отделении неотложной помощи первоначально необходимо исключить ИМ, поэтому были предприняты соответствующие меры (клиническая обеспокоенность в отношении острого коронарного синдрома, вероятно, обусловлена отягощенным семейным анамнезом, патологическими изменениями на ЭКГ). Анализ анамнестических данных и результатов объективного осмотра, лабораторных исследований поможет нам исключить разнообразные нозологии, включенные в дифференциальный диагноз.

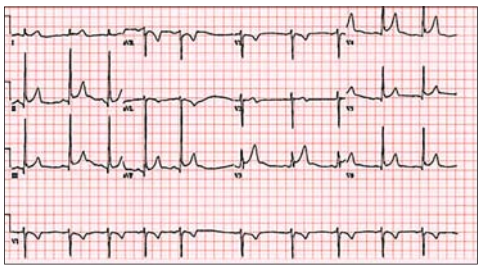


Рис. 1. ЭКГ-исследование
На 12-канальной ЭКГ регистрируется, вероятно, синусовая аритмия с незначительной элевацией сегмента PR в отведении aVR, возможной незначительной депрессией сегмента ST (1-2 мм) в нижних отведениях и в отведениях V3-V6.

Заболевания перикарда

Могут ли боль в груди и изменения на ЭКГ у этого больного объясняться заболеванием перикарда? На ЭКГ отмечается элевация точки J, деформация сегментов ST, свидетельствующие о ранней реполяризации; данная картина может являться вариантом нормы для молодых людей. Депрессия сегмента PR в некоторых отведениях (II, III, aVF) и элевация сегмента PR в отведении aVR у пациента с острой болью в грудной клетке могут указывать на острый перикардит. Перикардит, как правило, развивается после воздействия инфекционного агента (примечательно, что подруга пациента недавно перенесла стрептококковый фарингит). Боль, обусловленная перикардитом, может возникнуть внезапно; но она не усиливается после приема пищи, а появляется в покое, что не соответствует жалобам, предъявляемым пациентом. При аускультации сердца шум трения перикарда не выявлен; прием аспирина, возможно, несколько уменьшил интенсивность боли, если бы она имела перикардиальное происхождение.

Острая коронарная ишемия

Пациент жаловался на боль в груди, но локализовал ее в подгрудинной области, где отмечалась пальпаторная чувствительность. Несмотря на то, что анатомические границы хорошо понятны клиницистам, различия между абдоминальной и торакальной болью могут нечетко восприниматься многими больными. Симптомы, ассоциированные с ИМ, очень разнообразны, поэтому пациенты редко предъявляют «классические» жалобы. Боль в подгрудинной области может быть действительно обусловлена коронарной ишемией; известны случаи, когда больных острым ИМ беспокоили зубная боль, боль в нижней челюсти, слабость в ногах. Локализация боли в подгрудинной области несколько ограничивает дифференциальный диагноз, но эта особенность не должна являться основанием для исключения ИМ. Характер болевого синдрома (сильная непрекращающаяся боль, а не попеременно усиливающаяся и убывающая) также вызывает беспокойство; этот факт необходимо учесть при рассмотрении возможных коронарных, сосудистых, пульмонологических и гастроинтестинальных причин боли. Учитывая опасения в отношении развития коронарной ишемии, вскоре после поступления пациента в отделение неотложной помощи ему была проведена коронароангиография. Другие клинические признаки, подтверждающие вероятность ИМ: семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие гипертонии (хотя она могла быть вызвана болевым синдромом), прием кокаина (последний ускоряет развитие атеросклероза). Кокаин может спровоцировать острый ИМ (ОИМ), разрыв атеросклеротической бляшки, вазоспазм, спонтанное расслоение коронарных сосудов, коронарную ишемию (обусловленную скрытой патологией коронарных сосудов в условиях физиологического стресса и высокой потребности миокарда в кислороде). Токсикологическое исследование крови и мочи не выявило кокаина, но в некоторых случаях подобный анализ дает отрицательные результаты в течение нескольких дней после приема кокаина.

Факторы, противоречащие диагнозу ОИМ: появление боли после еды, внезапное начало, резкое усиление симптоматики, пальпаторная болезненность. Изменения сегмента ST на ЭКГ четко не указывают на «текущее повреждение» миокарда, наблюдающееся при ОИМ; определение тропонина I дало отрицательные результаты, хотя проведение этого исследования вскоре после появления симптомов не позволило пройти промежутку времени, необходимому для формирования зоны некроза миокарда.

Расслоение аорты

Очень редко молодых людей (пациент относится к этой возрастной группе) госпитализируют с подозрением на ИМ, а позже у них диагностируют расслоение аорты типа А. При объективном осмотре у больного выявлена гипертония, которая могла носить рефлекторный характер в ответ на стресс / клинически значимую боль или же указывать на патологию сосудов либо аорты. Расслоению аорты у молодых, ранее здоровых лиц предшествует физическая провокация (подъем тяжестей), вслед за которой появляется тяжелая (раздирающая) боль в межлопаточной, грудной, абдоминальной областях. Хотя клиницистам следует принимать во внимание вероятность расслоения аорты, этот диагноз вряд ли правомочен у данного пациента, учитывая появление боли в постпрандиальный период и отсутствие некоторых характерных признаков (асимметричный пульс, аускультативная картина, диастолический шум) при объективном осмотре.

Острая сосудистая патология

Имеются ли у больного признаки острого нарушения системного или мезентериального кровообращения? Возникновение тяжелой боли в постпрандиальный период вызывает опасения по поводу острой мезентериальной ишемии. Прием кокаина/марихуаны может провоцировать артериопатию с вовлечением мезентериальных артерий. Однако в большинстве случаев острая мезентериальная ишемия является следствием кардиоэмболического события (фибрилляции предсердий). При объективном осмотре не выявлены признаки эмболии периферических сосудов. Кроме того, уровни амилазы и липазы крови не увеличены, чего можно было бы ожидать у пациентов с острой мезентериальной ишемией.

Расслоение ветвей чревной артерии является редким заболеванием, которое может возникать у молодых здоровых лиц. Чаще всего это происходит после травмы живота, чихания, кашля или резкого увеличения абдоминального давления, спровоцированного взмахами клюшкой для гольфа. В данном случае необходимо рассмотреть вероятность синдрома срединной дугообразной связки диафрагмы, при котором последняя сдавливает брюшную артерию, что приводит к внешней компрессии сосуда и последующей мезентериальной ишемии. Пациентов с такой патологией беспокоит сильная, прогрессирующая абдоминальная постпрандиальная боль, т. к. имеет место компрессия всего брюшного ствола. Поэтому вряд ли больной синдромом срединной дугообразной связки будет жаловаться на внезапное появление сильной боли, наблюдаемой в данном случае. Ни расслоение ветвей чревной артерии, ни синдром срединной дугообразной связки не могут привести к появлению изменений на ЭКГ.

Системный васкулит может предрасполагать к раннему возникновению неблагоприятных кардиоваскулярных событий как у данного пациента, так и у его отца. Фибромускулярная дисплазия почечных артерий может способствовать развитию гипертонии, увеличению риска кардиоваскулярной патологии. У больных системным васкулитом при объективном осмотре могут обнаруживаться гиперподвижность суставов (характерна для синдрома Элерса-Данлоса), расщепление небного язычка и лица (синдром

Таблица. **Результаты лабораторных исследований**

Показатель	Нормативные значения	При поступлении	Спустя 7 ч
Гемоглобин, г/дл	13,5-17,5	14,6	12,1
Гематокрит, %	41,5-53,0	40,6	34,1
Лейкоциты, мм³	4500-11 000	8000	10700
Тромбоциты, мм³	150 000-400 000	209 000	148 000
Нейтрофилы,%	40-70	49	
АЛТ, ед/л	10-55	51	284
АСТ, ед/л	10-40	42	196
Щелочная фосфатаза, ед/л	45-115	72	103
Общий билирубин, мг/дл	0-1,0	0,8	5,0
Прямой билирубин, мг/дл	0-0,4	0,2	2,6
Тропонин I	Отрицательный	Отрицательный	

Лойса-Дитца), а также классические признаки синдрома Марфана, но у данного пациента ни в анамнезе жизни, ни при объективном осмотре не были выявлены признаки этих заболеваний.

Венозная тромбоэмболическая болезнь также заслуживает отдельного внимания. Легочная эмболия, классически имитирующая ИМ, является возможным диагнозом для пациента с диспноэ, тахипноэ и диффузным потоотделением. Локализация боли в подгрудинной области может указывать на торакальный, но однозначно не плевральный генез боли. Отсутствие тахикардии и гипоксемии делает легочную эмболию маловероятной, хотя следует отметить, что ЧСС 83 уд./мин можно расценить как умеренно повышенную, учитывая возраст пациента и предыдущее состояние здоровья.

Некардиоваскулярные причины боли в грудной клетке

Некардиоваскулярные причины боли в грудной клетке способны имитировать сердечно-сосудистую патологию. Язва желудка, желчная колика, кольцо Шацкого могут спровоцировать появление постпрандиальной боли в подгрудинной области. Иногда патология опорно-двигательного аппарата и опоясывающий лишай напоминают ОИМ, но в нашем случае эти причины появления боли маловероятны.

Дополнительные диагностические соображения

Какие кардиоваскулярные исследования следует выполнить, основываясь на данных объективного осмотра? Трансторакальная эхокардиография является неинвазивным исследованием, способным идентифицировать очаговую гипокинезию левого желудочка (указывающую на очаг ишемии, ассоциированный с поражением коронарной артерии), стресс-кардиомиопатию, патологию перикарда, выпот. Компьютерная томография/ангиография незаменима в диагностике расслоения и аневризмы аорты, расслоения мезентериальных артерий, эмболии висцеральных и легочных артерий. В данном случае следует выполнить коронарную ангиографию, поскольку это стандартное исследование для исключения стеноза коронарных артерий. Однако коронарная ишемия не является основным предположительным диагнозом; получены лабораторные данные, позволяющие пересмотреть исходные диагностические соображения.

Спустя 7 ч после госпитализации уровни АЛТ и АСТ в 4 раза превысили верхнюю границу нормы, содержание общего билирубина – в 5 раз. Наличие таких функциональных печеночных аномалий при отсутствии признаков кардиогенного шока или застойной сердечной недостаточности указывает на необходимость отказаться от кардиологического диагноза. Свидельствует ли острое повышение уровня аминотрансфераз об эмболии печеночной артерии или расслоении брюшной артерии? Нам неизвестны этническая принадлежность больного и некоторые показатели эритроцитов (например, средний корпускулярный объем), но серповидноклеточная анемия может привести к окклюзии артерий в печени и вызывать абдоминальную боль. Обусловлено ли состояние пациента синдромом Бадда-Киари или иным процессом, провоцирующим повышение давления и скопление крови в печеночных венах? Маловероятно, что острое возникновение постпрандиальной боли связано с синдромом Бадда-Киари. Острый холецистит

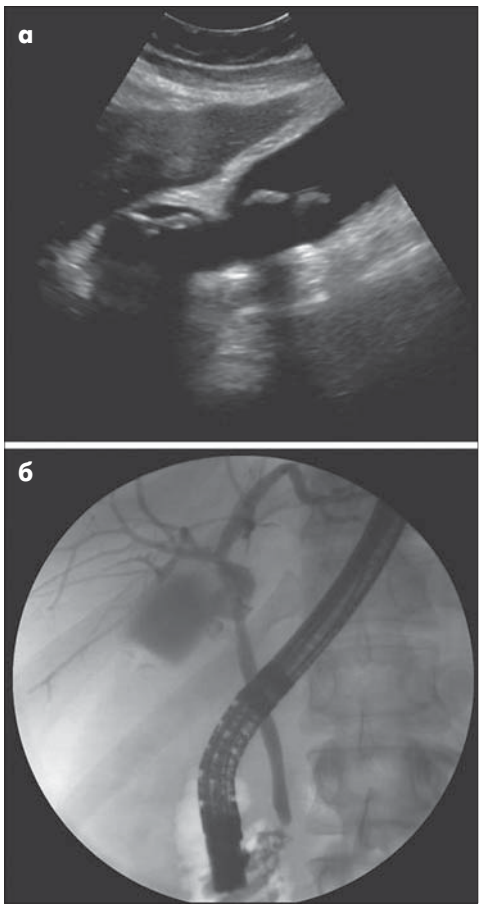


Рис. 2. Результаты исследований органов брюшной полости
При УЗИ ОБП (а) обнаружены округлые, эхогенные образования с акустической тенью в ЖП, подтверждающие холелитиаз. ЖП несколько увеличен в объеме, но утолщения его стенок и перипузырной жидкости нет, симптом Мерфи отрицательный. При ЭРХПГ (б) дилатация желчных протоков или признаки холедохолитиаза не обнаружены. В ЖП отмечаются дефекты заполнения, подтверждающие наличие конкрементов.

(ОХ) является диагнозом, требующим тщательного рассмотрения. На момент объективного осмотра выявлены некоторые признаки, типичные для этого заболевания: персистирующая постпрандиальная боль, повышение билирубина и уровня аминотрансфераз, умеренный лейкоцитоз. Пальпаторная чувствительность в подгрудинной области может быть обусловлена ОХ, хотя пациент не предъявлял жалоб на боль в правом верхнем квадранте живота. Выявленные изменения лабораторных показателей делают диагноз ОХ весьма вероятным. Известны клинические случаи, при которых поддиафрагмальный процесс ассоциировался с элевацией сегмента ST на ЭКГ, обусловленной раздражением диафрагмального нерва.

Мои рекомендации по подтверждению диагноза: выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) правого верхнего квадранта живота, провести консультацию хирурга для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

D.M. Dudzinski. Поскольку больного продолжал беспокоить болевой синдром, была выполнена инвазивная коронарная ангиография. Обнаружены неизмененные эпикардиальные коронарные артерии, отмечено некоторое замедление коронарного кровотока; конечно-диастолическое давление в левом желудочке соответствовало нормативным значениям, фракция выброса – 55-60%, патологическое нарушение подвижности стенок левого желудочка не выявлено. После проведения ангиографии пациент отметил уменьшение интенсивности болевого синдрома в подгрудинной области и стал жаловаться на боль в правом верхнем квадранте живота. Затем появилась пальпаторная чувствительность в этой области, несколько часов спустя возникла иктеричность склер и потемнела моча (уробилиноген +3). Повышение уровня аминотрансфераз и билирубина требовало проведения УЗИ органов брюшной полости (ОБП) для исключения ОХ или холедохолитиаза.

Клинический диагноз: Билиарная боль, обусловленная холециститом или холедохолитиазом.

Диагноз D.E. Drachman: Острый холецистит.

Результаты визуализирующих исследований

M.P. Moy. На 2-й день пребывания в стационаре при проведении УЗИ ОБП обнаружен холелитиаз (конкременты) и умеренное увеличение желчного пузыря (ЖП) в объеме, специфические признаки ОХ не выявлены (рис. 2а). Толщина стенки ЖП составляла 3 мм, симптом Мерфи отрицательный. Дилатация желчных протоков не обнаружена. Остальные показатели УЗИ – в пределах нормативных значений.

Учитывая лабораторные признаки холестаза и клиническую картину патологии желчевыводящих путей, на 3-й день пребывания пациента в стационаре выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Размер общего желчного протока и внутрипеченочные желчные протоки не изменены. Дефекты заполнения каналов не обнаружены. Имело место ретроградное контрастирование пузырного протока и ЖП, визуализирован холелитиаз (рис. 2б). При эндоскопическом исследовании большой дуоденальный сосочек имел неизмененный вид без признаков новообразования или кровотечения. Выполнена билиарная сфинктеротомия.

Хотя УЗИ имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике ОХ, существует вероятность получения ложноположительных результатов. Причина острого калькулезного холецистита кроется в обструкции пузырного протока (примечательно, что у пациента по данным ЭРХПГ пузырный проток был проходим). Вероятно, что ретроградное введение контрастного вещества под давлением во время ЭРХПГ могло привести к контрастированию пузырного протока. Ни одно из вышеуказанных визуализирующих исследований не предоставило каких-либо данных в пользу билиарной обструкции или холедохолитиаза, однако если конкремент самостоятельно отошел, то результаты УЗИ ОБП и ЭРХПГ могли оказаться нормальными.

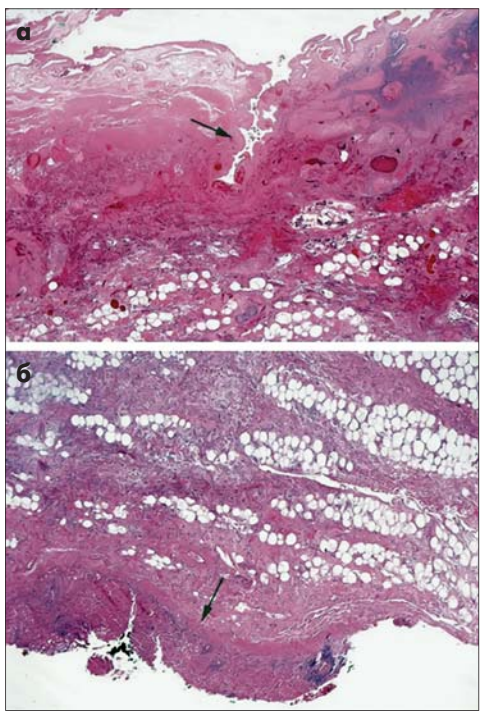


Рис. 3. Результаты патогистологического исследования образцов желчного пузыря
Имеется вклинение слизистой оболочки ЖП в мышечный слой (а; показано стрелкой). Воспалительный процесс простирается от слизистой оболочки до адвентиции (б; стрелка указывает на границу раздела между ЖП и печенью).

Оперативное лечение

Carlos Fernandez-del Castillo. Пациент был госпитализирован с практически неизмененными функциональными пробами печени; в течение 1-го дня уровень билирубина достиг 5 мг/дл (85,5 пмоль/л). Наш дифференциальный диагноз включал ОХ и холедолитиаз. Одновременно ОХ и холедолитиаз развиваются чрезвычайно редко: причина ОХ заключается в обструкции пузырного протока, тогда как причиной холедохолитиаза является обструкция общего желчного протока. При ОХ может возникать желтуха и повышаться уровень билирубина, но концентрация последнего редко превышает 4 мг/дл (68,4 пмоль/л). В данном случае диагнозу ОХ противоречит отсутствие лихорадки, рвоты и других гастроинтестинальных симптомов. У пациента не было таких характерных признаков ОХ, как клинически значимый лейкоцитоз и симптом Мерфи при УЗИ. Со временем боль переместилась из центра живота в правый верхний квадрант, где появилась и пальпаторная чувствительность.

Предположительный диагноз холедохолитиаза был исключен в связи с отсутствием дилатации общего желчного протока по данным УЗИ и дефектов заполнения протока по данным ЭРХПГ. Однако мы полагали, что конкремент, способный вызвать такое изменение общего состояния, мог пройти общий желчный проток и попасть в двенадцатиперстную кишку, что объясняет отсутствие признаков холедохолитиаза по данным УЗИ и ЭРХПГ. Учитывая такую возможность, мы выполнили эндоскопическую холецистэктомию для предотвращения подобных состояний в будущем, а не стали лечить острое состояние.

Во время оперативного вмешательства был выявлен сильно увеличенный в объеме ЖП с гангренозными изменениями стенок, спаянный с сальником. Основываясь на данных УЗИ, мы не ожидали обнаружить утолщение стенки ЖП. Желчный пузырь был настолько раздутым и полным, что нам было довольно сложно захватить и опорожнить его перед удалением. Хирургическое рассечение было затруднено и потребовало установления дренажной трубки, чего мы обычно не делаем после лапароскопической холецистэктомии.

Патогистологическое исследование

J.H. Chen. При микроскопии обнаружены лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация, она локализовались трансмурально: от слизистой оболочки вплоть до серозной и адвентициальной поверхностей (рис. 3). Стенка ЖП имела фибротические, геморрагические изменения, поверхность пузыря была некротически изменена. Признаки неопластического поражения не обнаружены.

Патоанатомический диагноз: острый и хронический холецистит, распространенный холелитиаз с трансмуральным воспалением стенки ЖП.

D.M. Dudzinski. Послеоперационный период у данного пациента протекал без осложнений. Дренажная трубка удалена на 2-й день после операции, перед выпиской. Больной на протяжении 10 дней принимал ципрофлоксацин и клиндамицин. Три недели спустя он явился на контрольный послеоперационный осмотр, чувствовал себя удовлетворительно.

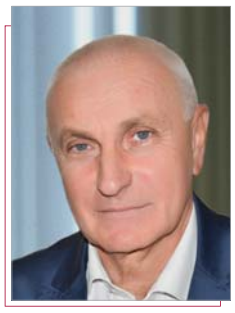
Статья печатается в сокращении.

Drachman D.E., Dudzinski D.M., Moy M.P.et al. Case 27-2017. A 32-Year-Old Man with Acute Chest Pain. N Engl J Med. 2017 Aug 31; 377 (9): 874-882. doi: 10.1056/NEJMcpc1706111.

Перевела с англ. ***Татьяна Можина***

«Сходинки» бронхіальної астми для пацієнтів України: подорож від низу до верху

19 жовтня 2017 року в Києві пройшла науково-практична конференція XI Національний астма-конгрес «Цільове застосування сучасних можливостей діагностики та лікування в ефективному веденні бронхообструктивних захворювань у загальній та спеціалізованій медичній практиці». У ході сателітного симпозіуму «Подорож сходинками бронхіальної астми» відбулося конструктивне фахове обговорення питань ефективної терапії астми та шляхів підвищення доступності високоякісного лікування для пацієнтів.



Про соціально чутливу проблему реімбурсації ліків хворим, що страждають на бронхіальну астму (БА), у своїй доповіді докладно розповів **завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Юрій Михайлович Мостовой.**

– У березні цього року в Україні з'явився наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) № 298 «Про затвердження форми Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню», що стосується пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом 2 типу та БА.

Відповідно до цього наказу стосовно БА реімбурсації підлягали 3 лікарські сполуки: беклометазон, будесонід та сальбутамол. Подив фахівців викликала відсутність у переліку на відшкодування фіксованих комбінацій для лікування БА ІКС/БАТД (інгаляційний кортикостероїд/β_2-агоніст тривалої дії). Головною передумовою до запуску програми «Доступні ліки» з урахуванням рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) було створення Національного реєстру таких основних лікарських засобів, які мають обґрунтовану доказову базу своєї ефективності.

26 липня 2017 року був виданий наказ МОЗ № 856 про оновлений «Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню при БА». У список на реімбурсацію було додано будесонід у формі дозованого порошку для інгаляцій (100 і 200 мкг/доза) – Пульмікорт Турбухалер та суспензії (0,5 мг/мл, небули по 2 мл) – Пульмікорт суспензія. Треба зазначити, що Пульмікорт суспензія повністю підлягає відшкодуванню і відпускається пацієнтам без доплати. Враховуючи особливості цього препарату, внесення його в Реєстр має важливе соціальне значення.

Актуальність внесення цього препарату в Реєстр лікарських засобів, що підлягають реімбурсації, підкреслює і той факт, що Пульмікорт суспензія – єдиний інгаляційний глюкокортикостероїд (ІГКС), який застосовується для небулайзерної терапії БА у дітей від 6 міс. Препарат добре зарекомендував себе як при лікуванні загострень, так і для підтримуючої терапії БА, у тому числі у вагітних.

Таким чином, можливість повної або часткової реімбурсації перерахованих вище препаратів дозволяє суттєво підвищити доступність ефективної терапії БА та комплаєнс у всіх групах пацієнтів.

До початку реалізації програми реімбурсації існували певні гіпотетичні очікування:

1. Збільшення загальної кількості звернень хворих на БА.

2. Збільшення кількості пацієнтів із БА, що вперше звернулися до сімейного лікаря (раніше вони лікувалися в алерголога, пульмонолога, у приватних лікарів або займалися самолікуванням).

3. Суттєве зростання призначення базисної терапії БА.

Первинний аналіз втілення програми реімбурсації на місцевому рівні у Вінницькій області за 2017 рік проти 2016 року виявив факти, що варті уваги: динаміка продажів сальбутамолу в одній з аптечних мереж збільшилася на 68%. Але справді вражаючими стали масштаби продажів ІГКС: вони зросли на 300% порівняно з 2016 роком!

У свою чергу, загальнодержавний аналіз результатів втілення програми «Доступні ліки» показав незначне збільшення продажів ІГКС, що підлягали реімбурсації, та певне зменшення продажів фіксованих комбінацій ІГКС/БАТД, які не відшкодовувалися. При цьому виявилося, що кількість продажів БАКД у 4-5 разів перевищує продажі ІГКС та комбінації ІГКС/БАТД. Це свідчило про те, що 75% пацієнтів із БА не отримують базисної терапії.

Утім, перші кроки реімбурсації виявили й певні негативні тенденції, зокрема неготовність постачальників до потреб ринку. Препарати тимчасово зникли з аптечної мережі, що викликало стурбованість у споживачів. Також спостерігалося збільшення кількості звернень пацієнтів до сімейних лікарів для діагностики БА з метою безкоштовного отримання сальбутамолу. Але найбільше занепокоєння фахівців викликала стійка тенденція до відмови пацієнтів від базисної терапії ІГКС/БАТД та перехід на лікування сальбутамолом і будесонідом або беклометазоном. Проте відомо, що часте використання БАКД (β_2-агоністи короткої дії) є фактором ризику розвитку загострень БА (Patel et al., 2013), а надмірне (≥200 доз на місяць – 1 інгалятор на місяць) – фактором ризику астма-залежної смерті (Haselkom, JACI, 2009). Зменшити частоту випадків загострень у пацієнтів з БА, які потребують для базисної терапії ІГКС/ БАТД, можна включенням до Національного реєстру препаратів на реімбурсацію фіксованої комбінації будесонід/формотерол (Симбікорт Турбухалер). Цю комбінацію ІГКС/БАТД (будесонід/формотерол) додано до переліку препаратів для лікування БА та ХОЗЛ, рекомендованих ВООЗ згідно з 20-м виданням, що був опублікований у березні цього року.

Застосування препарату Симбікорт Турбухалер у режимі SMART порівняно зі стандартними призначеннями показало зниження частоти випадків тяжких загострень на 15% і зниження ризику збереження неконтрольованої астми на 19%, зменшення стероїдного навантаження на 27% та збільшення шансів на досягнення контролю на 29%.

Отже, з огляду на реалії втілення механізму відшкодування вартості препаратів, що застосовуються при БА, для удосконалення програми реімбурсації потрібно:

1. Внести до Реєстру фіксовану комбінацію ІГКС/БАТД будесонід/формотерол, що відповідає рекомендаціям ВООЗ.

2. Продовжувати здійснювати просвітницьку роботу серед сімейних лікарів та пацієнтів стосовно раціонального лікування БА, а саме призначення базисної терапії.

3. Застерігати хворих на БА щодо неконтрольованого застосування ними сальбутамолу.

Актуальним питанням сучасної терапії БА присвятила свій виступ **член-кореспондент НАМН України, ректор Дніпропетровської медичної академії, доктор медичних наук, професор Тетяна Олексіївна Перцева.**

– При лікуванні БА в сучасних умовах все одно виникають бар'єри, такі як:

- недостатній контроль перебігу захворювання;
- схильність надмірно покладатися на препарати для полегшення симптомів;
- низький рівень прихильності пацієнтів до базисної терапії;
- недостатній рівень обізнаності хворих.

Треба зазначити, що ці бар'єри заважають досягти контролю на всіх ступенях БА. Результати трьох великих досліджень, проведених у різних країнах, продемонстрували, що близько 50% хворих на БА не досягають контролю на тлі лікування (Fuhlbrigge A.L. et al., 2009; Demoly P. et al., 2012; Reddel H.K. et al., 2015).

Контроль БА залежить від ступеня терапії. У ході дослідження MAGIC (n=624) було виявлено, що частота випадків неконтрольованої астми збільшувалася зі зростанням ступенів лікування (з 1-го по 5-й за GINA). Так, на 1-му ступені контрольована астма спостерігалась у 19,5% пацієнтів, тоді як на 5-му – тільки у 4%. Водночас частота випадків неконтрольованої астми на 5-му ступені терапії досягала 64% від загальної кількості пацієнтів з групи дослідження.

Встановлено, що хворі на БА відзначаються низьким рівнем комплаєнса на тлі лікування ІГКС. Так, прихильність до щоденного прийому ІГКС проявили від 20 до 73% пацієнтів, а 24-69% хворих на БА приймали ІГКС у дозах, нижчих за рекомендовані (M.G. Cochrane, Chest. 2000). Результати дослідження R. Horne і співавт. (2007) продемонстрували, що 30% пацієнтів не використовують призначені препарати належним чином, а A. Gillissen і G. Lehceier зазначили, що побічних ефектів від застосування ІГКС побоюються 42% дорослих і 10% підлітків (Corticophobia in Asthma, Med Klin (Munich), 2003).

Отже, з огляду на вищенаведене, сьогодні довгостроковими цілями терапії БА є:

- досягнення ефективного контролю симптомів і підтримка нормального рівня фізичної активності пацієнтів;
- мінімізація майбутніх ризиків загострень, незворотності бронхообструкції та розвитку небажаних явищ від лікарських засобів.

Слід зазначити, що згідно з міжнародними стандартами та рекомендаціями сьогодні в Україні є все необхідне для успішного лікування як легкої, так і тяжкої форми БА.

Легка БА наявна у 40-75% з 300 млн хворих на БА у всьому світі. Проте у багатьох із них відсутній контроль над захворюванням, а це означає, що вони мають ризик виникнення тяжких загострень.

Легка БА супроводжується постійним запаленням і ремоделюванням дихальних шляхів. Ці процеси варіюють за своєю інтенсивністю, тому завжди існує необхідність у протизапальній терапії.

Відповідно до Рекомендацій GINA (Global Initiative for Asthma) від 2017 року легка астма добре контролюється на 1-му і 2-му ступенях за допомогою БАКД або низьких доз ІГКС.

Зазвичай далеко не завжди пацієнти повністю усвідомлюють тяжкість захворювання, тому при позитивній динаміці вони самостійно переривають курс прийому ІГКС. Якщо симптоми не вдається повністю полегшити БАКД, хворі без консультації з лікарем самі збільшують кратність застосування сальбутамолу замість додавання ІГКС. Встановлено, що БАКД не впливають на запалення, що лежить в основі БА.

Незважаючи на те що на тяжку БА припадає лише 10% усіх випадків у структурі цього захворювання, саме тяжка астма найбільш економічно затратна.

Сучасна класифікація тяжкої БА враховує такі критерії:

1. Нелікована БА.

2. Тяжка неконтрольована астма, коли досягти контролю заважають певні фактори:
- неправильна техніка інгаляцій;
- низький комплаєнс;
- постійна експозиція алергенів;
- супутня патологія тощо.

3. Рефрактерна (резистентна) тяжка БА:
- відсутність контролю, незважаючи на високі дози ІКС/БАТД і/або системні ГКС, а також правильне лікування коморбідних станів;
- астма, що погіршується при «кроці» вниз.

Ремоделювання дихальних шляхів при тяжкій БА характеризується пошкодженням епітелію, потовщенням базальної мембрани і гіперплазією гладком'язових клітин. Рекомендаціями GINA-2017 сучасний підхід до терапії БА передбачає застосування Симбікорту Турбухалера в режимі SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) на 3-5-му ступені терапії.

Як відомо, БА – це варіабельне захворювання, яке потребує постійної корекції стратегії лікування. Доцільність режиму SMART полягає в тому, що у випадку погіршення симптомів він забезпечує можливість негайного втручання із застосуванням ІГКС саме тоді, коли це потрібно, і тому здатний

Таблиця 1. **Вартість препаратів для терапії БА, що підлягають реімбурсації**

Міжнародна непатентована назва	Торгова назва	Сила дії (дозування)	Розмір відшкодування за упаковку (грн)	Сума доплати за упаковку (грн)
Беклометазон	Беклофорт Евохалер	250	159,77	00,00
Будесонід	Будесонід Інтелі	200	345,16	00,00
Будесонід	Пульмікорт Турбухалер	200	172,58	133,28
Будесонід	Пульмікорт Турбухалер	100	172,58	133,28
Будесонід	Пульмікорт (суспензія, небули)	0,5	852,95	00,00
Будесонід	Будесонід Ізіхейлер	200	345,16	260,61
Сальбутамол	Сальбутамол Інтелі	100	76,20	00,00
Сальбутамол	Сальбутамол	100	76,20	1,79

Таблиця 2. **Пульмікорт суспензія**

Кому призначається	Показання до застосування
Діти у віці ≥6 міс. Дорослі пацієнти	Підтримуюча терапія БА. Терапія загострень БА

Таблиця 3. **Критерії тяжкої БА**

Основні критерії	Використання пероральних ГКС ≥50% часу
	Довгострокове використання високих доз ІГКС (≥1200 мкг/добу беклометазону пропіонату або еквівалент)
Другорядні критерії	Необхідність у щоденному лікуванні БАТД, теофілінами або антилейкотрієновими препаратами (АЛТП)
	Щоденні симптоми БА, які потребують застосування бронхолітиків
	Персистуюча бронхіальна обструкція (об'єм форсованого видиху за 1 с <80%, денна варіабельність пікової швидкості видиху >20%)
	Більш ніж 1 випадок звертання за невідкладною медичною допомогою через БА за останній рік
	Більш ніж 3 курси прийому пероральних ГКС за останній рік
	Швидке погіршення стану при зменшенні дози пероральних ГКС або ІГКС на ≤25%
	Загострення БА, що становить загрозу для життя, в анамнезі

знижувати ризик розвитку загострень. Крім того, цей режим спрямований на покращення щоденного контролю захворювання, а також усунення як хронічного, так і динамічного запалення, спровокованого тригерами астми. Доведено, що при контакті з тригерними факторами (вірусні інфекції, алергени тощо) та наростанні симптомів застосування ІКС/БАТД (будесонід/формотерол) у режимі SMART полегшувало симптоми та знижувало ризик розвитку загострення ефективніше, ніж фіксована комбінація ІКС/БАТД та БАКД (Ankerst et al., 2005).

Враховуючи, що БА – це гетерогенне захворювання, що проявляється різними фенотипами й ендотипами, в майбутньому планується застосовувати таргетний підхід до терапії у пацієнтів з тяжкою БА, що не контролюються на високих дозах ІКС/БАТД та оральних ГКС – використання біологічних препаратів.

Найближчі перспективи терапії БА передбачають пошук нових підходів для лікування як легкої, так і тяжкої астми, доказова база для яких зараз акумулюється.

Медикаментозний фундамент оптимального лікування та контролю БА обґрунтував у своїй доповіді **завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Микола Миколайович Островський.**

– Відомо, що розвиток клінічних проявів при БА визначається запаленням та бронхоконстрикцією, що передбачає застосування протизапальної та бронхолітичної терапії.

Препарат Симбікорт Турбухалер застосовується в режимі SMART як для базисної терапії, так і «на вимогу» – для полегшення симптомів БА.

Пристрій Турбухалер було розроблено саме для забезпечення високої легеневої депозиції. Турбулентний потік, що створюється для дезагрегації порошку, дрібнить його на часточки розміром 2-4 мкм, які здатні досягати термінальних відділів дихальних шляхів. При цьому конструкція Турбухалер забезпечує ефективну доставку препарату навіть при мінімальній швидкості вдиху від 30 л/хв (Borgstrom L. et al., Eur Respir J 1994; 7: 69-73; Selroos O. et al., Treat Respir Med, 2006; 5 (5): 305-315; Borgstrom L. et al., Int J Clin Pract, December 2005, 59, 12, 1488-1495).

Формотерол є бронходилатаційною основою режиму SMART. В якості селективного агоніста β_2-адренорецепторів формотерол виявляє швидкий дозозалежний бронходилатаційний ефект; після разової дози початок дії наступає протягом 1-3 хв та триває мінімум 12 год.

Доведено, що швидкість ефекту дії формотеролу є такою ж, як при застосуванні сальбутамолу (Serebrova E., Andersson A., 2000).

За даними W. Boonsawat і співавт. (2003), у пацієнтів з тяжким загостреннями астми безпека застосування формотеролу у добовій дозі 54 мкг (за 4 год) не відрізняється від такої у сальбутамолу (12 вдихів ДАІ + спейсер).

З огляду на те що SMART-режим може передбачати до 8 інгаляцій за потребою на добу (і пацієнт сам регулює потребу в них), кардіобезпека формотеролу набуває неабиякого значення. Так, формотерол у дозі до 120 мкг/ добу не виявляв клінічно значущого впливу на серцево-судинну систему здорових дорослих добровольців, а у пацієнтів із БА безпека прийому високих доз (до 228 мкг/добу) цього препарату була співставною з такою при застосуванні високих доз сальбутамолу (Ostorm N.K., 2003).

Застосування формотеролу у добовій дозі 54 мкг (12 інгаляцій) не виявило достовірної різниці в частоті серцевих скорочень, показниках артеріального тиску, інтервалі QT, рівні глюкози та K^+ порівняно з плацебо (Ankerst J. et al., 2003).

Доведено, що формотерол виявляє і позабронходилатаційний вплив. Встановлено, що ГКС-рецептори курців піддаються фосфорилюванню, через що відповідь на терапію ІГКС зменшується. Формотерол запобігає фосфорилюванню ГКС-рецепторів і, таким чином, дозволяє досягти кращого терапевтичного ефекту від застосування ІГКС (Chalmers G.W. et al., 2002, Mercado et al. 2011).

Будесонід – це ІГКС із сильною місцевою протизапальною дією. Особливістю цієї молекули є її гідрофільність, що забезпечує швидке розчинення молекули будесоніду в дихальних шляхах, що сприяє швидкому його проникненню в клітину-мішень. Середній час розчинення будесоніду в рідині, що покриває дихальні шляхи, становить 6 хв. Також будесонід має короткий період напіввиведення, тобто препарат присутній у крові короткий період часу і швидко виводиться (Derendorf H. et al., 2006; Cerasoli F. Jr., 2006; Edsbacker S. et al., 2008).

Також відмічено, що будесонід проявляє непрямі ефекти, що сприяють зменшенню запалення:

- посилення мукоциліарного кліренсу внаслідок стимуляції аніонного транспорту в епітеліоцитах;
- посилення фагоцитарної активності макрофагів;
- зниження запальної реакції в епітелії бронхів, покращення його бар'єрної функції;
- пригнічення функції Т-клітин;
- підвищення стабільності сурфактантного білка В, зниження поверхневого натягу альвеол.

Будесонід – єдиний ГКС категорії В, схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA) для застосування у вагітних. Оригінальна молекула будесоніду входить до складу лінійки оригінальних препаратів компанії «АстраЗенека» в терапії БА та ХОЗЛ.

Пульмікорт (суспензія для небулайзерної терапії) застосовується для лікування загострень та для підтримуючої терапії БА у дорослих та дітей із 6 міс життя.

Пульмікорт Турбухалер – єдиний в Україні монокомпонентний ІГКС, що має

Таблиця 4. **Порівняльні характеристики ІГКС**

	Будесонід	Флутиказону пропіонат	Беклометазону дипропіонат	Мометазону фуроат
Середній час розчинення в рідині, що покриває дихальні шляхи	6 хв	>8 год	>5 год	Дані відсутні
Період напіввиведення (год)	2,8 (дорослі) 1,5 (діти)	14,4	0,1	4,5

в показаннях ХОЗЛ, а також застосовується для підтримуючої терапії БА у дорослих та дітей з 5 років.

Симбікорт Турбухалер призначається для підтримуючої терапії БА у дітей з 6 років та підтримуючої терапії і полегшення симптомів БА (SMART режим) у хворих з 18 років, а також в лікуванні ХОЗЛ. У курців, хворих на БА, препарат демонструє таку саму ефективність, що і у пацієнтів, які не палять. Симбікорт Турбухалер має високий профіль безпеки, добре переноситься пацієнтами похилого віку, може застосовуватися незалежно від попереднього досвіду лікування ІГКС (Aubier et al., 2010).

Ефективність та безпека препарату Симбікорт Турбухалер підтверджені великою доказовою базою, яку було отримано під час клінічних досліджень.

Отже, досягнення контролю БА – нелегке завдання, схоже на майстерність еквілібриста, який з парасолькою в руках намагається втримати рівновагу. Проте наявність доступних сучасних фіксованих комбінацій ІГКС/БАТД (будесонід/формотерол) стало для хворих на БА не тільки рятівною «парасолькою еквілібриста», а й фундаментом терапії.

XI Національний астма-конгрес, на якому були розглянуті питання застосування сучасних можливостей діагностики та лікування бронхообструктивних захворювань, став небуденною подією для вітчизняного медичного середовища. Цей авторитетний форум зібрав провідних фахівців у галузях пульмонології, фтизіатрії, алергології, імунології, сімейної медицини.

Сучасні лікарські засоби для терапії БА дозволяють здійснювати таргетний підхід до лікування, досягати контролю захворювання, а також забезпечують персоналізований підхід до кожного пацієнта.

Причинами недостатньої ефективності терапії є неправильне або неадекватне застосування лікарських засобів та інгаляторів, низька прихильність пацієнтів до лікування, наявність супутньої патології, пізня діагностика та відсутність взаємодії спеціалістів на різних етапах надання медичної допомоги пацієнту.

Поширеність БА в Україні серед різних популяційних груп ставить це захворювання на один щабель із кардіоваскулярною патологією. Але найбільше занепокоєння фахівців викликають темпи зростання захворюваності на БА серед дітей. Тому рішення МОЗ про повну реімбурсацію суспензії будесоніду (Пульмікорт суспензія) набуває надзвичайного соціального значення.

Не менш значущою проблемою є й висока вартість лікування для дорослих. Внесення фіксованих комбінацій ІГКС/БАТД у Національний реєстр переліку лікарських засобів при БА та практичне втілення програми реімбурсації в Україні дозволять підвищити як ефективність терапії БА, так і прихильність пацієнтів до адекватного лікування.

Підготувала ***Наталія Позднякова***

Достижения современной оториноларингологии: конференция Украинского научного медицинского сообщества врачей-оториноларингологов

2-3 октября в Киеве проходила ежегодная традиционная осенняя конференция Украинского научного медицинского сообщества врачей-оториноларингологов с международным участием «Достижения современной оториноларингологии». Двухдневная программа мероприятия включала доклады как ведущих украинских специалистов, так и известных оториноларингологов из Бельгии, Франции, Австрии, Италии, Нидерландов, Египта.

Кроме этого состоялся семинар Института Жоржа Портманна (г. Бордо, Франция), с которым ГУ «Институт оториноларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины» (г. Киев) связывают давние узы дружбы и научного сотрудничества. По традиции в конференции приняли участие не только авторитетные специалисты, но и молодые ученые, познакомившие присутствующих с результатами своей исследовательской работы.

Тематика мероприятия коснулась очень многих острых проблем этой сферы медицины. Так, круглый стол «Диагностика и лечение пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС)» был посвящен патогенетическим механизмам развития данной патологии. В частности, **Д. Пассали (Италия)** в своем докладе рассказал о роли оксидативного стресса в развитии храпа и ОАС, а **Ф. Шаболле (Франция)** – о прогностических факторах успешной хирургии ОАС. Темой выступления **А. Санна (Италия)** стала роль ОАС в развитии сопутствующей кардиореспираторной патологии, снижении качества жизни и уменьшении ее продолжительности. Возможности стимуляции подъязычного нерва, а также значение CPAP-терапии (Constant Positive Airway Pressure, CPAP – неинвазивная вентиляция легких) в лечении ОАС прокомментировал **Н. Де Врис (Нидерланды)**.

Украинская школа оториноларингологии в рамках этого круглого стола была представлена результатами собственных исследований и практического опыта. Так, доклад **С.Е. Яремчук (г. Киев)** был посвящен прогностической роли полисомнографии в лечении храпа и ОАС. **Профессор В.В. Кищук (г. Винница)** рассказал о международном прагматичном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, в котором изучалась эффективность гомеопатического препарата в лечении рекуррентного тонзиллита. В выступлении **профессора О.Ф. Мельникова (г. Киев)** было дано клинико-экспериментальное обоснование использования фитоиммуномодуляторов для повышения эффективности противовирусной вакцинации.

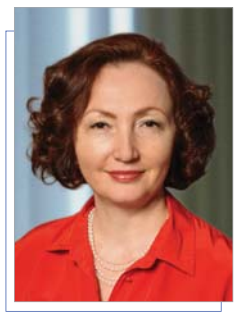
Заведующий кафедрой оториноларингологии Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор С.Б. Безшапочный остановился на клинических проявлениях, диагностике и основных подходах к лечению заболеваний глоточной миндалины (ГМ). При этом Сергей Борисович отметил, что ГМ относится к периферическим органам иммунной системы, являясь частью комплекса MALT (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань слизистых оболочек пищеварительного тракта, дыхательных и мочеполовых путей, конъюнктивы). ГМ несет информационную, защитную 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. У отечественных врачей и пациентов аденоид ассоциируется исключительно с чем-то плохим, вместе с тем это физиологический орган, следовательно, применять термин «аденоид» к гипертрофии ГМ некорректно. Если все-таки нужно подчеркнуть, что физиологический аденоид имеет большие размеры, правильнее использовать термин «гипертрофия ГМ» (ГГМ).

Воспаление ГМ часто называют аденоидитом, при этом в Международной классификации болезней 10-го пересмотра такого диагноза нет. Чтобы найти выход из подобного положения, сегодня рекомендуется использовать термин «назофарингит», ведь воспаление носоглотки всегда сопровождается отеком тканей ГМ и образованием на его поверхности экссудата.

ГГМ возникает преимущественно в детском возрасте, что обусловлено повышенной антигенной стимуляцией (становлением мукозального иммунитета верхних дыхательных путей, ВДП). Диагностика ГГМ обычно 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.

Аденоидэктомия является одной из наиболее часто выполняемых операций в ЛОР-практике. Однако при назначении показаний к аденоидэктомии необходимо учитывать такие факторы, как возраст больного, степень ГГМ, наличие осложнений и/или последствий заболевания. С.Б. Безшапочный подчеркнул, что аденоидэктомия не должна быть рутинной операцией, ее необходимо выполнять только при наличии показаний. Тем более что сегодня у ЛОР-врача имеется достаточно много фармакологических инструментов для успешного ведения больных с ГГМ. Например, готовые препараты на основе морской воды (ирригационная терапия), а также мометазона фуроата, эффективные при наличии коморбидности ГГМ и аллергической патологии.

На втором пленарном заседании конференции «Современные методы диагностики и лечения аллергических заболеваний верхних дыхательных путей» аудитория сосредоточилась на междисциплинарной проблеме аллергии. **В. Гариб (Австрия)** рассказал о прогностическом значении молекулярного профиля аллергического ринита (АР).



Заместитель руководителя Центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей и уха ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», доктор медицинских наук И.В. Гогунская познакомила с возможностями диагностики АР. Инна Владимировна отметила, что патогенетическую основу АР составляют IgE-опосредованные реагиновые реакции, с развитием которых начинается формирование аллергического воспаления. Отправной точкой такой реакции служит контакт IgE с аллергеном – антигеном, вызывающим у сенсибилизированных людей развитие аллергического каскада. Аллергены подразделяются на эндо- и экзогенные; к последним можно отнести антигены инфекционной (микроорганизмы) и неинфекционной (бытовые, промышленные, лекарственные, пылевые) природы. После иммунологической стадии аллергической реакции наступают патохимическая и патофизическая, в результате которых происходит высвобождение различных медиаторов из тучных клеток и базофилов. Наиболее значимыми из них в патогенезе АР являются гистамин и серотонин.

Основные задачи лабораторной аллергодиагностики:

- ранняя диагностика наличия аллергии как заболевания и основных аллергенов, спровоцировавших ее развитие. Решение этой задачи позволит снизить количество запущенных случаев заболевания, в том числе тех, когда к первоначальным эффекторам добавились новые компоненты из числа родственных аллергенов;
- дифференциальная диагностика аллергических и сходных с ними по симптоматике и лабораторной картине заболеваний неаллергической природы, что позволит максимально повысить эффективность лечения;
- оптимизация методов выявления специфических аллергенов, вызвавших развитие патологии, и разработка методов нейтрализации их воздействия (определение возможных перекрестных реакций, рекомендации по ведению больного);
- мониторинг больных аллергией для оценки эффективности и возможной коррекции проводимого лечения.

Сегодня одним из стандартов диагностики аллергии является аллерготестирование, к которому прибегают в случае необходимости:

- специфического лечения аллергии (элиминация аллергена, соответствующая фармакотерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия);
- устранения факторов риска контакта с аллергеном;
- оценки прогноза эффективности лечения;
- ранней идентификации детей с повышенным риском аллергической патологии.

Аллерготестирование должны пройти больные бронхиальной астмой (БА), пациенты с подозрением на АР, пищевую аллергию, особенно это актуально при наличии острой симптоматики, персистирующего или рецидивирующего течения болезни, а также при необходимости осуществления профилактической терапии. Алгоритм диагностики следующий: изучение анамнеза и истории болезни, кожные тесты и тестирование на наличие специфических IgE, провокационные тесты. При этом менять этапность исследований нецелесообразно, а подчас и опасно. Нужно отметить, что определение уровня общего IgE давно уже утратило свое значение в диагностике аллергии: согласно статистике почти у 50% пациентов с аллергическими заболеваниями уровень этого показателя находится в пределах нормы при повышении концентраций специфических IgE. Кроме того, увеличение уровня общего IgE отмечается при ряде других заболеваний (гельминтозы, аутоиммунная патология и др.).

В своем выступлении **ведущий научный сотрудник ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», доктор медицинских наук Д.Д. Заболотная** затронула одну из наиболее актуальных тем – новые подходы в терапии АР. В частности, Д.Д. Заболотная отметила, что симптоматические средства для управления аллергией позволяют сегодня не только существенно повысить качество жизни пациентов с АР, но также избежать таких неприятных последствий, как расширение спектра аллергенов и развитие БА. В качестве наиболее эффективных средств для симптоматического лечения АР были приведены антигистаминные препараты (в том числе локального действия, например азеластин) и ингаляционные глюкортикостероиды (ИГКС) – мометазона фуроат. Докладчик отметила, что существует возможность совместного применения двух перечисленных классов препаратов, в том числе в составе фиксированной комбинации интраназального спрея.

Значительное место в тематике конференции было отведено заболеваниям уха и вестибулярного аппарата.

Например, **кандидат медицинских наук А.В. Зайцев (г. Днепр)** представил результаты реабилитации позднооглохших взрослых после кохлеарной имплантации (КИ). Докладчик отметил, что реабилитационные занятия для взрослых после КИ включают в себя распознавание бытовых сигналов и изолированных слов, определение различных характеристик звуков (интенсивность, длительность, частота), интонации и ритма речи, понимание слитной речи и т.д. У постлингвальных пациентов отдельные этапы слуховой тренировки могут быть очень кратковременными, поскольку наращивание слухового опыта у них активно происходит естественным образом еще и вне занятий. Однако это напрямую зависит от продолжительности состояния глухоты.

В ходе исследования, осуществленного на кафедре оториноларингологии Днепропетровской медицинской академии группой ученых под руководством профессора В.В. Березнюка, после проведенной КИ у позднооглохших взрослых (n=12) результата «хороший слух» (по данным аудиометрических исследований, а также субъективным ощущениям) удалось достичь у 83,3% пациентов (n=10), «удовлетворительный слух» – у 16,6% пациентов (n=2). По полученным результатам четко прослеживалась закономерность – чем короче период глухоты, тем лучше результаты КИ. Кроме того, очень важную роль в успешной реабилитации после КИ играют психологическая помощь и поддержка пациента непосредственно после проведенной операции.

Название доклада **кандидата медицинских наук Ю.В. Гавриленко (кафедра детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев)** «Стартовая АБТ острого среднего отита (ОСО) у детей» предусматривало широкий охват основных вопросов как диагностики, так и лечения этого заболевания. В докладе отмечалось, что ОСО является серьезной проблемой детской оториноларингологии, что связано не только с опасностью развития различных, в том числе и очень серьезных, осложнений, но и с высокой распространенностью данной нозологии. Так, удельный вес ОСО среди остальных заболеваний уха колеблется, по данным разных авторов, от 25 до 40%. При этом не менее 50% детей в возрасте <6 мес уже перенесли это заболевание, а к 3-му году жизни доля детей, имевших хотя бы один эпизод ОСО, достигает 90%. ОСО представляет собой патологическое состояние, при котором возникает воспаление слизистой оболочки всех полостей среднего уха, но главным образом – барабанной полости.

ОСО возникает вследствие проникновения патогенных микроорганизмов в барабанную полость, которая в норме является стерильной и авирулентной. Микрофлора же барабанной полости ребенка при ОСО очень разнообразна: в 26-57% случаев выявляется пневмококк, 14-31% – гемофильная палочка, 3-7% – моракселла, 10% – грибковая флора, 10% – атипичные возбудители, 5-10% – анаэробная флора. Следует также иметь в виду, что значительный процент случаев ОСО вызван вирусными патогенами. Диагностика ОСО, как правило, не представляет особого труда. С этой целью чаще всего используются отоскопия, тимпанометрия, акустическая рефлексометрия. Отоскопия – наиболее простой и доступный, но при этом высокочувствительный (88-99%) и высокоспецифичный (56-90%) метод. Симптомами ОСО у детей, кроме боли в ухе, выделений из него и нарушения слуха, могут быть: отказ от пищи, апатия, беспокойство, гипертермия, нарушения сна, диарея, рвота, приступы крика. Современными критериями установления диагноза ГСО являются:

• острое начало (до 3 нед);

• наличие выпота в среднем ухе (≥1 отоскопический симптом: выпот/жидкость, изменения светового рефлекса, тусклость, выпячивание барабанной перепонки);

• выраженное воспаление барабанной перепонки (по крайней мере средней тяжести);

• наличие ≥1 специфического симптома (оталгия, снижение слуха, гиперемия барабанной перепонки, наличие перфорации);

• наличие ≥1 неспецифического симптома (лихорадка, раздражительность, снижение аппетита, сонливость, рвота, понос).

Согласно рекомендациям Американской педиатрической академии (AAP) 2013 врач:

• должен диагностировать у ребенка ОСО при умеренном или резком выбухании барабанной перепонки или возникновении отореи, не связанной с наружным отитом;

• должен диагностировать у ребенка ОСО с легким выпячиванием барабанной перепонки и недавним (<48 ч) дебютом оталгии или с интенсивной гиперемией барабанной перепонки;

• не должен диагностировать у ребенка ОСО при отсутствии экссудата в барабанной полости.

Упомянутое руководство AAP содержит также подробные рекомендации по лечению детей с диагностированным ОСО. Так, препаратами выбора для устранения оталгии признаны ибупрофен и парацетамол. Ушные капли, содержащие анестезирующие вещества местного действия (бензокаин, прокаин, лидокаин), должны использоваться только при отсутствии повреждений барабанной перепонки. При этом кратковременное преимущество таких капель перед парацетамолом доказано только у детей старше 5 лет, следовательно, применение ушных капель у детей более раннего возраста имеет лишь вспомогательное значение. AAP дает также достаточно четкие рекомендации относительно алгоритма выбора препарата для антибиотикотерапии (АБТ). В случае отсутствия в анамнезе приема антибиотиков (АБ) в предыдущие 30 дней, гнойного конъюнктивита (фактор риска гемофильной инфекции), аллергии на АБ пенициллинового ряда препаратом выбора является амоксициллин (например, Флемоксин Солютаб). Если аминопенициллин назначают повторно в течение месяца, при наличии гнойного конъюнктивита или в случаях рецидивирующего ОСО (≥3 отдельных эпизода ОСО за 6 мес или ≥4 в течение 1 года с учетом того, что последний из них был диагностирован не более 6 мес назад) АБ выбора является амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб). При отсутствии ответа на применение стандартной АБТ в течение 48-72 ч рекомендуется перевести пациента на инъекционные формы цефтриаксона. Ю.В. Гавриленко напомнил, что эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признали превосходство диспергированных форм таблеток перед стандартными, благодаря чему растворимая лекарственная форма была внесена в Перечень лекарственных препаратов первой необходимости (WHO Model List of Essential Medicines for Children). По мнению ВОЗ, именно диспергированные таблетки целесообразно использовать в детской и геронтологической медицинской практике. Кроме того, такие формы способны обеспечить наиболее высокий уровень биодоступности активного вещества.

Наибольшее внимание участников конференции привлекло пленарное заседание, посвященное воспалительным заболеваниям ВДП. Это неудивительно, поскольку именно воспалительные заболевания ЛОР-органов имеют наибольший удельный вес в структуре амбулаторной отоларингологической патологии. В рамках заседания профессор **О.Ф. Мельников (г. Киев)** прокомментировал две существующие на данный момент концепции развития тонзиллита – патофизиологическую и иммунологическую. **Профессор Ф.А. Тишко (г. Киев)** рассказал о таком современном методе лечения рубцовых стенозов и атрезии гортани, как ларингостомия.

Выступление **И.Р. Цвиринько (г. Киев)** было посвящено теме носовых кровотечений, в частности наиболее частым их причинам, осложнениям и современным методам лечения. **Глава экспертной группы МЗ Украины по направлениям «Оториноларингология. Детская оториноларингология. Сурдология», доктор медицинских наук, профессор В.И. Попович** отметил необходимость дифференцированного подхода к выбору АБ в лечении острого тонзиллита (ОТ). Василий Иванович познакомил с основными положениями проекта унифицированного клинического протокола первичной, вторичной и третичной помощи «Острый тонзиллит» и рассказал о преимуществах использования в рутинной клинической практике принципов доказательной медицины. Выступающий подчеркнул, что вирусы являются основной причиной ОТ (70-85% случаев у детей и 90% – у взрослых), следовательно, АБТ должна назначаться только при наличии верифицированного возбудителя (в частности, β-гемолитический стрептококк группы А – БГСА) либо клинического подозрения о БГСА-природе ОТ. АБ первой линии для лечения острых и рецидивирующих тонзиллитов являются пенициллины (амоксициллин), для лечения рекуррентных тонзиллитов – амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой (например, Флемоклав Солютаб). АБ второй линии, назначаемыми при непереносимости пенициллинов, являются макролиды (например, джозамицин). При аллергии на пенициллин цефалоспорины не назначаются, вместе с тем эта группа препаратов (преимущественно пероральные цефалоспорины, например Супракс Солютаб) может быть использована в случае неэффективности терапии амоксициллином или частых рецидивов при установленном диагнозе рекуррентного тонзиллита.

Также в рамках указанного пленарного заседания прозвучали доклады **профессора А.Л. Косаковского (г. Киев)** – «Ангиоматозный полип, имитирующий юношескую ангиофиброму», **С.А. Левицкой (г. Черновцы)** – «Синдром постназального затекания в практике оториноларинголога», **Н.А. Пелешенко (г. Киев)** – «Нехирургическое лечение назальной обструкции».

Кандидат медицинских наук А.В. Дихтярук (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев) представил доклад на тему «Особенности применения диспергируемых цефалоспоринов в комплексном лечении бактериальных риносинуситов». Было отмечено, что в последние годы состав патогенов, вызывающих острый бактериальный риносинусит (ОБРС), претерпел существенные изменения. Так, по данным R. Manes (2013), 29-75% случаев ОБРС вызваны микст-инфекцией или пленочными формами бактерий. Докладчик подчеркнул, что наличие биопленок является показанием к назначению АБ цефалоспоринового ряда. Дело в том, что *Moraxella Catarrhalis* и *Streptococcus Pyogenes* образуют ко-агрегаты, связываются с клетками эпителия человека с помощью адгезинов, которые производит бактерия *M. Catarrhalis*. Именно поэтому эрадикация последней в 10 раз снижает количество колониеобразующих единиц *S. Pyogenes*, адгезированных к эпителию носоглотки (M. Pichichero, 2006).

В докладе также было отмечено, что практикующие врачи часто недооценивают роль зеленящего стрептококка, являющегося частью нормальной микрофлоры носоглотки. При этом зеленящий стрептококк предупреждает колонизацию носоглотки респираторными патогенами. Поэтому, назначая АБ для лечения ОБРС, важно выбирать тот, который способен не только воздействовать на бактериальные биопленки, но и сохранять пул зеленящего стрептококка носоглотки. К таким АБ относится Супракс Солютаб. Высвобождение активного вещества в форме Солютаб происходит в тонкой кишке, при воздействии щелочного кишечного сока. Это обеспечивает высокую биодоступность для действующего вещества, уровень которой сравним с таковой при использовании инъекционных форм. К дополнительным преимуществам препарата Супракс Солютаб можно также отнести однократный суточный прием.

Конференция завершилась общей дискуссией с участием **академика НАМН Украины, директора ГУ «Институт оториноларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», доктора медицинских наук Д.И. Заболотного**. В своем заключительном слове Дмитрий Ильич пожелал всем гостям и участникам форума успехов в их практической деятельности, а заодно анонсировал проведение очередной, теперь уже весенней, конференции Украинского научного медицинского сообщества врачей-оториноларингологов, которая состоится весной 2018 года в Одессе.

Подготовила ***Елена Рыженко***

Лечение риносинуситов: к вопросу выбора интраназальной терапии

С.М. Пухлик

Сегодня украинская оториноларингология переживает интересный период. С одной стороны, отечественные специалисты получили возможность изучить и внедрить в собственную клиническую практику зарубежный опыт, основанный на принципах доказательной медицины. С другой же стороны, современные требования диагностики и лечения заболеваний полости носа существенно отличаются от тех, которые были общепринятыми еще несколько лет назад. Например, сегодня пересматриваются подходы к антибактериальной, противовоспалительной и, конечно же, интраназальной терапии.

Каковы современные тенденции местного лечения риносинуситов? Какие цели оно должно преследовать? Вот лишь неполный список вопросов, которые регулярно задают практикующие оториноларингологи ведущим специалистам в ходе конференций и проведения школ доказательной медицины. Сегодня мы решили задать эти и многие другие актуальные вопросы **заведующему кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктору медицинских наук, профессору Сергею Михайловичу Пухлику**.

? Сергей Михайлович, как известно, несмотря на широкое распространение деконгестантов, их назначение в лечении острого ринусинусита (ОРС) не соответствует принципам доказательной медицины (унифицированный клинический протокол «Острый риносинусит», приказ МЗ Украины № 85). Существует ли необходимость использования препаратов данного класса? В каких ситуациях они все-таки могут оказаться полезными?

– Абсолютно верно замечено насчет места, которое занимают деконгестанты в новом унифицированном клиническом протоколе. Назначение топических деконгестантов не имеет доказательной базы и не согласуется с логикой. Так, вызванное ими некоторое временное улучшение носового дыхания снижает защитные возможности организма: за счет спазма сосудов после применения деконгестантов нарушается иммунный ответ в ответ на внедрение вируса, угнетается мукоцилиарный транспорт и т.д. Как результат бесконтрольного продолжительного применения деконгестантов часто возникает зависимость к ним или же у пациента может развиться токсическая реакция, как в случае использования этих препаратов у маленьких детей. Поэтому применение таких лекарственных средств имеет значительные противопоказания и в любом случае должно быть ограничено сроками (не более 3-5 дней).

? В настоящее время широкое распространение в лечении ОР получили методы ирригационной терапии. Согласно протоколу рекомендуется использование растворов морской соли, однако многие практикующие врачи, ссылаясь на это руководство, широко используют амбулаторное промывание носа методом перемещения (по Проэтцу). Можно ли считать такое промывание методом ирригационной терапии? Какие растворы лучше всего использовать для промывания, а какие – не рекомендуется?

– В 2002 году я опубликовал первую в нашей стране статью, посвященную вопросам ирригационной терапии, при написании которой использовал собственный и зарубежный опыт работы. В то время в Украине не было зарегистрировано ни одного средства для промывания носа. Спустя 15 лет мы имеем более десятка наименований препаратов для носового душа, а также системы и устройства для промывания и увлажнения носа. Все эти средства необходимы как в уходе за слизистой оболочкой носа (особенно зимой), так и в лечении различных острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух. Метод промывания носа с одновременным отсасыванием содержимого неизвестен за рубежом, соответственно, не внесен ни в один зарубежный и отечественный протокол. Поэтому до сих пор не проводилось никаких клинических исследований по изучению эффективности данной методики. Лично я считаю, что этот метод можно, а иногда и необходимо применять, однако мое мнение нельзя внести в методы доказательной медицины. Таким образом, лекарственные средства, в случае необходимости, следует вводить в нос в адекватной форме (аэрозоли, растворы), а также непосредственно в полость носа после промывания методом перемещения (по Проэтцу). Резюмирую: промывание слизистой оболочки носа солевыми растворами можно считать рекомендованным, а какое средство или метод для этого использовать – зависит от возраста пациентов, их предпочтений и вопросов целесообразности.

? На полках аптек можно найти множество препаратов на растительной основе для интраназального использования. Производители многих из этих лекарственных средств обещают значимый эффект при абсолютной безопасности. Всегда ли растительные компоненты безопасны для слизистой оболочки полости носа?

– Честно говоря, не существует никакого множества растительных лекарственных средств для интраназального применения. Они, безусловно, есть, но их очень мало. Помимо этого есть гигиенические средства, в состав которых входят серебро, травы в комбинации с назальными деконгестантами (о них я уже говорил ранее), есть некие косметические растворы, но именно лекарственных средств практически нет! Если говорить, например, об интраназальных средствах, содержащих экстракт цикламена, то на украинском фармацевтическом рынке представлен всего один лекарственный препарат, зарегистрированный в Государственном реестре лекарственных средств Украины. Речь идет о препарате Синуфорте®, имеющем хорошую доказательную базу и подтвержденную безопасность. А как, например, оценить безопасность гигиенических средств, косметических растворов и т.д.? Вряд ли на этот вопрос можно ответить однозначно.

? Вы упомянули препарат Синуфорте®, основным компонентом которого является лиофилизат сока и экстракта клубней цикламена европейского. В оториноларингологической практике препараты на основе цикламена используются достаточно давно. Как Вы оцениваете эффективность этих препаратов в лечении заболеваний носа и придаточных пазух?

– Если говорить в общем, то первоочередной задачей при лечении синуситов является восстановление вентиляции воздуха и дренажа полостей, разжижение и улучшение оттока вязкого секрета, скопившегося в пазухах. В механизме действия препарата Синуфорте® важную роль играет способность биологически активного вещества группы сапонинов – цикламина – вызывать рефлекторно усиленную секрецию желез в слизистой оболочке, которая выстилает околоносовые пазухи и собственно полость носа, обусловленную раздражением чувствительных нервных окончаний. Благодаря этому использование Синуфорте® способствует физиологическому очищению околоносовых пазух от патологического содержимого, восстановлению дренажа и улучшению вентиляции околоносовых пазух. Отвечая на ваш вопрос о моей оценке, хочу сказать, что здесь нет смысла говорить о чьем-либо

Справка ЗУ

Синуфорте® является единственным зарегистрированным в Украине лекарственным средством, содержащим экстракт цикламена европейского. Один флакон препарата содержит порошок лиофилизированного сока и водного экстракта из свежих клубней цикламена европейского (Cyclamen europaeum). Главными действующими веществами экстракта являются сапонины, которые обусловливают как местные, так и общие реакции на действие экстракта. Сапонины относятся к группе природных поверхностно-активных соединений. Поэтому, как типичные детергенты, они легко пристают к поверхности слизистой оболочки и создают на ней относительно устойчивые молекулярные пленки. При введении экстракта цикламена в нос он не диспергируется по всей поверхности слизистой оболочки и, что важно, не проникает в околоносовые пазухи – его местное действие ограничено вестибулярной областью и передней частью нижнего носового хода. В данной области сапонины, присутствующие в экстракте, вызывают растяжение мембран в ноцицептивных окончаниях тройничного нерва и в результате возбуждают рефлекторный ответ из верхнего слюноотделительного ядра в варолиевом мосту. Отходящие от этого ядра парасимпатические нервные волокна в составе веток лицевого нерва достигают крылонебного узла и оттуда, в виде постганглионарных парасимпатических веточек, направляются в носовую полость и околоносовые пазухи. Холинергическая стимуляция приводит к одновременному опорожнению всех железистых структур с последующим уменьшением их объема. В результате местного детергентного воздействия на клеточные мембраны в слизистой оболочке носа возникает местный осмотический эффект, также способствующий уменьшению ее отечности. Одновременное опорожнение железистых элементов приводит к дегидратации слизистой оболочки и существенному уменьшению ее отечности. Со своей стороны это способствует раскрытию соустий в остиомеатальном комплексе. Стимулированная секреция способствует эффективному дренажу околоносовых пазух, чем и обусловлено выраженное лечебное действие экстракта. Сапониновая пленка при этом смывается с поверхности слизистой оболочки обильным носовым отделяемым.

Клинические эффекты. В результате уже через 2-3 мин после введения Синуфорте® в полость носа начинается обильное выделение слизи, что может длиться около 2 ч. Изначально слизистые выделения могут быть гнойными – это тот гной, который накопился в пазухах и в буквальном смысле слова был «изгнан» с помощью Синуфорте®. Так постепенно пазухи очищаются, а примерно через 2-3 дня проходят головная боль и боль в области лица, вызванные тем, что гной накапливался в пазухах.

Показаниями к применению Синуфорте® являются острый и хронический риносинусит (в том числе бактериальные и осложненные риносинуситы в комплексе с антибиотиками и противовоспалительными средствами); острый и хронический экссудативный отит, острые и хронические риниты, послеоперационная реабилитация после риноэндоскопических оперативных вмешательств (этмоидотомия, гайморотомия, фронтоэтмоидогайморотомия).

Противопоказания к использованию Синуфорте® ограничены кистозно-полипозными риносинуситами и индивидуальной непереносимостью компонентов препарата.

Способ применения Синуфорте®. После разведения лиофилизированного порошка клубня цикламена препарат применяется в виде эндоназального спрея взрослым и детям старше 5 лет по 0,13 мл (одно впрыскивание) в каждую половину носа 1 раз в день (максимальная суточная доза препарата составляет 0,26 мл). Длительность лечения составляет 8-10 дней при ежедневном применении или 12-16 дней при использовании через день.

эмпирическом опыте. Официальное признание в европейских и отечественных протоколах интраназальных препаратов на основе цикламена в качестве средства для лечения ОРС обусловлено результатами плацебо-контролируемых рандомизированных исследований. Имеется большой клинический опыт (более 15 лет) по препарату Синуфорте®; в связи с проведенными исследованиями и доказанной безопасностью препарат разрешено применять не с 16 лет, а уже у детей, достигших 5-летнего возраста. При этом частота развития побочных эффектов – незначительная, если препарат применять правильно и согласно показаниям.

При каких формах ОРС (вирусный, поствирусный, бактериальный) Синуфорте® показан больше всего? Эффективен ли данный препарат при хронических формах риносинусита?

– Препарат Синуфорте® рекомендован при поствирусном и бактериальном риносинуситах. При вирусном риносинусите нет смысла стимулировать секрецию, ведь она и так повышена. Хронические формы риносинусита, протекающие с явлениями застоя слизи, ухудшения мукоцилиарного транспорта и нарушением дренажа пазух, разумеется, также являются показанием к использованию Синуфорте®.

Наблюдались ли в Вашей практике аллергические реакции на препараты цикламена?

– В моей практике аллергические реакции на цикламен европейский или препарат Синуфорте® не встречались, что является одним из важнейших преимуществ назначения данного лекарственного средства.

Вы упомянули другие средства, содержащие цикламен и свободно продающиеся в аптеках Украины. Большинство из них, по мнению практикующих врачей, к сожалению, не оказывают должного эффекта. Какими преимуществами обладает Синуфорте®? Что позволяет ему многие годы оставаться на рынке самым популярным препаратом цикламена?

– Представленные на отечественном рынке препараты, содержащие цикламен, во-первых, не являются лекарствами, и я, как лидер в своей специальности, считаю правильным рекомендовать только зарегистрированные лекарственные препараты, имеющие хорошую доказательную базу и высокий профиль безопасности. Поэтому обсуждать другие средства, содержащие цикламен, я не буду, поскольку, к счастью, не имею собственного опыта. Да и вообще, при наличии на рынке зарегистрированного лекарственного препарата цикламена европейского Синуфорте®, в котором четко проконтролирована доза, изучены все возможные осложнения, какой смысл ставить эксперименты на своих пациентах, назначая непроверенные средства?

Можно ли сочетать препараты цикламена с другими лекарственными средствами, в первую очередь с интраназальными? С какими именно?

– С цикламеном нельзя сочетать местные интраназальные анестетики, с осторожностью нужно использовать антигистаминные средства, а именно – в случае необходимости применения последних их прием допустим через ≥2 часа после интраназального введения Синуфорте®. Вместе с тем не следует использовать антиаллергические препараты менее чем за 8-10 ч до интраназального введения Синуфорте®.

В связи с тем что препарат Синуфорте® вводится только 1 раз в сутки, пациенты могут безопасно сочетать его с ирригационной терапией, топическими кортикостероидами, а системно – с препаратами на растительной основе и антибиотиками.

Унифицированный клинический протокол «Острый риносинусит» был внедрен в клиническую практику в 2016 году. Как известно, он стал по-настоящему революционным документом. Далеко не все врачи сразу и безоговорочно приняли рекомендованный алгоритм лечения. Как Вы оцениваете нынешний уровень принятия протокола современным украинским ЛОР-сообществом? Наблюдаете ли Вы позитивные сдвиги в этом отношении?

– Да, протокол вызвал широкий резонанс. Процесс его внедрения можно было бы ускорить, если бы в стране действовала страховая медицина, а средства и методы, не вошедшие в протокол, просто не покрывались бы полисом. Вряд ли в таком случае пациент, оплачивающий страховку, захотел бы дополнительно платить за сомнительные процедуры или гигиенические средства не вполне прозрачного происхождения. Могу сказать, что сегодня протокол еще не используется повсеместно, однако отмечаются явные позитивные сдвиги. Мне верится, что время все расставит по своим местам. Огромную позитивную роль я вижу в Школе доказательной медицины, которую мы с коллегами проводим в разных регионах нашей страны. Врачи едут за сотни километров, чтобы послушать лекции, поучаствовать в живой дискуссии по вопросам протоколов лечения ряда ЛОР-заболеваний. Поэтому я оптимистично смотрю в будущее!

Подготовила ***Александра Меркулова***

Т.П. Гарник, д. мед. н., професор, ПВНЗ «Київський медичний університет»; **Л.В. Андріюк**, д. мед. н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **К.В. Гарник**, к. мед. н., ПВНЗ «Київський медичний університет»; **Н.В. Мацко**, к. мед. н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **В.О. Петріщева**, к.ф.н., ПВНЗ «Київський медичний університет»

Фітотерапія при ГРЗ і неспецифічних захворюваннях органів дихання

Т.П. Гарник

На сьогодні застосування фітозасобів у комплексному лікуванні та медичній реабілітації хворих на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) та неспецифічну патологію органів дихання є актуальним і професійно орієнтованим завданням як для майбутніх лікарів, так і для спеціалістів, які вже мають достатній рівень кваліфікації.

Зростання рівня захворюваності населення потребує впровадження натуральних методів і природних засобів у комплексну превентивну терапію та медичну реабілітацію пацієнтів. Відсутність професійної орієнтації в питаннях поглибленого вивчення лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП) та їхньої фармакотерапевтичної дії призводить до дискредитації методу фітотерапії, який має тисячолітню історію застосування. У багатьох країнах світу для фітотерапії розроблено законодавчу базу, яка регламентує порядок реєстрації ЛЗРП, стандартизацію, сертифікацію та контроль їхньої якості й ефективності, безпеку клінічного застосування в осіб різних вікових груп.

В основу цього огляду покладено навчальні питання, а також висвітлення ролі та місця фітотерапії як у комплексному превентивному лікуванні, так і в медичній реабілітації при ГРЗ і неспецифічних захворюваннях органів дихання:

- основні групи лікарських рослин за терапевтичним впливом на дихальні шляхи – антимікробні, відхаркувальні, потогінні, жарознижувальні, спазмолітичні, гіпосенсибілізуючі та протизапальні;
- методи аерофітотерапії в комплексному лікуванні захворювань органів дихання;
- фітотерапія при ГРЗ та ураженнях верхніх дихальних шляхів (риніт, тонзиліт, фарингіт, ларингіт);
- методи і засоби фітотерапії в комплексному лікуванні та медичній реабілітації хворих на пневмонію залежно від стадії запального процесу;
- використання фітотерапії при хронічних неспецифічних захворюваннях легень.

Гострі респіраторні захворювання

ГРЗ – це захворювання бактеріально-вірусної етіології з переважним ураженням слизових оболонок верхніх дихальних шляхів (ВДШ). До групи ГРЗ належать грип, парагрип, аденовірусна, риновірусна, респіраторно-синцитіальна інфекція тощо.

Етіологія. ГРЗ відносять до антропонозів із повітряно-крапельним шляхом передачі. Збудниками є бактерії (стрепто- і стафілококи, пневмококи тощо) і віруси (вірус грипу, парагрипу, аденовіруси тощо). Захворювання розвивається внаслідок порушення захисних бар'єрів носоглотки і дренажної функції бронхів (під впливом несприятливих екологічних факторів, переохолодження, нервово-психічного перенапруження), а також у результаті зниження імунітету.

Патогенез. Воротами інфекції є різні відділи ВДШ. Перший рівень захисту – слизова оболонка носа, другий – лімфоїдна тканина мигдалин глоткового кільця і слизова оболонка глотки.

Ушкодження ендогенних бар'єрних механізмів призводить до розвитку інфекційно-запального процесу з явищами інтоксикації і часто ускладнюється ураженням придаткових пазух носа (синуситами), залученням до процесу слизових оболонок рота, глотки, гортані, трахеї, бронхів тощо.

Клінічна картина. Захворювання розпочинається гостро, характеризується інтоксикацією і симптомами катарального запалення ВДШ. При вірусній етіології в 1-шу добу переважають лихоманка і прояви інтоксикації (головний біль, міалгії, біль у суглобах). Вид збудника може визначати локалізацію запального процесу. Так, риновіруси частіше зумовлюють риніт, аденовіруси – ринофарингіт і кон'юнктивіт, вірус грипу уражає трахею, бронхи, легені, парагрипу – гортань. Часто зустрічаються й змішані інфекції.

Основними принципами лікування є дотримання ліжкового режиму упродовж періоду лихоманки; молочно-рослинна дієта, вживання теплих напоїв у великій кількості; фітотерапія. Остання проводиться за трьома напрямами.

1. Відновлення захисних бар'єрів ВДШ і дренажної функції бронхів

Небажано використовувати адрено- або симпатоміметики (наприклад, ефедрин), оскільки навіть їх разове застосування порушує кровопостачання слизової оболонки, погіршує функцію захисних бар'єрів. Регулярне використання цих засобів призводить до атрофії війчастого епітелію і хронізації запального процесу.

Доцільно призначати інгаляції, рослинні лікарські засоби, що підсилюють цитопротекторні властивості, сприяють утворенню й виділенню захисного секрету, потенціюють антибактеріальну дію: ефірні олії (геранієва, камфорна, лавандова, м'ятна, ялицева, соснова, чебрецева, кминна, евкаліптова тощо); водні витяжки з лікарських рослин, що містять ефірні олії і фітонциди (настої бруньок берези, тополі, трави багна звичайного, ведресу, материнки, м'яти, меліси, чебрецю, листя евкаліпта, шавлії, плодів коріандру, фенхеля та ін.), відвари кореневища аїру, кореневища та коренів оману; сік цибулі та часнику. Можна застосовувати також мед і прополіс. Для посилення виділення секрету, що утворився, закапують у ніс сік алое, каланхое, буряка, трави чистецю (у розведенні: 1:10-20).

Дренажну функцію бронхів відновлюють лікарські рослини, що накопичують ефіролетки сполуки, сапоніни, алкалоїди та мають відхаркувальну дію, а саме: кореневища аїру, корені алтеї, плоди анісу, трава вероніки лікарської, кореневища та корені оману, трава материнки, квітки дивини, листя підбілу звичайного, трава медунки лікарської, первоцвіту весняного, кореневища з коренями синюхи блакитної, корені солодки, трава термопсису, чебрецю звичайного і повзучого, фіалки трикольорової і т. ін. З цією ж метою застосовуються муколітики – ЛЗРП, що містять слизи, ефіролетки сполуки, флавоноїди. Це засоби на основі коренів алтеї, пагонів багна звичайного, кореневищ з коренями валеріани, істоду сибірського, трави вероніки лікарської, бурку, ісопу звичайного, насіння льону, моху ісландського, бруньок сосни та ін.

2. Боротьба з інфекцією

Успіх лікування залежить від правильного вибору засобів, до яких чутливий збудник інфекційного захворювання.

Особливостями терапії при застосуванні фітозасобів є такі.

- При ГРЗ важливо поєднати призначення ЛЗРП із протимікробними і противірусними властивостями. Останні виявлено у фітопрепаратів на основі аїру тростинового, герані криваво-червоної, материнки звичайної, перстачу прямостоячого, цибулі ріпчастої, малини звичайної, меліси лікарської, шавлії лікарської, часнику посівного, евкаліпта кулястого та ін., що накопичують флавоноїди, ефіролетки та поліфенольні сполуки.
- Необхідно комбінувати ЛЗРП з різними біологічно діючими речовинами, що дає можливість не лише досягти достатнього антибактеріального ефекту, а й запобігти селекції резистентних до терапії штамів.
- Лікування треба проводити інтенсивно (прийом лікарських рослинних засобів у вигляді настоїв, відварів, інгаляцій, полоскань кожні 1-2 год), чергуючи в зборах протимікробні компоненти (краще фітопрепарати із широким спектром дії).
- Для полоскань, зрошувань та інгаляцій доцільно використовувати витяжки з лікарських рослин, що мають протизапальну дію (табл. 1).

3. Корекція протиінфекційного імунітету

Для цього використовують ЛЗРП декількох груп, а саме: індуктори синтезу інтерферону (листя підбілу звичайного, подорожника великого, цетрарії ісландської); активатори фагоцитарної активності макрофагів (квітки арніки, траву володушки багатожильчатої, астрагалу, траву кропиви дводомної); кремнійорганічні кислоти, які стимулюють продукцію інтерлейкіну (ІЛ-) -1 (траву гірчака пташиного, реп'яшка звичайного, хвоща польового, кропиви дводомної; шишки хмелю, кореневища пирію повзучого та ін.); стимулятори місцевого імунітету, що містять і накопичують цинк (плоди анісу, квітки арніки; листя бобівника трилистого, берези, шавлії; траву гірчака пташиного, золотарника канадського; кукурудзяні приймочки та ін.).

На етапі одужання рекомендується призначення фітоадаптогенів (при лихоманці вони протипоказані).

Патогенетична терапія включає застосування ЛЗРП з протизапальною й антигіпоксичною дією: рослинні збори можуть включати листя берези, кропиви дводомної, шавлії; квітки календули лікарської, ромашки аптечної, липи серцелистої; траву череди трироздільної, хвоща польового тощо.

Симптоматична терапія спрямована на зниження температури тіла, усунення головного болю, нормалізацію загального самопочуття. Жарознижувальні засоби слід приймати лише при температурі тіла >38 °С. Рекомендується переважно вживання немедикаментозних засобів і методів, що сприяють збільшенню тепловіддачі (обтирання гарячою водою з додаванням спирту або оцту, холодні обтирання тощо); антипіретичних і потогінних рослинних засобів, що накопичують органічні кислоти, флавоноїди, поліфенольні сполуки (на основі листя берези, брусниці, підбілу звичайного, малини; квіток волошки, липи серцелистої, ромашки аптечної; трави череди трироздільної, плодів малини і журавлини). Потрібно також вводити в збір лікарські рослини, багаті вітамінами: плоди шипшини, журавлини, чорниці, обліпихи крушиновидної; квітки календули, траву кропиви дводомної, листя подорожника великого.

На 3-4-й день захворювання можна призначати гірчичні та медові обгортання, розтирання і компреси з ефірними оліями.

Бронхіт

Бронхіт – гостре запалення слизової оболонки бронхів, може мати гострий і хронічний перебіг.

Етіологія. Бронхіт часто є ускладненням ГРЗ, зумовленого вірусами. Вірусні агенти уражають епітелій слизової оболонки дихальних шляхів, пригнічують фактори специфічного і неспецифічного захисту, що призводить до приєднання бактеріальної інфекції (пневмококів, гемолітичного стрептокока, золотистого стафілокока, клебсієли та ін.). До факторів, що спричиняють розвиток бронхіту, відносять також переохолодження, зловживання алкоголем, хронічні інтоксикації, куріння, наявність хронічних осередків інфекції у ВДШ, вдихання повітря з високим вмістом пилу, пилку рослин тощо, різні хімічні (оксид азоту, сірчаний і сірчастий ангідриди, сірководень, хлор, аміак та ін.) і спадкові чинники.

Патогенез. Запальний процес може локалізуватися в трахеї, крупних бронхах (трахеобронхіт), бронхах середнього калібру або дрібних бронхах і бронхіолах (бронхіоліт). Запальні зміни слизової оболонки бронхів у поєднанні з посиленим слизоутворенням часто зумовлюють порушення бронхіальної прохідності, що є однією з передумов трансформації гострого бронхіту в хронічний. У легких випадках зміни обмежуються слизовою оболонкою, у тяжких – залучаються всі шари бронхіальної стінки.

Клінічна картина залежить від причин захворювання, його перебігу і т. ін. Основними симптомами є дискомфорт за грудиною, інколи – відчуття печії, важкості; з'являється кашель (спочатку сухий, а потім із виділенням слизового або слизово-гнійного мокротиння), ядуха. Інколи кашель стає надривним або приступоподібним, що нерідко трапляється в разі затяжного перебігу бронхіту. Також спостерігаються загальна слабкість і пітливість. Температура тіла може бути нормальною, але частіше вона підвищується до 38 °С. Над усією поверхнею легень вислуховуються жорстке дихання, сухі або вологі хрипи. Порушення дренажної функції бронхів зумовлює приєднання вторинної інфекції. При тяжкому перебігу захворювання з'являється бронхіальна обструкція. Ускладненнями хронічного бронхіту є дифузна емфізема легень, кровохаркання; дихальна недостатність (ядуха

Таблиця 1. **ЛЗРП, що використовують для лікування захворювань органів дихання**

Діюча речовина	Лікарські рослини
Саліцилати	Верба біла, комірник в'язолистний, малина звичайна, первоцвіт весняний, ромашка аптечна, тополя чорна, деревій звичайний, береза бородавчаста
Терпени	Аїр тростиновий, аніс звичайний, багно звичайне, береза бородавчаста, оман високий, материнка звичайна, липа серцелиста, ялівець звичайний, м'ята перцева, сосна звичайна, чебрець звичайний, шавлія лікарська, хміль звичайний, усі різновиди евкаліпта
Фітонциди	Береза бородавчаста, гірчиця сарептська, цибуля ріпчаста, смородина чорна, сосна звичайна, тополя чорна, хрін звичайний, ялиця сибірська, часник посівний, усі різновиди евкаліпту, цитрусові
Фенологлікозиди	Брусниця звичайна, конюшина лучна, пирій повзучий, чорниця звичайна, мучниця звичайна
Бензальдегіди	Бузина чорна
Рослинні антибіотики	Усі різновиди звіробою й евкаліпту, календула лікарська, ромашка лікарська, деревій звичайний

при навантаженнях або в спокої); хронічне легеневе серце (серцева недостатність за правошлуночковим типом).

Лікування. У випадку гострих бронхітів фітотерапія має допоміжне значення. Активний процес із доведеною бактеріальною етіологією потребує призначення антибактеріальних препаратів. При загостренні хронічного бронхіту призначають більш тривалі схеми лікування порівняно з такими при гострому бронхіті. Протикашльові засоби застосовують лише тоді, коли кашель не виконує захисної функції, тобто не пов'язаний із наявністю мокротиння у бронхіальному дереві. Основні напрями фітотерапії бронхітів представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. **Основні напрями лікування бронхітів залежно від тяжкості захворювання**

Напрями терапії	Ступінь тяжкості		
	Легкий	Середній	Тяжкий
1	2	3	4
1. Етіотропне лікування			
1.1. Відновлення захисних бар'єрів ВДШ	Очищення носа, полоскання горла, інгаляція, закапування в ніс лікувальної витяжки (водної або олійної) з протизапальною, антигіпоксичною, стимулюючою регенерацію і місцевий імунітет дією проводиться кожні 2-3 год у перші дні, потім 3-4 рази на день		
1.2. Імунокорекція: а) стимуляція утворення ендогенного інтерферону	Полісахариди рослинного походження: каланхое, підбіл звичайний, подорожник, ісландський мох; при нормалізації температури – адаптогени (женьшень, родіола рожева, елеутерокок колючий і ін.) у першу половину дня		Замісна терапія: призначення інтерферонів
б) активація фагоцитозу та продукції ІЛ-1	1. Кремнійорганічні сполуки: хвощ польовий, реп'яшок лікарський, медунка лікарська і ін. 2. Поліфенольні рослинні комплекси: різновиди звіробою, меліса лікарська, череда трироздільна і ін. 3. Цинковмісні рослини: береза, спориш, шавлія лікарська та ін.		Левамізол, препарати тимуса (під контролем імунограми). Проводиться замісна терапія імуноглобулінами
в) замісна терапія імуноглобулінами	Не проводиться		Препарати вітамінів А, Е, С
г) вітаміни	Комбіновані препарати вітамінів, збори		
1.3. Боротьба з інфекцією	Збори, які містять лікарські рослини з протимікробною, противірусною і протигрибковою дією		
а) фітотерапія			
б) фармакотерапія	Не проводиться	За відсутності результату від фітотерапії на 3-4-й день – антибактеріальні препарати широкого спектра дії	Антибактеріальні препарати широкого спектра дії в 1-й тиждень, потім вибір оптимального препарату за результатами бактеріологічного дослідження
2. Патогенетичне лікування			
2.1. Відновлення дренажної функції бронхів	Препарати лікарських рослин: валеріани лікарської, вероніки лікарської, ісландського моху, льону звичайного та ін.		Ацетилцистеїн у вигляді інгаляції, після покращення – фітотерапія
а) муколітики	Інгаляції ефірних олій і фітонцидів		Амброксол, бромгексин або карбоцистеїн
б) відхаркувальні засоби рефлекторної дії	Препарати багна звичайного, іпекакуани, істоду сибірського, термопсису та ін.		
2.2. Протизапальна терапія: а) фітотерапія	Береза бородавчаста, оман високий, звіробій продірявлений, календула лікарська, підбіл звичайний, ромашка лікарська, шавлія лікарська та ін.		
б) фармакотерапія	Недоцільна		Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): ацетилсаліцилова кислота, мефенамінова кислота та ін. 1-2 дні
2.3. Усунення гіпоксії	Антигіпоксанти й антиоксиданти синтетичного і рослинного походження		
2.4. Дезінтоксикаційна терапія	Теплі напої у великій кількості, ентеросорбенти, ЛЗРП, багаті на органічні кислоти		Інфузійна терапія
3. Симптоматичне лікування			
3.1. Киснева терапія	Кисневі коктейлі		Оксигенотерапія в кисневій палатці
3.2. Кардіотонічні засоби	Усі різновиди глоду, горицвіт весняний та інші ЛЗРП, що містять серцеві глікозиди		Парентеральне введення аналептиків (нікетамід, сульфокамфокаїн та ін.)
3.3. Жарознижувальні засоби	Липа серцелиста, ромашка лікарська, волошка синя та ін.; немедикаментозні жарознижувальні процедури		Якщо немає ефекту, призначають аналгетики, антипіретики (парацетамол та ін.)
3.4. Нормалізація сну	Фітопрепарати із седативно-снодійною дією		

Пневмонія

Пневмонія – запальне захворювання легень, перебіг якого супроводжується переважним ураженням альвеол, інтерстиційної тканини і судинної системи легень. Коли ушкоджується доля легені, йдеться про крупозну пневмонію, залежно від того, яка доля і яка легеня уражені (може спостерігатися право- або лівостороння пневмонія, ураження верхньої, середньої або нижньої долі легень). Якщо запальний процес охоплює цілу легеню або обидві легені, розвивається тотальна пневмонія. Вогнищева пневмонія характеризується поширенням запального процесу з бронхів на альвеолярну тканину, ушкодженням на рівні часточок і наявністю катарального, рідше гнійного або геморагічного ексудату. За перебігом розрізняють гостру і хронічну пневмонію.

Етіологія. Збудниками пневмонії можуть бути бактерії (стафілококи, пневмококи, стрептококи та ін.), віруси (грипу, парагрипу, аденовіруси та ін.), мікоплазми, хламідії, рикетсії, патогенні гриби. Залежно від збудника гострі пневмонії класифікують на бактеріальні, вірусні, мікоплазменні і грибкові. Хімічні та фізичні чинники (дія на легені хімічних речовин, переохолодження, опік, радіоактивне ушкодження та ін.) зазвичай поєднуються з інфекційними.

Патогенез. Збудники проникають у легеневу тканину бронхогенними (при порушеному бар'єрі ВДШ), гематогенними і лімфогенними шляхами (за наявності в організмі гострих і хронічних вогнищ інфекції). Важливу роль у патогенезі відіграють порушення захисних механізмів бронхолегеневої системи, імунітету.

Клінічна картина. Пневмонії, зумовлені різними збудниками, мають свої клінічні особливості, характер перебігу, ускладнення. Початок крупозної пневмонії гострий, з ознобом і різким підвищенням температури тіла до 38-40 °С. Спостерігається біль у грудній клітці на стороні ураження, що посилюється при диханні і кашлі. З'являється ядуха (до 40 дихань у хвилину), яка супроводжується роздуванням крил носа. Кашель спочатку сухий, болісний, потім із виділенням «іржавого» мокротиння. На обличчі з'являється гіперемія з ціанотичним відтінком, на губах – нерідко герпетичні висипання. Дихання прискорене, поверхневе, грудна клітка з боку ушкодженої легені відстає в акті дихання. При аускультації ослаблене дихання, вислуховуються хрипи, крепітація, при ураженні плеври – шум тертя плеври. Відзначаються зміни з боку інших органів і систем: тахікардія, зниження артеріального тиску, головний біль, дратівливість, безсоння; у важчих випадках спостерігаються збудження, сплутана свідомість, психічні зміни. Відзначаються зміни в загальному аналізі крові та сечі. При рентгенологічному дослідженні візуалізуються ділянки затемнення.

Вогнищева пневмонія характеризується різноманітністю клінічних проявів. Здебільшого захворювання починається гостро – з підвищення температури тіла до 38-38,5 °С, ознобу; з'являються головний біль, загальна слабкість, болі в грудній клітці, суглобах, кашель. Часто спостерігається стерта клінічна картина захворювання.

Частим ускладненням пневмоній є ексудативний плеврит. Зазвичай він слабко виражений, але зі збільшенням ексудату набуває основного значення в клінічній картині. Важким ускладненням пневмонії є абсцес легень. Серед позалегеневих ускладнень спостерігаються гостра судинна і серцева недостатність, вогнещевий нефрит, рідше – дифузний гломерулонефрит, перикардити, ендокардит, менінгіти.

Лікування гострої пневмонії має бути, за можливості, раннім, комплексним і проводитися відповідно до таких принципів:

- ліжковий режим, переважно госпіталізація;
- щадна дієта з обмеженням солі і достатньою кількістю вітамінів (особливо вітамінів А, С, групи В), вживання теплих напоїв у великій кількості;
- етіотропне лікування (вплив на збудника захворювання).

Мета патогенетичної терапії – усунення інтоксикації, гіпоксії і запалення, нормалізація імунітету, дренажної функції бронхів, вплив на внутрішньоальвеолярні і внутрішньосудинні процеси гіперкоагуляції (антикоагулянти й антиагреганти). Для усунення гіпоксії і запалення доцільне вживання ЛЗРП із протизапальними й антигістамінними властивостями (на основі кореневищ аїру, синюхи блакитної; коренів алтеї, листя і соку берези, квіток бузини, календули, дивини; трави вероніки лікарської, буркуну; листя евкаліпту).

Симптоматичне лікування здійснюють з урахуванням особливостей перебігу пневмонії в конкретного хворого. Застосовують аналгетики, антипіретики, кардіотоніки та інші засоби.

Комплексне лікування хронічної пневмонії у період загострення передбачає прийом антибактеріальних засобів широкого спектра дії і специфічної імунотерапії. Рекомендується призначення вітамінів, адаптогенів, відхаркувальних, розсмоктуючих (при усуненні загострення) та інших засобів (табл. 3) з урахуванням фармакотерапевтичної дії ЛЗРП залежно від наявності у їхньому складі тих чи інших біологічно активних сполук.

Таким чином, фітотерапія як метод лікування ГРЗ та неспецифічної патології органів дихання може бути призначена фахівцями, які пройшли тематичне вдосконалення з вивчення ЛЗРП та їхнього застосування в клінічній практиці. ЛЗРП використовуються як у комплексному лікуванні цих захворювань, так і в превентивній терапії їхніх ускладнень, а також на етапі медичної реабілітації пацієнта.

Призначають етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та коморбідності в кожному індивідуальному випадку, тобто за принципом: «Лікувати хворого, а не хворобу». Етіотропне лікування, в тому числі фітотерапія, має впливати на збудника, нормалізувати захисні властивості організму хворого. Патогенетична терапія спрямована на усунення інтоксикації, гіпоксії і запалення. Подібний ефект забезпечують у тому числі й ЛЗРП, для більшості з яких характерна поліфункціональна дія, що дозволяє уникнути поліпрагмазії. Симптоматична терапія залежно від особливостей перебігу захворювання передбачає призначення ЛЗРП із кардіотонічною, аналгетичною, муколітичною, відхаркувальною, дезінтоксикаційною, сечогінною, полівітамінною активністю. З метою підвищення ефективності та якості лікування рекомендується одночасне застосування ЛЗРП внутрішньо (настої, відвари), у вигляді інгаляцій, промивань та ополіскувань носо- і ротоглотки.

Таблиця 3. **Застосування ЛЗРП при захворюваннях органів дихання залежно від біологічно активних сполук, що містять лікарські рослини**

Терапевтичні ефекти	Лікарські рослини
Протимікробна (фітонцидна) дія: ефіролетки, поліфенольні, флавоноїдні сполуки	Плоди анісу, фенхеля; трава багна, материнки, звіробою, ялівця, чебрецю, шавлії; бруньки, листя евкаліпта
Обволікаюча (муколітична) та цитопротекторна дія: полісахариди – слизи, флавоноїди	Корінь алтеї, листя підбілу звичайного, листя й насіння подорожника, мох ісландський, квітки і корені дивини, квітки мальви, медунки, конюшини; корінь пирію, суцвіття липи серцелистої
Відхаркувальна (переважно рефлекторна) дія: ефіролетки сполуки, тритерпенові сапоніни, алкалоїди	Трава первоцвіту, фіалки триколірної, вероніки, росянки; листя плюща; вінчики квіток і корені дивини; корені оману, дягелю; кореневища з коренями синюхи блакитної
Протизапальна дія: флавоноїди, поліфенольні, ефіролетки сполуки, полісахариди – слизи, дубильні речовини	Корінь солодки, оману, пирію, дягелю; суцвіття липи, квітки календули, трава шавлії, листя подорожника, листя і квітки підбілу звичайного, кореневища лапчатки
Бронхорозширювальна дія: ефіролетки сполуки, флавоноїди, алкалоїди	Плоди анісу, фенхеля; трава чебрецю, материнки, багна, собачої кропиви, таволги
Потогінна дія: органічні кислоти, флавоноїди	Суцвіття липи; ягоди брусниці, морошки, журавлини, калини; ягоди та листя малини
Заспокійлива (седативна), протикашльова дія: ефіролетки сполуки, флавоноїди, тритерпенові сапоніни, алкалоїди	Кореневища з коренями валеріани, синюхи; квітки ромашки, мачок жовтий

АНТИЛЕЙКОТРІЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРІЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

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

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

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

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.
Монтел, табл. жувальні, 4 мг РП UA/16297/02/02 від 28.09.2017, 5 мг Р.П. № UA/16297/02/01 від 28.09.2017; Монтел, табл. 10 мг Р.П. № UA/16297/01/01 від 20.09.2017
Склад: 1 таблетка містить монтелукасту 4 мг, 5 мг або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03DC03. **Показання.** Додаткове лікування персистуючої бронхіальної астми (БА) легкого та середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів БА за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу. Додатково для Монтел, табл. жувальні, 5 мг: як альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами, що застосовуються у низьких дозах у пацієнтів з персистуючою БА легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів астми, що потребували пероорального 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; астенія, відчуття дискомфорту, набряки, пірексія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (фасування із форми «in bulk» фірм-виробників Сінтон БВ, Нідерланди/Саніко Н.В., Бельгія). Зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Терапевтические возможности антилейкотриеновых препаратов у пациентов с атопическими заболеваниями

Эволюционный характер течения атопических аллергических заболеваний сегодня не вызывает сомнений и обозначается как «атопический марш». Атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) не только взаимосвязаны общими патофизиологическими механизмами, у большинства пациентов они трансформируются друг в друга или сочетаются. Своевременная диагностика атопии и адекватное лечение позволяют предотвратить развитие тяжелых форм заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

В последние десятилетия в лечении аллергопатологии отмечается значительный прогресс, но и аллергические заболевания приобретают все большую распространенность, при этом значительная их часть обусловлена опосредованным иммуноглобулином Е (IgE) механизмом развития. Генетическую предрасположенность к выработке избыточного количества антител класса Е принято называть атопией. Организм с уже измененной реактивной чувствительностью легко подвергается воздействию не только специфических, но и неспецифических агентов, расширяя спектр непереносимых аллергенов (Р.М. Файзуллина, 2016).

Что нужно знать об атопических заболеваниях

Самым ранним проявлением атопии, как правило, является пищевая аллергия и АД, который обнаруживается у 80-85% детей раннего возраста с аллергией. В последние годы отмечается тенденция к более тяжелому клиническому течению АД с изменением его патоморфоза (А.А. Баранова, 2009). При тяжелом АД риск развития БА составляет 70%, при легком – 30%. АД у детей первых лет жизни предшествует развитию АР и БА, формируя так называемый дермо-респираторный синдром, развитие которого объясняется аллергическим воспалением покровных тканей (кожи и слизистой оболочки дыхательных путей). Одной из особенностей этого синдрома у детей является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсибилизации к различным видам аллергенов (пищевым, бытовым, клещевым, пыльцевым, эпидермальным и грибковым), чем и обусловлено тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение заболевания (С.М. Шит, Н.Е. Ревенко, 2013).

Большое внимание в клинической практике уделяется коморбидности БА и АР, поскольку оба заболевания поражают респираторный тракт и взаимно отягощают течение друг друга. АР – одно из самых распространенных атопических заболеваний, которым в США страдают 10-30% взрослых и >40% детей. Имеется большое количество наблюдений взаимосвязи АР и БА: 30-40% больных АР имеют БА, а клинические проявления АР встречаются у более чем 80% больных атопической БА. Пациенты с АР в 3 раза чаще заболевают БА по сравнению с пациентами, не имеющими АР. В исследованиях, которые включали в себя анкетирование, изучение функции легких, проведение провокационных тестов и кожных проб, подтверждено, что АР является фактором высокого риска развития БА в любом возрасте. У более чем 70% взрослых пациентов клинические проявления АР предшествуют манифестации БА. У детей дошкольного возраста АР часто выявляют после установления диагноза БА, что, безусловно, указывает на позднюю диагностику АР (Н.А. Иванова, 2015; С.В. Рязанцев, А.А. Кривопалов и соавт., 2015).

Учитывая такую тесную ассоциацию БА и АР, необходимо делать акцент на лечении АР как коморбидного состояния астмы, а не как отдельной нозологической формы. Лечение АР может не только улучшить течение астмы, но и отсрочить или предотвратить ее развитие. Важно найти терапевтические алгоритмы, способные воздействовать на общие патогенетические звенья этих заболеваний.

Лейкотриены и их роль в аллергическом воспалении

Лейкотриены (ЛТ) – липидные медиаторы аллергии, которые играют чрезвычайно важную роль не только в патогенезе атопических заболеваний, но и в развитии симптомов атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы, воспалительных заболеваний кишечника, рассеянного склероза, онкологических заболеваний и др. Источником ЛТ является арахидоновая кислота (АК); в норме она входит в состав фосфолипидов мембран и высвобождается в ответ на повреждающие стимулы. Свободная АК быстро метаболизируется, превращаясь в высокоактивные соединения: циклоксигеназный путь метаболизма АК приводит к образованию простагландинов и тромбоксана A_2, липоксигеназный – к образованию ЛТ. Свободная АК превращается в нестабильный ЛТ A_4, затем – в ЛТ B_4 или ЛТ C_4. Далее ЛТ C_4 преобразуется в ЛТ D_4 и ЛТ E_4. Такие ЛТ, как C_4, D_4 и E_4, относят к цистеиниловым (цис-ЛТ), поскольку в их состав входит цистеин. Как для ранней, так и для поздней фазы аллергического ответа характерно индуцированное аллергеном высвобождение цис-ЛТ из тучных клеток, эозинофилов, базофилов, макрофагов и моноцитов. Именно цис-ЛТ являются ключевыми медиаторами в патогенезе аллергических заболеваний и вырабатываются у чувствительных лиц в ответ на аллергены, физическую нагрузку и прием ацетилсалициловой кислоты.

Цис-ЛТ вызывают спазм гладких мышц, нарушают мукоцилиарный клиренс, повышают секрецию слизи, притягивают в воздушные пути эозинофилы и улучшают проницаемость сосудов, что приводит к отеку слизистой. Более того, у пациентов с БА дыхательные пути в 100-1000 раз чувствительнее к вдыхаемым ЛТ D_4 и E_4, чем у здоровых людей. ЛТ обнаружены также в моче, плазме, назальном секрете, индуцированной мокроте и жидкой среде, которую получают при бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с БА. Показатель концентрации ЛТ E_4 в моче можно использовать для мониторинга системной выработки цис-ЛТ. Во время спонтанных приступов БА, возникающих после физической нагрузки, в результате провокации аллергеном или ацетилсалициловой кислотой, экскреция ЛТ E_4 с мочой повышается.

Цис-ЛТ реализуют свой биологический эффект через взаимодействие со специфическими рецепторами. Для цис-ЛТ существует 2 вида рецепторов: цис-ЛТ 1 и цис-ЛТ 2. Это объясняет, почему блокировать синтез и рецепцию ЛТ, а также уменьшить их физиологическое действие невозможно посредством применения антигистаминных средств или кортикостероидов (L. Mastalerz, J. Kumik, 2012; С.В. Рязанцев, А.А. Кривопалов и соавт., 2015). Поэтому были разработаны лекарственные препараты, селективно блокирующие рецепторы ЛТ.

Терапевтические возможности антилейкотриеновых препаратов

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – сравнительно новая группа препаратов, эффективность которых подтверждена для многих заболеваний с аллергическим компонентом. Препарат этой группы монтелукаст чаще всего применяется в странах Европы и Северной Америки. В исследованиях он продемонстрировал наилучший профиль эффективности/безопасности среди всех антилейкотриеновых препаратов и на сегодняшний день считается наиболее изученным из них.

Монтелукаст угнетает цис-ЛТ-индуцированную лейкоцитарную адгезию и экспрессию адгезивных молекул. Установлено, что цис-ЛТ являются прямыми хемоаттрактантами для эозинофилов и способствуют их миграции через стенку сосудов. Монтелукаст угнетает этот феномен тем интенсивнее, чем выше доза препарата. Кроме того, монтелукаст, как и другие антагонисты лейкотриеновых рецепторов, снижает выживаемость эозинофилов и угнетает выработку ими провоспалительных медиаторов. Монтелукаст подавляет бронхоконстрикцию, возникшую у восприимчивых пациентов в ответ на ацетилсалициловую кислоту, ингаляцию аллергена и физическую нагрузку. У взрослых больных с постнагрузочным бронхоспазмом монтелукаст оказывает благоприятный эффект на газообмен в процессе выполнения нагрузки и на физическую работоспособность в целом. У больных БА, недостаточно контролируемой ингаляционными кортикостероидами (ИКС), комбинация последних с монтелукастом способствует существенному снижению степени эозинофилии в индуцированной мокроте. Кроме того, в отличие от кортикостероидов монтелукаст противодействует развитию субэпителиального фиброза и гиперплазии гладких мышц бронхов (Т.В. Куличенко, 2006; В.Г. Безшейко, 2013).

Указанные свойства монтелукаста продемонстрированы в ходе многочисленных клинических исследований. В частности, эффективность препарата при АР и БА показана в работах B. Knorr и соавт. (2001), A.M. Wilson и соавт. (2001), G. Philip. и соавт. (2002), J. van Adelsberg и соавт. (2003), V. Modgill и соавт. (2010), H. Yamamoto и соавт. (2012), Ю.И. Фещенко и соавт. (2011), F.M. Ducharme (2012) и др. Результативность монтелукаста при назальном полипозе подтверждена в работах S. Ragab и соавт. (2001), B.E. Mostafa и соавт. (2005), R.A. Stewart и соавт. (2008).

Применение монтелукаста в клинической практике

На украинском фармацевтическом рынке представлен отечественный препарат Монтел®, выпускаемый в удобной лекарственной форме покрытых оболочкой таблеток по 10 мг.

У пациентов с БА терапия монтелукастом значительно улучшает уровень контроля над заболеванием, снижает потребность в короткодействующих бронходилататорах, частоту обострений и улучшает качество жизни. Все это дает основания рекомендовать Монтел® как:

- дополнительное лечение персистирующей БА легкой и средней степени у взрослых, которая плохо контролируется ИКС, а также при недостаточном клиническом контроле симптомов БА с помощью агонистов β-адренорецепторов короткого действия, применяемых «по требованию»;
- альтернативу лечению с помощью ИКС, применяемых в низких дозах у пациентов с персистирующей БА легкой степени, если в их анамнезе в последнее время не было тяжелых приступов БА, потребовавших перорального приема кортикостероидов, а также у больных, у которых выявлена непереносимость ИГС;
- симптоматическое лечение сезонного и круглогодичного АР (в том числе у больных БА);
- профилактику бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой.

Взрослым и детям >15 лет назначают 10 мг (1 таблетка) 1 р/сут, детям в возрасте 6-14 лет – 5 мг (1 таблетка), 2-5 лет – 4 мг (1 таблетка) 1 р/сут.

Терапевтический эффект Монтела наступает уже в течение первых суток его применения. Продолжать принимать препарат необходимо даже при достижении контроля над симптомами БА, а также в периоды обострения этого заболевания. Не следует сочетать препарат с лекарственными средствами, содержащими монтелукаст. Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста с нарушениями функции почек или печени легкой и умеренной степени.

Лейкотриены играют важнейшую роль в патогенезе аллергических заболеваний. Антигистаминные и кортикостероидные препараты не влияют на синтез и рецепцию цис-ЛТ. Селективные блокаторы рецепторов ЛТ способны значительно улучшить клиническое течение атопических заболеваний. Монтел® – отечественный препарат, содержащий монтелукаст. Он выпускается в двух лекарственных формах: в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (10,0 мг), и в виде жевательных таблеток (по 4,0 и 5,0 мг) и может быть рекомендован в комплексном лечении БА и АР для снижения лекарственной (стероидной) нагрузки, уменьшения симптомов и риска обострений.

Подготовила ***Мария Маковецкая***

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1*]

astellas

при респіраторних інфекціях

UA/4379/01/02, UA/4379/01/03 від 15.05.2015

Флемоксин Солютаб®

амоксицилін

Препарат вибору при неускладнених інфекціях дихальних шляхів та лор-органів у дітей та дорослих[2]

Має високу активність щодо ключових збудників респіраторних інфекцій *(S. pneumoniae, S. Pyogenes, H. influenzae)*[3, 4, 5, 6]

1. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, № 6, стр. 4-6. 2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 144 с. 3. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2010; 12:329-341. 4. Азовскова О.В., Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2012; 14(4): 309-321. 5. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2010; 12(4): 329-341. 6. Інструкція з медичного застосування препарату Флемоксин Солютаб (РП № UA/4379/01/01 UA/4379/01/02 UA/4379/01/03 UA/4379/01/04 UA/4379/01/01 від 15.05.2015).

*Антибіотики в лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створення в крові концентрації активної речовини, порівнянні з ін'єкційними лікарськими формами і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів.

І Н С Т Р У К Ц І Я для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®(FLEMOXIN SOLUTAB®)

Склад: діючі речовини: aamoxicillin 1 таблетка містить амоксициліну (в формі амоксициліну тригідрату) - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, целюлоза дисперсна, кросповідон, ванілін, ароматизатор мандариновий, ароматизатор лимонний, сахарин, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору (при зберіганні можливий світло жовтий відтінок), довгастої форми з гравуванням «231» для Флемоксину Солютабу® 125 мг, «232» - для Флемоксину Солютабу® 250 мг, «234» - для Флемоксину Солютабу® 500 мг, «236» - для Флемоксину Солютабу® 1000 мг, позначкою на одному боці та рискою на іншому боці. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Пеніциліни широкого спектру дії. Амоксицилін. Код АТС J01CA04. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Флемоксин Солютаб® - бактерицидний антибіотик широкого спектра дії групи напівсинтетичних пеніцилінів. Дані in vitro щодо чутливості до амоксициліну деяких клінічно значущих мікроорганізмів.

Активність *in vitro*	Середня мінімальна інгібуюча концентрація (MIC)cmax Tmax*		
	0.01 – 0.1 мкг/мл	0.1 – 1 мкг/мл	1 – 10 мкг/мл
Грампозитивні мікроорганізми	*Streptococci групи A, Streptococci групи B, Str. pneumonie, Cl.welchii, Cl. tetani*	*Staph. aureus* (бета-лактамазонегативні штами), *B. anthracis, L.subtilis, L. monocytogenes*	*Str. faecalis*
Грамнегативні мікроорганізми	*N. gonorrhoeae , N. meningitidis*	*H. influenzae, Bordetella pertussis*	*E. coli, P. mirabilis, S. typhi, Sh. sonnei, V.cholerae*

Амоксицилін неактивний до мікроорганізмів, які виробляють бета-лактамази, наприклад, таких як Pseudomonas, Klebsiella, індол-позитивних штамів Proteus та штамів Enterobacter. Рівень резистентності чутливих мікроорганізмів може бути варіабельним на різних територіях. Фармакокінетика. Всмоктування. Після перорального прийому таблеток «Флемоксин Солютаб®» амоксицилін всмоктується швидко і практично повністю (85 - 90 %), препарат кислотостійкий. Прийом їжі практично не впливає на абсорбцію препарату. Максимальна концентрація активної речовини у плазмі крові при прийомі таблеток «Флемоксин Солютаб®» досягається через 1-2 години. Після прийому внутрішньо 375 мг амоксициліну у плазмі крові реєструвалася максимальна концентрація активної речовини, яка становить 6 мкг/л. При подвоєнні (або зниженні у 2 рази) дози препарату максимальна концентрація у плазмі крові також змінюється (збільшується або зменшується) у 2 рази. Розподіл. Приблизно 20 % амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньоочну рідину, мокротиння у терапевтично ефективних концентраціях. Концентрація амоксициліну в жовчі перевищує її концентрацію в крові у 2-4 рази. В амніотичній рідині та пуповинних судинах концентрація амоксициліну становить 25-30 % від його рівня у плазмі крові вагітної жінки. Амоксицилін погано проникає у спинномозкову рідину; однак при запаленні мозкових оболонок (наприклад при менінгітах) концентрація у спинномозковій рідині становить приблизно 20 % від концентрації у плазмі крові. Метаболізм. Амоксицилін частково метаболізується, більшість його метаболітів неактивна щодо мікроорганізмів, але володіють алергенними властивостями. Виведення. Амоксицилін елімінується переважно нирками, приблизно 80 % - шляхом канальцевої екскреції, 20 % - шляхом клубочкової екстракції. Приблизно 90 % амоксициліну виводиться через 8 годин, 60-70 % у незмінному стані нирками. При відсутності порушень функції нирок період напіввиведення амоксициліну становить 1-1,5 години. У недоношених, новонароджених дітей та немовлят до 6 місяців – 3 - 4 години. При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну рівний або менше 15 мл/хв) період напіввиведення амоксициліну збільшується і досягає при анурії 8,5 години. Період напіввиведення амоксициліну не змінюється при порушенні функції печінки. Клінічні характеристики. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до лікарського засобу мікроорганізмами: - органів дихання; - органів сечостатевої системи; - органів шлунко-кишкового тракту (ШКТ); - шкіри та м'яких тканин. Протипоказання. Підвищена чутливість до амоксициліну або інших бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринів), а також до будь-яких з допоміжних речовин препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні алопуринолу та амоксициліну може підвищуватися ризик виникнення шкірних алергічних реакцій. Описані окремі випадки збільшення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які одночасно приймали амоксицилін та аценокумарол або варфарин. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або МНВ з додаванням або припиненням лікування амоксициліном. Крім того, може виникати необхідність проведення корекції дози пероральних антикоагулянтів. Пеніциліни можуть зменшувати виведення метотрексату, що може спричинити зростання токсичності останнього. При лікуванні амоксициліном для визначення рівня глюкози в сечі слід використовувати неферментативні реакції з глюкозооксидазою, оскільки неферментні методи можуть давати хибнопозитивні результати. Пробенецид, фенілбутазон, оксифенбутазон, меншою мірою - ацетилсаліцилова кислота та сульфінпіразон, пригнічують тубулярну секрецію препаратів пеніцилінового ряду, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та концентрації амоксициліну в плазмі крові. Як і інші антибіотики, амоксицилін може мати вплив на флору кишечнику, що призводить до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. Препарати, що мають бактеріостатичну функцію (антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди, хлорамфенікол), можуть нейтралізувати бактерицидний ефект амоксициліну. Паралельне застосування аміноглікозидів є можливим (синергічний ефект). Особливості застосування. Гіперчутливість. Перед початком лікування амоксициліном необхідно точно визначити наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших алергенів. Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (анафілактоїдні реакції) спостерігаються у пацієнтів під час терапії пеніциліном. Такі реакції вірогідніше виникають у хворих з наявністю гіперчутливості до пеніцилінів в анамнезі чи наявності гіперчутливості до різних алергенів. У разі виникнення алергічної реакції терапію амоксициліном слід припинити та призначити відповідне лікування. Інфекційний мононуклеоз. У пацієнтів з інфекційним мононуклеозом чи лейкемоїдними реакціями лімфатичного типу часто (в 60-100% випадках) відмічалася екзантема, яка не являється наслідком гіперчутливості до пеніцилінів. Таким чином, антибіотики класу ампіциліну не слід застосовувати у пацієнтів з мононуклеозом. Амоксицилін не рекомендується застосовувати для лікування хворих із гострим лімфолейкозом через підвищений ризик еритематозних висипань на шкірі. Перехресна резистентність. Може існувати перехресна гіперчутливість та перехресна резистентність між пеніцилінами та цефалоспоринами. Резистентність. Тривале застосування препарату іноді може спричинити надмірний ріст нечутливої до препарату мікрофлори. Як і при застосуванні інших пеніцилінів широкого спектру дії, можуть виникати суперінфекції. Псевдомембранозний коліт. При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, включаючи амоксицилін, повідомлялося про розвиток антибіотикоасоційованого коліту від легкого ступеня до такого, що становить загрозу життю. При виникненні антибіотикоасоційованого коліту, слід вжити відповідних заходів. Слід також вжити необхідні заходи при виникненні геморагічних колітів чи реакцій гіперчутливості. Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю, виведення амоксициліну може знижуватись в залежності від ступеня ниркової недостатності. При тяжкій нирковій недостатності необхідно зменшувати дозу амоксициліну. У пацієнтів з порушенням функції нирок у поодиноких випадках можуть виникати судоми. При застосуванні високих доз препарату необхідно вживати достатню кількість рідини для профілактики кристалурії, яка може бути викликана амоксициліном. Наявність високої концентрації амоксициліну у сечі може спричинити випадання осаду в сечовому катетері, тому його слід візуально перевіряти через певні проміжки часу. Поява на початку лікування генералізованої еритеми з гарячкою, асоційованої з пустулами, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульоз. У такому разі необхідно припинити лікування і в подальшому протипоказано застосовувати амоксицилін. При лікуванні протягом тривалого часу рекомендовано періодично оцінювати функцію систем організму, включаючи ниркову, печінкову та гемопоетичну систему. Під час терапії високими дозами слід регулярно контролювати показники крові. Застереження для недоношених дітей і в неонатальному періоді: слід контролювати функцію нирок, печінки та крові. Комбінована терапія для ерадикації Helicobacter pylori: при застосуванні амоксициліну в складі комбінованої терапії для ерадикації Helicobacter pylori слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування інших лікарських засобів, що застосовуються для комбінованої терапії. Застосування в період вагітності та або годування груддю. Дослідження амоксициліну на тваринах показали відсутність тератогенної дії. Амоксицилін застосовується в клінічній практиці з 1972 року і його застосування під час вагітності підтверджено клінічними дослідженнями. При необхідності призначення амоксициліну під час вагітності необхідно провести оцінку відношення потенційного ризику для плоду та очікуваної користі для жінки. Амоксицилін у незначній кількості виділяється в грудне молоко. Застосування в період годування груддю можливе, ризик для дитини незначний за винятком можливої сенсибілізації. Годування груддю слід припинити, якщо у новонародженого шлунково-кишкові розлади (діарея, кандидоз або висипання на шкірі). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не проводились дослідження впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Проте можуть виникати побічні реакції (наприклад алергічні реакції, запаморочення, судоми), які можуть впливати на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами (див. розділ «Побічні ефекти»). Спосіб застосування та дози. При інфекціях помірного чи середнього ступеня тяжкості рекомендовані наступні дози: Дорослі (включаючи пацієнтів похилого віку) : внутрішньо 500 -750 мг 2 рази на добу або 500 мг 3 рази на добу. Діти з масою тіла <40 кг Добова доза для дітей становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). Дані фармакокінетики та фармакодинаміки показують, що застосування тричі на добу володіє кращою ефективністю, ніж при прийомі двічі на добу (рекомендуються, якщо дози становлять верхню межу рекомендованих доз). Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. Спеціальні рекомендації. Тонзиліт: 50 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми. Гострий середній отит: в зоні високої поширеності пневмококу із зниженою чутливістю до пеніцилінів, дозовий режим повинен відповідати національним/локальним рекомендаціям. Рання стадія хвороба Лайма (ізольована еритема мігрантів): 50 мг/кг/добу, розподіливши на 3 прийоми, протягом 14-21 днів. Профілактика ендокардиту: 50 мг амоксициліну/кг маси тіла, при прийомі разової дози за 1 годину до планової хірургічної процедури. Гонорея (гостра, неускладнена): прийом разової дози 3 г. При лікуванні інфекцій з тяжко доступними вогнищами, наприклад, гострий середній бактеріальний отит, кращим є трьохкратний прийом препарату. При лікуванні хронічних захворювань, при рецидивах, інфекціях тяжкого перебігу, рекомендується прийом препарату 3 рази на добу в дозах по 750-1000 мг 3 рази на добу; дітям – до 60 мг/кг/добу (розподілених на 3 прийоми). Тривалість застосування. У випадку інфекцій легкого та середнього ступеня тяжкості препарат приймають протягом 5-7 днів. Однак у випадку інфекцій, спричинених стрептококом, тривалість лікування повинна становити не менше 10 днів. При лікуванні хронічних захворювань, локальних інфекційних уражень, інфекцій тяжкого перебігу дози препарату повинні визначатися клінічною картиною захворювання. Прийом препарату треба продовжувати протягом 48 годин після зникнення симптомів захворювання. Пацієнти з порушеннями функції нирок. Необхідно знизити дозу препарату у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. У пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче, ніж 30 мл/хв, рекомендовано збільшувати інтервал між прийомом препарату і зменшувати добову дозу препарату (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). *Гемодіаліз:* в кінці процедури гемодіалізу необхідно прийняти 500 мг амоксициліну. Пацієнти з порушеннями функції печінки. Порушення функції печінки не впливає на період напіввиведення препарату. Спосіб застосування. Препарат призначають незалежно від прийому їжі (до їди, під час прийому їжі, після їди). Флемоксин Солютаб® можна проковтнути, запивши склянкою води; можна також розвести у воді (у 20 мл - ½ склянки), з утворенням солодкуватої суспензії, що має приємний лимонно-мандариновий смак. *Діти.* Дітям з масою тіла <40 кг добова доза становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів. Дані фармакокінетики/фармакодинаміки показують, що відмічається краща ефективність при прийомі 3 рази на добу, тому прийом двічі на добу рекомендований тільки, якщо застосовується доза верхньої рекомендованої межі. Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. ***Передозування.*** Симптоми: при передозуванні виникають порушення функції травного тракту такі, як нудота, блювання, діарея; наслідком чого може бути порушення водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, що іноді призводили до ниркової недостатності. *Лікування:* слід викликати блювання або провести промивання шлунка, після чого прийняти активоване вугілля та осмотичний послаблювальний засіб (натрію сульфат). Слід підтримувати водний та електролітний баланс. Амоксицилін можна видалити з кровотоку шляхом гемодіалізу. Специфічний антидот невідомий. ***Побічні реакції.*** *Інфекції та інвазії:* кандидоз шкіри та слизових оболонок, надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. *З боку крові:* агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, оборотна лейкопенія включаючи нейтропенію, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. *З боку імунної системи:* тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксію, сироваткову хворобу, алергічний васкуліт. *З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, чорний волосатий язик, зміна кольору зубів, антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт. *З боку нервової системи:* гіперактивність, запаморочення, судоми (у випадках порушення функції нирок або у випадках передозування). *З боку печінки та жовчовидільних шляхів:* гепатит, холестатична жовтяниця, помірне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). *З боку шкіри:* шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. *З боку сечовидільного тракту:* інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ «Передозування»). ***Термін придатності.*** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці **Упаковка.** По 5 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди. **Дата останнього перегляду** - 15.05.2015. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до Представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В., на адресу 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41, тел.044 490 68 25, факс. 044 490 68 26.

Ниркова недостатність у дорослих пацієнтів (включаючи пацієнтів похилого віку)		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Відсутня необхідність в корекції дози	-
10-30	500 мг	12 год
<10	500 мг	24 год

Ниркова недостатність у дітей з масою тіла менше 40 кг		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Звичайна доза	Відсутня необхідність в зміні
10-30	Звичайна доза	12 год (відповідно до 2/3 дози)
<10	Звичайна доза	24 год (відповідно до 1/3 дози)

Інформація для фахівців охорони здоров'я.

Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на **http://www.drlz.kiev.ua**

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

FLE/2017/0013/UA/Oct/Logos

Применение метотрексата в качестве адъювантной терапии рецидивирующего стеноза трахеи

Большинству взрослых пациентов с ларинготрахеальным стенозом (ЛТС) требуется хирургическое лечение, однако у некоторых больных подобная терапия неэффективна в связи с быстрым формированием грануляционной ткани, приводящим к рестенозу. Необходимость частого оперативного вмешательства или наложения трахеостомы снижает качество жизни у таких больных и представляет собой серьезную проблему для лечащего врача.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе эффективности применения низких доз метотрексата у больных с ЛТС, не являющимся следствием гранулематоза Вегенера или других васкулитов и требующим бужирования более 1 раза в 6 мес.

В ретроспективном исследовании приняли участие 10 пациентов (средний возраст 52 года) с ЛТС, без диагноза системного васкулита или гранулематозного заболевания, получавших метотрексат в дозировке 15-20 мг в течение 1 нед. В качестве первичной конечной точки была принята длительность безрецидивного периода.

К концу исследования у всех больных были зафиксированы клинические улучшения. У 3 пациентов с длительно существующей трахеостомой стала возможной деканюляция. У 2 участников, которым требовалась трахеостомия вследствие неэффективности эндоскопического лечения, наблюдалось полное разрешение симптомов заболевания. У 6 пациентов, перенесших как минимум 1 хирургическое вмешательство, средний интервал между операциями после начала терапии метотрексатом увеличился с 61 (±35) (95% доверительный интервал (ДИ) 26-96) до 312 (±137) дней (95% ДИ 175-449), с абсолютной разницей в 251 (±58) день (95% ДИ 193-309). Средняя продолжительность безрецидивного периода до и после лечения исследуемым препаратом составляла 44 и 289 дней соответственно. Побочные эффекты были зарегистрированы у 3 участников и включали ломкость и истончение волос, онихомикоз и опоясывающий лишай.

С учетом полученных результатов можно сделать вывод о том, что назначение низких доз метотрексата пациентам с рецидивирующим стенозом трахеи оказывает значимый эффект на длительность безрецидивного периода, однако для окончательного подтверждения эффективности и безопасности подобной адъювантной терапии требуются дополнительные исследования с большими размерами выборки.

Rosow D.E., Ahmed J. et al. Initial Experience With Low-Dose Methotrexate as an Adjuvant Treatment for Rapidly Recurrent Nonvasculitic Laryngotracheal Stenosis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 20 October 2016.

Препарат для лечения бронхиальной астмы может быть эффективен в терапии болезней печени

Согласно новому исследованию, опубликованному в недавнем выпуске научного журнала Hepatology, препарат, широко применяемый для профилактики аллергических заболеваний и бронхиальной астмы, может быть использован как способ предотвращения развития болезней печени, снижая, таким образом, необходимость в ее трансплантации.

В своей работе американские специалисты под руководством L. Bradley-Francis изучали кромолин натрия, в основе действия которого лежит способность тормозить дегрануляцию лаброцитов (тучных клеток), которые активно пролиферируют в зоне повреждения печени. На мышиной модели первичного склерозирующего холангита (ПСХ) исследователи обнаружили, что кромолин натрия успешно блокировал выделение гистамина, провоцирующего фиброгенез.

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся воспалительными и фиброзными изменениями внутри- и внепеченочных желчных протоков. Прогрессирующее течение болезни осложняется развитием цирроза и печеночной недостаточности. ПСХ не имеет эффективных методов лечения и оставляет пациентам немного вариантов, основным из которых является пересадка печени. Более ранние исследования уже продемонстрировали эффективность кромолина натрия при повреждении желчных протоков и раке печени. Если полученные результаты подтвердятся в крупных испытаниях, то кромолин натрия можно будет рассматривать в качестве потенциального способа предотвращения прогрессирования фиброза печени, что в итоге приведет к уменьшению необходимости проведения операций по пересадке этого органа. В настоящее время L. Bradley-Francis и соавт. дополнительно планируют изучить роль тучных клеток в развитии других хронических заболеваний печени, например неалкогольного стеатогепатита.

Jones H., Invernizzi P., Francis H. et al. Inhibition of mast cell-secreted histamine decreases biliary proliferation and fibrosis in primary sclerosing cholangitis Mdr2–/–mice. Hepatology, 2016; 64 (4): 1202

Common asthma drug could prevent liver disease, reduce need for liver transplants. ScienceDaily, 11 Oct 2016.

Применение антипсихотических препаратов ассоциировано с повышенным риском развития острой дыхательной недостаточности у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) – тяжелое патологическое состояние, при котором организм не в состоянии поддерживать напряжение газов крови, адекватное тканевому метаболизму. Описаны клинические случаи, когда развитие ОДН было ассоциировано с применением антипсихотических препаратов, однако для подтверждения данной связи все еще недостаточно доказательств. По мнению экспертов, особое внимание должно быть уделено пациентам с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), поскольку именно эти больные находятся в группе высокого риска ОДН, а также достаточно часто получают комбинированную терапию с включением в лекарственную схему нейролептиков.

Цель данного исследования заключалась в изучении связи антипсихотических препаратов с повышенным риском развития ОДН у больных ХОЗЛ. Используя базу данных национальных страховых компаний Тайваня, ученые проанализировали медицинские записи 61 620 пациентов с ХОЗЛ, среди которых у 5032 (средний возраст 74,4 года; 70,2% – мужчины) в стационаре или палате интенсивной терапии впервые была диагностирована ОДН, требовавшая интубации трахеи или искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Лица с повторными эпизодами ОДН, ОДН кардиогенного, травматического или септического генеза и раком легких были исключены из исследования. Специалисты сравнили вероятность развития ОДН с 1-го по 14-й день (период повышенного риска согласно предыдущим испытаниям) от начала терапии нейролептиками и в период с 75-го по 88-й день лечения (контрольный период).

Согласно полученным результатам в период повышенного риска 590 (11,1%) пациентов с развившейся ОДН принимали как минимум 1 антипсихотический препарат по сравнению с 443 (8,8%) больными в течение контрольного периода, что говорит об увеличении риска развития ОДН в 1,66 раза (95% ДИ 1,34-2,05; p<0,001), независимо от класса нейролептиков и пути введения. Терапия нейролептиками также имела дозозависимую связь с риском развития ОДН (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,35; 95% ДИ 1,19-1,52, p<0,001): вероятность ОДН увеличивалась в 1,52 раза при использовании низкой суточной дозы препаратов (95% ДИ 1,20-1,92; p<0,001) и в 3,74 раза при использовании высокой дозы (95% ДИ 1,68-8,36; p=0,001).

Таким образом, применение антипсихотических лекарственных средств связано с дозозависимым повышением риска развития ОДН у больных ХОЗЛ, однако для подтверждения наблюдаемой ассоциации необходимы дополнительные исследования.

Meng-Ting Wang et al. Association Between Antipsychotic Agents and Risk of Acute Respiratory Failure in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JAMA Psychiatry, 04 Jan 2017.

Повторное введение сурфактанта недоношенным детям спустя 2 недели после рождения положительно влияет на отдаленные клинические результаты

В соответствии с небольшим рандомизированным исследованием, проведенным французскими специалистами под руководством J.-M. Hascoet, повторное введение сурфактанта через 2 недели после рождения недоношенных детей с длительной дыхательной недостаточностью вследствие респираторного дистресс-синдрома (РДС)может привести к снижению заболеваемости органов дыхания в течение первого года жизни.

В испытании было задействовано 118 новорожденных с гестационным возрастом <33 недель, которым на 14-й день жизни еще требовалась вентиляция легких с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) >30%. Отобранных новорожденных рандомизировали в 2 подгруппы, одна из которых получила сурфактант (poractant α) в дозе 200 мг/кг, а вторая – такой же объем воздуха.

Ранние респираторные улучшения, которые нашли отражение в снижении FiO_2 во вдыхаемой смеси, с большей частотой возникали в группе активной терапии (0,36 по сравнению с 0,43; p<0,005). Однако исследователи сообщили, что данный эффект ослабевал спустя сутки. Длительность ИВЛ (средний возраст первой успешной экстубации) – первичная конечная точка – была одинаковой в обеих группах (35,7 и 38,3 дня соответственно). Аналогичные результаты наблюдались и в отношении неонатальной смертности или развития бронхолегочной дисплазии в гестационном возрасте 33 недель (27,1 vs 35,6%; p=0,32). Однако следует отметить, что у младенцев из группы применения сурфактанта была зарегистрирована достоверно меньшая частота развития некротического энтероколита (8 vs 25%) и они чаще переходили на полное энтеральное питание на 28-й день жизни (98 vs 85%) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отдаленные клинические результаты, такие как необходимость в повторной госпитализации по поводу осложнений со стороны дыхательной системы в течение первого года после выписки, были лучше у детей, получивших дополнительную дозу сурфактанта (28,3 vs 51,1%; p=0,03). Учеными не было зафиксировано различий, связанных с нервно-психическим развитием.

Повторное применение сурфактанта у недоношенных детей спустя 2 недели после рождения способно улучшить отдаленные клинические результаты, однако существует вероятность ошибки, связанной с небольшим размером исследования и некоторыми имеющимися неточностями. Для подтверждения этих результатов необходимо проведение испытаний с достаточным размером выборки.

Late Surfactant May Help Curb Lung Problems for Preterm Infants. Medscape, 07 May 2016.

Влияние аспирина на развитие острого РДС у пациентов группы риска, госпитализированных в отделение неотложной помощи

Несмотря на имеющиеся методы лечения острого РДС (ОРДС), вопрос о профилактике данной патологии остается открытым. Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность раннего применения аспирина для предупреждения развития ОРДС.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено при участии 390 больных (средний возраст 57 лет; 48% – женщины) группы риска развития ОРДС (≥4 балла по шкале Lung Injury Prediction Score, LIS), госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Всем пациентам в течение 24 ч после госпитализации был назначен аспирин в дозе 325 мг, после чего участников рандомизировали для получения 81 мг аспирина (n=195) или плацебо (n=195) 1 р/сут. Больные принимали исследуемый препарат на протяжении 7 дней или до момента выписки или смерти. В качестве первичной конечной точки рассматривалось развитие ОРДС к 7-му дню исследования. Вторичными конечными точками были количество дней без ИВЛ, продолжительность госпитализации, выживаемость на 28-й день и 1-летняя выживаемость.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 6 дней. Назначение аспирина, по сравнению с плацебо, достоверно не снижало частоту развития ОРДС на 7-й день (10,3 vs 8,7% соответственно; ОШ 1,24; 92% ДИ 0,67-2,31; p=0,53). Никаких существенных различий не было зафиксировано в отношении вторичных конечных точек: длительность периода без необходимости ИВЛ на 28-й день в среднем достигала 24,9 дня в группе активной терапии и 25,2 дня (p=0,72) в группе контроля; продолжительность пребывания в ОИТ составила 5,2 и 5,4 дня соответственно (p=0,87), а в стационаре – 8,8 и 9,0 дня соответственно (p=0,79); 28-дневная выживаемость достигала 90% в обеих группах (ОР 1,03; p=0,92), а годичная выживаемость – 73 и 75% соответственно (ОР 1,06; p=0,79). Побочные эффекты в виде кровотечений фиксировались одинаково редко в обеих группах (5,6 vs 2,6%; ОШ 2,27; 90% ДИ 0,92-5,61; p=0,13).

Среди пациентов группы риска, госпитализированных в ОИТ, применение аспирина достоверно не превышало по эффективности плацебо в снижении риска развития ОРДС на 7-й день терапии. Полученные результаты не требуют подтверждения в дальнейших испытаниях.

Kor D.J., Carter R.E. et al. Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department. JAMA. 2016; 315 (22): 2406-2414.

Подготовила ***Дарья Коваленко***

Лікування загострень БА та ХОЗЛ згідно з міжнародними керівництвами

19 жовтня у м. Києві відбувся XI Національний астма-конгрес «Цільове застосування сучасних можливостей діагностики та лікування в ефективному веденні бронхообструктивних захворювань у загальній та спеціалізованій медичній практиці». Найбільшу увагу в своїх доповідях експерти приділили терапії бронхіальної астми (БА) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та їхніх загострень.

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Юрій Михайлович Мостовий докладно розповів про оновлені рекомендації GINA-2017 (Глобальна ініціатива з бронхіальної астми, Global Initiative for Asthma) та GOLD-2017 (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) щодо лікування загострень БА і ХОЗЛ.

Він наголосив, що принципи терапії загострень БА і ХОЗЛ чітко регламентовані у міжнародних рекомендаціях GINA-2017 та GOLD-2017, які перебувають у вільному доступі на офіційних інтернет-сторінках. Сьогодні лікарі всього світу, що займаються питанням БА та ХОЗЛ, орієнтуються у своїй роботі саме на ці рекомендації, уважно слідкуючи за їх оновленнями. Водночас в Україні є власні терапевтичні розробки для небулайзерної терапії, які можна успішно застосовувати у лікуванні пацієнтів. Це також слід ураховувати при підготовці національних рекомендацій.

Нагадаю, що компанія «Юрія-Фарм» (Україна) є головним вітчизняним виробником як розчинів для інгаляцій, так і інгаляційних пристроїв (Юлайзер®). Також в портфелі компанії присутня велика кількість ін'єкційних розчинів, більшість з яких є абсолютно унікальними, наприклад препарат Деркаст® для лікування загострень БА та ХОЗЛ. Ця тема була розвинена в другій доповіді симпозіуму.

Професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков у своїй доповіді висвітлив аспекти застосування альтернативних препаратів для лікування загострень БА і ХОЗЛ.

– БА і ХОЗЛ – ключові захворювання, що супроводжуються бронхообструкцією. При формуванні бронхообструктивного синдрому (БОС) розвивається запалення дихальних шляхів за участю епітеліальних та ендотеліальних клітин, гранулоцитів, макрофагів, моноцитів, також може спостерігатися Т-клітинна активація у відповідь на антиген. Внаслідок запалення відбувається порушення геометрії дрібних бронхів за рахунок потовщення стінки, закриття просвіту слизом, клітинний детрит, збільшення вивільнення прозапальних цитокінів, розвиток гіперреактивності бронхів, порушення нервово-регуляторних механізмів через парасимпатичну гіперреактивність.

Для усунення БОС зазвичай призначають адреноміметики короткої і тривалої дії, комбіновані препарати, холіноблокатори короткої і тривалої дії, ксантини, інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ). Здавалося б, цього арсеналу має вистачити для лікування бронхолітиками першої лінії будь-якої клінічної ситуації, що супроводжується БОС. Але на практиці виникає потреба у препаратах другої лінії для пацієнтів із БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі їхнього лікування. Це пояснюється тим, що частий прийом β_2-адреноміметиків на догоспітальному етапі призводить до десенситизації рецепторів і неефективності КДБА. Крім того, препарати другої лінії переважно впливають на бронхоспазм і не діють на процеси запалення. Цей недолік виправляє препарат Деркаст®, який містить в 1 мл розчину теофіліну 2 мг, калію хлориду 0,3 мг і магнію хлориду 0,2 мг. **Це єдиний парентеральний препарат для лікування середньотяжких і тяжких загострень БА і ХОЗЛ на госпітальному етапі, що одночасно впливає і на бронхоспазм, і на запалення.**

Теофілін інгібує ФДЕ-3, -4 і -5 – ферменти, що каталізують перетворення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) або циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) на неактивні метаболіти АМФ або ГМФ. Інгібування ФДЕ-3 і -5 у клітинах гладкої мускулатури приводить до її розслаблення, а ФДЕ-4 у нейтрофілах і лімфоцитах – до пригнічення вироблення медіаторів запалення. Ці механізми пояснюють протизапальний та бронхолітичний ефекти препарату.

Калій і магній у складі Деркасту – есенціальні мікроелементи для утворення субстрату цАМФ, за рахунок якого реалізуються необхідні лікувальні ефекти інгібітора ФДЕ. У хворих на БА і ХОЗЛ реєструється фоновий дефіцит калію та магнію через застосування базисної терапії. Електролітний дисбаланс у таких хворих може призводити до недостатньої ефективності інгібіторів ФДЕ і є фактором ризику погіршення стану пацієнтів. Магній – ключовий мікроелемент в утворенні аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ). Він бере участь в усіх етапах циклу Кребса, внаслідок чого утворюються молекули АТФ, а також входить до складу ферментів реакцій гліколізу, які потребують наявності мікроелементів; активує фермент аденілатциклазу, який контролює синтез цАМФ і входить до складу цАМФ. Калій – ключовий мікроелемент для утворення АТФ у реакціях катаболізму глюкози. Він активує фермент піруваткіназу, що каталізує гліколіз з утворенням АТФ, а також роботу ферментних систем, які беруть участь в утворенні АТФ у процесі окисного фосфорилювання. Дефіцит магнію та калію у хворих на БА і ХОЗЛ – результат регулярного застосування КДБА, ГКС, діуретинів тощо. Крім того, наявність гіпоксемії у пацієнтів із загостренням БА і ХОЗЛ є причиною розвитку гіпомагніємії.

Позитивний клінічний досвід застосування препарату Деркаст® був отриманий у ході клінічного дослідження. У відкрите рандомізоване дослідження з вивчення ефективності та безпечності препарату Деркаст® було включено 39 пацієнтів із БА (чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років). Тривалість спостереження за пацієнтами становила 14 діб, загальна тривалість дослідження – 4 міс. Усі пацієнти отримували базисну терапію і Деркаст® у добовій дозі 5 мл/кг маси тіла (10 мг теофіліну на кг маси тіла, у середньому 600-800 мг теофіліну), розподілених на 3 введення.

Критерії включення у дослідження:

- чоловіки і жінки віком від 18 до 70 років;
- наявність БА середньої тяжкості:
- щоденні напади астми;
- загострення негативно позначаються на працездатності, фізичній активності, порушують сон;
- нічні симптоми виникають частіше ніж 1 раз на тиж;
- щоденний прийом КДБА;
- пікова об'ємна швидкість видиху 60-80% від належної, добові коливання >30%;
- стабільний (контрольований) перебіг БА протягом 3 міс до включення в дослідження;
- постійне застосування ІГКС;
- інформована згода на участь у дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці протягом усього дослідження.

Критерії виключення:

- гіперчутливість до компонентів препарату та інших похідних ксантину (кофеїн, пентоксифілін, теобромін);
- вагітність, лактація;
- порушення функції печінки і/або нирок;
- захворювання серцево-судинної системи (пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, різка гіпотонія, гострий інфаркт міокарда), епілепсія, геморагічний інсульт, крововиливи в сітківку ока, кровотечі або високий ризик їхнього розвитку;
- інфекційні ураження носоглотки;
- наявність декомпенсованих і/або гострих станів, здатних вплинути на результати дослідження.

Критерії ефективності терапії:

- основний – динаміка показників функції зовнішнього дихання;
- додаткові – динаміка клінічних проявів БА, зниження добової варіабельності пікової об'ємної швидкості видиху у процесі лікування.

За результатами терапії препарат Деркаст® виявився ефективним у 36 пацієнтів із 39 обстежених (92,3%). Добра або задовільна переносимість препарату спостерігалась у 100% пацієнтів.

Отже, контроль бронхообструкції та запалення при БА і ХОЗЛ визначає ефективність терапії пацієнтів. Препарати комплексної дії, які одночасно впливають на запалення та бронхоспазм, мають серйозні перспективи, особливо на госпітальному етапі надання медичної допомоги. Таким препаратом є Деркаст® – ефективний та безпечний парентеральний засіб для лікування пацієнтів із загостреннями БА і ХОЗЛ.

Традиційно до розмови про ефективність препарату Деркаст® ми залучаємо практикуючих лікарів. Про власний досвід застосування сучасного інгібітора ФДЕ розповів **лікар-пульмонолог Чернігівської обласної лікарні Іван Сергійович Тельнов.**

– Для препаратів II та III лінії в лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ найбільш характерним є бронхолітичний ефект, зокрема це стосується метилксантинів. У сучасних міжнародних рекомендаціях обмежується призначення метилксантинів пацієнтам із ХОЗЛ. Проте українські лікарі продовжують дотримуватися локальних вітчизняних стандартів. Деркаст® здебільшого призначаємо пацієнтам у разі загострення БА і ХОЗЛ з метою отримання додаткового брохолітичного й протизапального ефектів. Препарат зручний у застосуванні, бо це вже готовий розчин для інфузії, який зменшує її обсяг і знижує вартість лікування для пацієнта. Він добре переноситься при дотриманні дозування та за умови інфузії згідно з інструкцією. У лікуванні ХОЗЛ препарат є потужним засобом підвищення лояльності до лікування та лікаря в категорії пацієнтів, які неодмінно бажають «капатися». Результати терапії в цілому оцінюю позитивно.

Підготувала ***Марія Маковецька***

ДЕРКАСТ®

ЕДИНИЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНИЙ

Обґрунтований контроль бронхоспазму та запалення на госпітальному етапі

ПРОДУКТ РОЗРОБЛЕНИЙ
спеціально для пацієнтів
із загостренням бронхіальної
астми та ХОЗЛ*

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПО ПРЕПАРАТУ ДЕРКАСТ®

Склад. Діючі речовини: 1 мл теофіліну моногідрату (у перерахунку на теофілін) 2 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахунку на магнію хлорид) 0,2 мг. Допоміжні речовини: динатрієва сіль бурштинової кислоти, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості.** Прозора безбарвна рідина. **Фармакологічна група.** Засіб для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Теофілін, комбінація без психолептиків. Код АТХ R03D A54. **Показання.** Бронхообструктивний синдром при бронхіальній астмі, бронхіті, емфіземі легень, порушеннях з боку дихального центру (нічне пароксизмальне апное), «легеневе серце». **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину, гостра серцева недостатність, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, некомпенсована хронічна серцева недостатність, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, порушення AV-провідності, тяжка артеріальна гіпер- та гіпотензія, розповсюджений атеросклероз судин, набряк легень, геморагічний інсульт, крововилив у сітківку ока, глаукома, кровотеча в анамнезі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гастроезофагеальний рефлюкс, епілепсія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.** Під час лікування не слід вживати алкогольні напої, велику кількість їжі та напоїв, що містять метилксантин (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола), споріднені з теофіліном препарати (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), оскільки ці речовини можуть посилити стимулюючу дію теофіліну на центральну нервову систему. Дія теофіліну може посилитися при одночасному застосуванні алопуринолу, ацикловіру, карбімазолу, зафірлукасту, циметидину, нізатидину, дисульфіраму, фенілбутазону, флувоксаміну, флуконазолу, фторхінолонів, фуросеміду, іміпенему, ізопреналіну, інтерферону альфа, ізоніазиду, антагоністів кальцію (верапаміл, дилтіазем), лінкоміцину, макролідів, аміодарону, мікселітину, метотрексату, парацетамолу, пентоксифіліну, пероральних контрацептивів, пробенециду, пропафенону, пропранололу, ранітидину, такрину, тіабендазолу, тіклопідину, вілоксазину або вакцини проти грипу. **Особливості застосування.** Перед введенням розчин необхідно нагріти до температури тіла. З обережністю застосовувати при захворюваннях серцево-судинної системи, печінки,при вірусній інфекції, при тривалій гіпертермії, гіпертрофії передміхурової залози, тяжкій гіпоксії, цукровому діабеті, глаукомі, особам похилого віку (від 60 до 70 років). **Застосування в період вагітності або грудного вигодовування.** Препарат протипоказаний при вагітності. За необхідності застосування препарату слід припинити грудне вигодовування. **ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ПОВНИМ ТЕКСТОМ ІНСТРУКЦІЇ**

*ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень

Даний матеріал призначений тільки для медичних фахівців та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях).
ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує застосовувати ДЕРКАСТ® з цілями, що відрізняються від прописаних в інструкції. Перед призначенням ДЕРКАСТ®, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника із застосування препарату. РС №UA/15632/01/01

ЮРІЯ·ФАРМ
03141 м. Київ, вул. Амосова, 10
тел./факс: (044) 275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення

14 листопада відбулося засідання Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я (далі – Комітет), під час якого обговорювалися доволі дискусійні питання.

Внесення змін до Закону України «Про військовий обов'язок і військову службу»

Про внесення змін до Закону України «Про військовий обов'язок і військову службу» (щодо військової служби осіб, які отримали поранення, контузії, травми або каліцтво) (р. № 6492) поінформувала присутніх **народний депутат Тетяна Борисівна Ричкова**.

Передбачається додаткове надання гарантій та можливості проходити військову службу військовослужбовцям, які під час виконання обов'язків військової служби отримали поранення (контузію, травму або каліцтво) і у зв'язку з цим військово-лікарськими комісіями визнані непридатними за станом здоров'я до військової служби. Переліки посад (інструктор та ін.), які можуть бути заміщені військовослужбовцями, підлягатимуть затвердженню відповідними актами Міністерства оборони України, інших центральних органів виконавчої влади, що відповідно до закону здійснюють керівництво військовими формуваннями. Для продовження служби за визначеними посадами потрібно буде отримати дозвіл військово-лікарської комісії.

Створено підкомітет з контролю реалізації медичної реформи

«Відповідно до Конституції (ст. 85) народні депутати мають право не лише законодавчої ініціативи, а й «здійснення контролю за діяльністю Кабінету Міністрів України». З початком дії ще одного законодавчого акта, яким ми почали змінювати форми самоорганізації закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), зокрема закону щодо автономізації ЗОЗ № 2002-VIII, стало очевидно, що виконавча влада гальмує повноцінне впровадження прогресивних норм закону. Саме з метою забезпечення існування комунікативного майданчика, де могли б зустрічатися законодавці, урядовці, лікарі, профільні експерти, практичні спеціалісти та керівники дотичних галузей, мною запропоновано створити підкомітет з контролю реалізації медичної реформи», – пояснила автор ініціативи **Ірина Володимирівна Сисоєнко, заступник голови Комітету**.

До цього часу Кабінет Міністрів України (КМУ) не затвердив низку важливих підзаконних актів для повноцінного впровадження в дію положень закону № 2002-VIII. Так, не розроблено положення про порядок проведення конкурсу на заміщення посади керівниками державних, комунальних ЗОЗ; про порядок укладання контракту, а також типової його форми; порядок створення, права, обов'язки спостережної ради ЗОЗ.

«Поки що навіть не представлений варіант методики розрахунку вартості медичних, переліку платних послуг з медичного обслуговування та вимог до надавача послуг з медичного обслуговування населення, з яким мають укладатися договори про медичне обслуговування населення, порядок їх укладання та типова форма договору. Ми надали можливість КМУ розробити якісну документацію, відстрочивши виконання рішення до 31 грудня цього року», – зазначила пані Ірина.

Оскільки прийнятий парламентом Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» № 6327, підписання якого відбудеться найближчим часом, передбачає розробку й затвердження близько десяти надзвичайно важливих підзаконних актів, з метою контролю виконавчої гілки влади прийнято рішення створити відповідний підкомітет. Це поширена європейська практика, що, як сподіваються народні депутати, прискорить впровадження й просування медичної реформи і стане «запобіжником» щодо її блокування.

«Безперечно, контроль за діями виконавчої влади потрібен. Це дозволить уже на початковому етапі виявляти можливі схеми, галузеву змову чи намагання окремих політичних сил зірвати старт медичної реформи. Проте завдяки її реалізації переваги відчують усі: громадяни України отримають якісні медичні послуги, а лікарі усвідомлюватимуть межі своєї відповідальності. Стане зрозуміло, за що саме слід сплачувати ЗОЗ із державного та місцевих бюджетів», – резюмувала І.В. Сисоєнко.

Під час засідання також було створено підкомітети з питань медичного страхування; фармації та фармацевтичної галузі; військової медицини, захисту військовослужбовців та членів їхніх сімей.

Відпрацювання випускників медичних університетів: бути чи не бути?

6 жовтня 2016 р. Верховна Рада прийняла Закон України № 1662, відповідно до якого випускники вищих медичних навчальних закладів вільні у виборі місця роботи, а Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) більше не здійснює їх державний розподіл у ЗОЗ. Він вступив у дію з 1 січня 2017 р.

«31 травня КМУ скасував постанову № 992, яка передбачала обов'язок молодого лікаря після закінчення інтернатури відпрацювати 3 роки за направленням. Однак МОЗ досі не узгодило свої підзаконні акти з нормами Закону, Конституції України та Конвенції про захист прав людини, тому питання залишається не врегульованим, – зазначив **Костянтин Володимирович Яриніч, член Комітету**. – Я неодноразово звертався до МОЗ, Міністерства освіти та науки, Міністерства юстиції, проте вони надають абсолютно різне тлумачення цього закону. Ані випускники, ані судді не розуміють, як його трактувати, тому виносять рішення на власний розсуд. Єдиної схеми працевлаштування молодих лікарів наразі немає».

Позиція МОЗ, озвучена на засіданні **Романом Романовичем Іликом, заступником міністра охорони здоров'я**, полягає в тому, що норма про 3-річне відпрацювання не поширюється тільки на випускників 2017 року; лікарі, що завершили/продовжують навчання в інтернатурі, та випускники, які навчалися за цільовим замовленням, повинні відпрацьовувати, оскільки Закон не має зворотної дії в часі. «Випускникам вищих медичних і педагогічних навчальних закладів, які уклали угоду про відпрацювання не менше 3 років у сільській місцевості або селищі міського типу, держава відповідно до законодавства забезпечує безоплатне користування житлом з опаленням і освітленням у межах встановлених норм. Усі випускники, починаючи з 2017 р., є вільними у виборі місця роботи, крім випадків, передбачених цим законом. Згідно з Указом Президента від 23.01.1996 № 7796, випускники, що навчалися за державним замовленням і уклали угоду з адміністрацією вузу про зобов'язання відпрацювати в державному секторі народного господарства щонайменше 3 роки, повинні виконати зобов'язання або відшкодувати до державного бюджету повну вартість навчання. МОЗ двічі зверталося до Міністерства освіти та науки за роз'ясненнями щодо відпрацювання випускниками, які навчалися за державним замовленням, проте відповіді так і не отримало», – повідомив Р.Р. Ілик.

За словами представника Міністерства освіти і науки, випускники, що навчалися за цільовими направленнями та вступали до вузів за спеціальними умовами (за окремим конкурсом), однозначно зобов'язані відпрацювати відповідно до укладених угод. У той же час визнано, що обов'язковість відпрацювання після закінчення інтернатури порушує права випускників щодо вільного вибору місця роботи.

За результатами обговорення стану виконання Закону України «Про внесення змін до Закону України «Про вищу освіту» щодо працевлаштування випускників» у частині скасування вимоги обов'язкового відпрацювання протягом 3 років за направленням випускників вищих медичних навчальних закладів, які здобули освіту за кошти державного або місцевого бюджетів, народні депутати прийняли рішення звернутися до Прем'єр-міністра України В.Б. Гройсмана з проханням дати доручення невідкладно створити міжвідомчу групу із залученням членів профільного Комітету та представників кожного з трьох міністерств для узгодження єдиної позиції, виходячи з чинного законодавства України та судової практики.

Чи доцільні обмеження щодо проведення штучного переривання вагітності?

Законодавством 4 зі 193 країн світу аборти заборонені, у 119 державах переривання вагітності допускається тільки при загрозі життю або здоров'ю жінки, 70 (у т. ч. й Україна) – надають їй право самостійно вирішувати, чи готова вона стати матір'ю. Ст. 50 Основ законодавства України про охорону здоров'я дозволяє проводити операцію штучного переривання вагітності за бажанням жінки в термін не більше 12 тижнів.

Ініціатива стосовно внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо обмежень по проведенню операцій штучного переривання вагітності (абортів) (р. № 6239), яка передбачає можливість переривання вагітності з 1-го до 22-го тижня тільки за наявності певних обставин (якщо вагітність несе пряму загрозу життю вагітної жінки; є медичні показання щодо патології плода, несумісної з життям дитини після народження; зачаття дитини в результаті зґвалтування), що мають засвідчуватися експертною комісією, та за згодою батька, не отримала підтримки народних депутатів.

Члени Комітету, окрім О.С. Мусія та О.А. Корчинської, категорично не погодилися із запропонованим законопроектом і навели переконливі аргументи медичного та законодавчого характеру. Зокрема, за словами К.В. Яриніча, у країнах, де жінки мають легальний доступ до безпечного здійснення абортів, рівень смертності не перевищує 1 випадок на 100 тис. втручань, при цьому за наявності обмежень відповідний показник становить 4 випадки на 1 тис. осіб.

Вакцинація від грипу: надійний захист чи додаткова загроза?

За даними МОЗ (на 14.11.2017), з початку сезону щеплення проти грипу зробили 46 060 українців, у тому числі посадовці, керівники багатьох міністерств. Вакцини можна придбати в аптеці або ж отримати безкоштовно, якщо вони були закуплені органами місцевої влади.

На думку **Олега Степановича Мусія, члена Комітету**, активна піар-кампанія вакцинації проти грипу, ініційована Уляною Супрун, замовчує важливі нюанси. «За наявною в мене інформацією в. о. міністра охорони здоров'я лобіює і дала дозвіл на ввезення вакцини Ваксігрип індійського виробництва під виглядом вакцини Санофі Пастер за відсутності необхідних сертифікатів та після порушення температурного режиму. Завод, на якому виготовляється вакцина, не має сертифіката GMP і не адаптований до європейських норм. За даними митних органів, порушено «холодовий ланцюг» зберігання вакцини (28 °С замість рекомендованих інструкцією 5 °С). Представники МОЗ тиснуть на Державний експертний центр і вимагають надати дозвіл на її використання, – висунув звинувачення О.С. Мусій. – Я наполягаю звернутися до МОЗ з проханням підтвердити або спростувати цю інформацію, а також до правоохоронних органів з метою ініціювання перевірки. Наразі ввезена вакцина знаходиться на ДП «Укрвакцина».

«На сьогодні 2 із запропонованих до розгляду вакцини пройшли повний контроль, отримали позитивні висновки і надійшли в продаж. Ми перевіримо озвучену інформацію щодо порушення вимог «холодового ланцюга» при транспортуванні вакцини Ваксігрип», – пообіцяв Р.Р. Ілик.

(Нагадаємо, що раніше Санофі повідомляла виробника та Державну службу України з питань лікарських засобів та контролю за наркотиками про короткочасне та незначне відхилення температури, яке сталося з 10 із 41 палети під час транспортування, і надала офіційний висновок від виробника, що таке короткочасне та незначне відхилення температури жодним чином не впливає на безпеку, якість та ефективність вакцини. – **Прим. авт.**).

У рамках дискусії, присвяченої вакцинації, О.М. Кириченко додав, що при використанні закупленої МОЗ цільноклітинної вакцини АКДП відзначається висока частота ускладнень, і закликав змінити номенклатуру на користь ацелюлярної вакцини АКДП, яка, хоча й має вищу вартість, є безпечнішою.

Законодавчі ініціативи

Члени Комітету підтримали законопроекти:

- про внесення змін до Бюджетного кодексу України щодо освітньої та медичної субвенцій (р. № 6108);
- про внесення змін до Бюджетного кодексу України щодо медичної субвенції (р. № 6317);
- про внесення змін до статті 21 Закону України «Про Національну гвардію України» (щодо права на реабілітацію) (р. № 6457), яким гарантується безоплатне медичне забезпечення та реабілітація в лікувально-профілактичних закладах Національної гвардії України та Міністерства внутрішніх справ України;
- про внесення зміни до статті 26 Закону України «Про військовий обов'язок і військову службу» щодо посилення соціального захисту резервістів, які брали безпосередню участь в антитерористичній операції або забезпеченні її проведення (р. № 6562).

Одним рядком

Комітетом прийнято рішення звернутися до МОЗ з пропозицією переглянути персональний склад наглядової ради Національного інституту раку.

Підготувала ***Ольга Радучич***

О.С. Толох, Н.Д. Рудницька, У.Б. Чуловська, Х.І. Вольницька, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр»

Бісептол® у практиці пульмонолога: втрачені й здобуті позиції

О.С. Толох

Тривалий час Бісептол® в Україні залишається найвідомішим представником сульфаніламідів серед препаратів ко-тримоксазолу, який є комбінацією триметоприму/сульфаметоксазолу.

Історична довідка

Сульфаніламіди були першими лікарськими засобами, завдяки яким стали можливими успішна профілактика й лікування бактеріальних інфекцій. Унаслідок застосування цих препаратів (вони ввійшли в медичну практику в 1930-ті роки) вдалося істотно знизити смертність від запалення легень, зараження крові та багатьох інших бактеріальних інфекцій.

Відкриття сульфаніламідів, яке сталося випадково, пов'язане з розвитком текстильної промисловості. У процесі пошуку барвників для тканин французький хімік Гельмо синтезував n-амінобензол-сульфамід (білий стрептоцид), який невдовзі почали використовувати як основу для розробки різних азобарвників. Ніхто тоді навіть не здогадувався про безмежні можливості цієї сполуки для застосування в медицині.

Власне сульфаніламідні препарати виявили вчені хімічної лабораторії німецького концерну «І.Г. Фарбеніндустрі» під час дослідження азобарвників – синтетичних барвників, у структуру яких входить сульфаніламід. У 1909 році було отримано фарбу *хризоїдин*, яка за показниками міцності переважала усі інші. У 1913 році виявили, що хризоїдин справляє бактерицидну дію, тож після низки досліджень його було запропоновано використовувати як лікарський засіб під назвою *пірідіум*.

У 1932 році хіміки «І.Г. Фарбеніндустрі» отримали пронтозил (червоний стрептоцид), і цього ж року було запатентовано кілька азобарвників, у тому числі пронтозил. У 1934 році вчений-фармаколог Герхард Домагк – керівник дослідного відділу німецького концерну у ході експериментів вивчав хіміотерапевтичну дію 4-сульфамідо-2',4'-діаміноазобензолу на лабораторних мишей і несподівано відкрив нечувану на той час лікувальну дію препарату. Ефект був вражаючим: усі миші, які попередньо отримали по 10 смертельних доз культури гемолітичного стрептококу, після введення пронтозилу залишилися живими, а всі контрольні миші загинули. Були необхідні нові клінічні дослідження препарату. Саме тоді у доньки вченого виявили стрептококову інфекцію, стійку до інших видів лікування. Г. Домагк вирішив ввести їй великі дози пронтозилу, і, на щастя, дівчинка одужала.

Антибактеріальні властивості цього засобу жодним чином не пов'язані з його фарбувальною здатністю. В організмі людини молекула пронтозилу розщеплюється, утворюючи сульфаніламідну сполуку, і саме сульфаніламід має антибактеріальну активність. Отже, пронтозил став першим сульфаніламідним препаратом. У ході подальших досліджень науковець відкрив виражений терапевтичний ефект пронтозилу при лікуванні цереброспінального менінгіту, пневмонії та гонореї. Г. Домагк був удостоєний Нобелівської премії (1939). Проте ще у 1936 році, після нагородження Нобелівською премією миру Карла фон Осецького (1889-1938) – антифашиста, пацифіста й публіциста, Адольф Гітлер заборонив німцям отримувати цю нагороду. Г. Домагк був арештований. Його примусили відмовитися від премії. Із 1939 по 1945 рік він був в'язнем фашистського концтабору. В 1947 році вчений отримав у Стокгольмі диплом і золоту медаль, а грошової винагороди, яка йому належала, Г. Домагку не дали, оскільки на той час, за правилами, кошти були повернуті до резервного фонду Нобелівського комітету.

Тим часом сульфаніламідні препарати почали інтенсивно впроваджувати в хірургічну та стоматологічну практику. У 1934 році були отримані сульфідин, стрептоцид тощо, у 1936 році Ернст Фурно (1872-1949) винайшов сульфаніламід, у 1938-му У. Ейвіне і Г. Філіпс (і незалежно від них – Л. Уїтбі) синтезували сульфапіридин (антипневмококовий). 1939 року кілька вчених отримали сульфатіазол (антименінгітний). Відтак сульфаніламідним препаратам була відкрита дорога в життя.

З цього моменту розпочинається новий етап у розвитку хіміотерапії. Відомості про лікувальну дію схожих фарбників стали поштовхом для проведення низки досліджень у цьому напрямі. Крім того, широкому розмаху досліджень у цій галузі сприяло і те, що в 1930-х роках спалахнула пандемія крупозного запалення легень, особливо сильною вона виявилась у країнах Азії (Індії, Індонезії тощо). Висока активність сульфаніламідних препаратів у лікуванні захворювань, за яких спостерігалася велика смертність (крупозне запалення легень, менінгіт, газова гангрена, бешиха), зумовила інтерес до розробки нових сульфаніламідних сполук в усіх країнах світу. У 1935-1946 роках було отримано понад 5 тис. похідних сульфаніламіду. Деякі з них мали більш потужну антибактеріальну дію, ніж сульфаніламід, проте призводили до розвитку побічних реакцій (висипки і підвищення температури), а також мали нефротоксичні властивості. Кращі результати були досягнуті в тих випадках, коли один з атомів водню у групі SO_2NH_2 заміняли іншою групою.

Бактерицидна дія цих речовин пояснюється розміром і формою молекули сульфаніламіду, яка не дає змоги бактеріям синтезувати необхідну їм живильну речовину – фолієву кислоту (ФК). Фолієва кислота (один із вітамінів групи В) необхідна і для росту клітин людського організму. Вона міститься в таких харчових продуктах, як листкові овочі (назва походить від *foliage* – листя), цвітна капуста, пшениця, дріжджі, воловина, печінка. В організмі людини ФК не синтезується, тож ми маємо отримувати її з їжею. І навпаки, деякі бактерії не потребують джерела ФК, оскільки здатні синтезувати її самостійно.

Молекула ФК доволі велика і складна (рис. 1). Розглянемо частину структури в рамці. У бактеріях, які синтезують ФК, ця частина молекули утворюється з n-амінобензойної кислоти. Отже, для цих бактерій n-амінобензойна кислота є важливим компонентом живлення.

Цікаво, що форма та розмір молекул n-амінобензойної кислоти й сульфаніламіду дуже схожі. Саме завдяки цій схожості сульфаніламід проявляє антимікробні властивості. Відстань між атомами водню NH_2-груп і киснем, зв'язаним подвійним сполученням, у цих молекулах відрізняється не більш ніж на 3% (на рис. 2 ці фрагменти позначено дужками). Ширина молекул теж практично однакова.

Бактеріальні ферменти, які беруть участь у синтезі ФК, очевидно, не можуть відрізнити молекулу n-амінобензойної кислоти від схожої молекули сульфаніламіду. В результаті бактерії марно намагаються використати сульфаніламід замість n-амінобензойної кислоти і, як наслідок, гинуть через нестачу ФК. Водночас людина не страждає від нестачі ФК при прийомі сульфаніламіду, тому що отримує її з їжею.

Теоретично сульфаніламідні препарати не є антибіотиками (АБ). Згідно з визначенням АБ – це речовини мікробного походження, які виявляють протимікробну активність навіть у дуже низьких концентраціях. Сульфаніламід не синтезується в живих клітинах. Це синтетична сполука, яку більш правильно назвати антиметаболітом, що пригнічує ріст мікробів. Проте нині АБ називають всі засоби (як природні, так і створені шляхом синтезу), які знищують бактерії. Незважаючи на те що сульфаніламіди не вважаються першими штучними АБ (ним став отриманий П. Ерліхом сальварсан), це перша група речовин, яка дістала широке застосування. Утім, в останні роки використання сульфаніламідних препаратів скорочується через низку причин, серед яких – побічні дії, розвиток стійкості бактерій до сульфаніламідів і поява нових, більш потужних препаратів.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, Бісептол®) – один із найвідоміших антибактеріальних препаратів, який упродовж багатьох років успішно використовували для лікування легких і середньотяжких позалікарняних інфекцій дихальних, сечовивідних шляхів і кишкових інфекцій. Крім того, його нерідко застосовували і при нозокоміальних інфекціях. Ко-тримоксазол нині є контроверсійним препаратом. З одного боку, він втратив частину своїх позицій через розвиток стійкості найпоширеніших бактеріальних збудників респіраторних інфекцій і деякі побічні реакції, а з іншого – впевнено посів провідне місце і продовжує збирати докази щодо своєї ефективності у лікуванні та профілактиці пневмоцистної пневмонії в осіб з імунодефіцитними порушеннями, інфекційних ускладнень при ідіопатичному фіброзі легень, гранулематозі із поліангіїтом (гранулематозі Вегенера). Отже, доцільно обговорити сучасні погляди на застосування цього препарату.

Раціональність комбінації

Триметоприм, як і сульфаніламіди, належить до групи антифолієвих препаратів, які у терапевтичній концентрації гальмують синтез ФК у клітинах прокаріотів, не порушуючи його в організмі людини. Це пов'язано з тим, що бактеріальна дигідрофолатредуктаза (ДГФР) в 50-10 тис. разів чутливіша до триметоприму, ніж ДГФР тварин і людини. «Серцем» ко-тримоксазолу є триметоприм. Сульфаметоксазол у комбінації з триметропримом був обраний через близькість фармакокінетичних параметрів та схожий механізм дії. Співвідношення однієї частини триметоприму до п'яти частин сульфаметоксазолу у сироватці становить 1:20 відповідно. Саме в цьому випадку in vitro відзначено максимальний синергізм двох препаратів щодо патогенних бактерій. Проте цей фундаментальний принцип «конструювання» ко-тримоксазолу й донині залишається суперечливим. По-перше, більшість клінічних ситуацій, коли призначають ко-тримоксазол, не супроводжуються бактеріємією, тому важливішого значення набуває їхнє співвідношення у тканинах та біологічних рідинах, а не лише у крові. Через різну ліпофільність об'єм розподілу триметоприму (близько 100 л) у понад 12 разів переважає об'єм розподілу сульфаметоксазолу (близько 8 л), тому співвідношення концентрацій препаратів у тканинах істотно відрізняється від співвідношення у сироватці. У сечі, наприклад, це співвідношення може досягати 1:1; при цьому будь-який синергізм відсутній. По-друге, синергізм може мати реальне значення для мікроорганізмів, які більш чутливі до сульфаніламідів, аніж до триметоприму. Останній, можливо, сповільнює розвиток резистентності до сульфаніламідів.

Бактеріологія

Триметоприм має виражену бактерицидну активність стосовно багатьох грампозитивних коків і грамнегативних паличок. Сульфаметоксазол більш активний, аніж триметоприм, лише проти *N. gonorrhoeae*, *Brucella spp.*, *N. asteroides*, *C. trachomatis*. Ко-тримоксазол виявляє широкий спектр активності щодо багатьох грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів (табл. 1). Активність ко-тримоксазолу варіабельна стосовно госпітальних штамів грамнегативних бактерій, таких як *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Morganella spp.* тощо.

У 1994 році W. Brumfitt і J. Hamilton-Miller розподілили мікрофлору на 4 категорії (табл. 2) залежно від чутливості до триметоприму та сульфаніламідів. До I категорії увійшли бактерії, для яких in vitro показаний синергізм між триметопримом і сульфаметоксазолом, проте клінічно не підтверджений. До II категорії включили мікроорганізми, більш чутливі до сульфаніламідів, аніж до триметоприму. До III категорії зарахували бактерії, резистентні до обох компонентів та їх комбінації. До IV категорії – мікроорганізми, чутливі до триметоприму, проте резистентні до сульфаніламідів: ентерококи, сульфаніламідрезистентні штами кишкових паличок. Для бактерій останньої категорії немає жодних мікробіологічних доказів для доповнення триметоприму сульфаніламідами. У таблиці 2 подано розподіл мікрофлори залежно від чутливості до триметоприму та сульфаніламідів.

P. Huovinen і співавт. у 1995 році зазначили: «Триметоприм у вигляді монотерапії або в комбінації із сульфаметоксазолом є доволі ефективним і недорогим препаратом. Упродовж останніх років спостерігається драматичне зростання резистентності до триметоприму на тлі резистентності до сульфаметоксазолу. Механізми розвитку резистентності та її поширеність серед патогенних бактерій демонструють суттєву еволюційну адаптацію до триметоприму і сульфаметоксазолу».

Сульфаніламіди, які є структурними аналогами параамінобензойної кислоти, діють як конкурентні інгібітори дигідроптероатсинтетази, необхідної для біосинтезу фолатів. У результаті порушується утворення дигідроптероєвої кислоти – проміжного продукту синтезу ФК, яка є субстратом для синтезу нуклеїнових кислот бактерій. Найчастішим механізмом резистентності до сульфаніламідів у клінічних штамів грамнегативних бактерій є плазмідна резистентність, зумовлена наявністю альтернативних сульфаніламідрезистентних варіантів дигідроптероатсинтетази. Хромосомні мутації гена dhps, що кодує дигідроптероатсинтетазу, описані у *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *B. subtilis*, призводять до формування резистентності до сульфаніламідів.

Триметоприм є конкурентним інгібітором ДГФР і порушує один з етапів синтезу нуклеїнових кислот – утворення тетрагідрофолієвої кислоти з дигідрофолієвої. Відомі три

Продовження на стор. 50.

Таблиця 1. **Спектр активності ко-тримоксазолу**

Чутливі	Помірно чутливі	Резистентні
S. aureus *S. pneumoniae* *N. asteroides* *H. influenzae** *M. catarrhalis* *N. meningitidis* *L. monocytogenes* *E. coli* *P. mirabilis* *Salmonella spp.* *Shigella spp.* *Yersinia spp.* *Vibrio cholerae* *Aeromonas hydrophilia* *C. trachomatis* *P. carinii*	*S. pyogenes* *H. ducreyi* *M. marinum* *N. gonorrhoeae* *Brucella spp.* *P. vulgaris* *S. marcescens* *K. pneumoniae* *Enterobacter spp.* *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei* *Y. enterocolitica*	*Enterococcus spp.* *P. aeruginosa* *Campylobacter spp.* *Helicobacter spp.* *Treponema pallidum* Анаероби (спороутворюючі та неспороутворюючі)

Примітка.*Включаючи штами, які продукують β-лактамази.

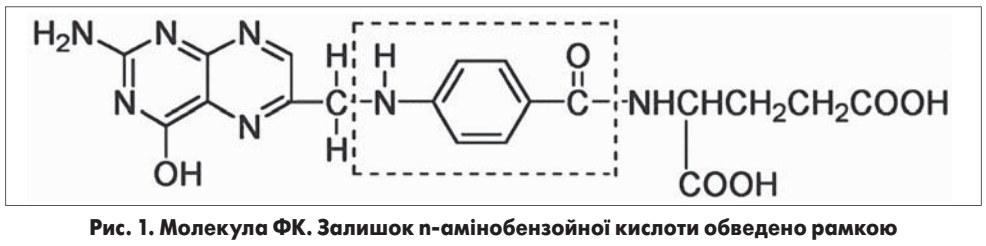


Рис. 1. Молекула ФК. Залишок n-амінобензойної кислоти обведено рамкою

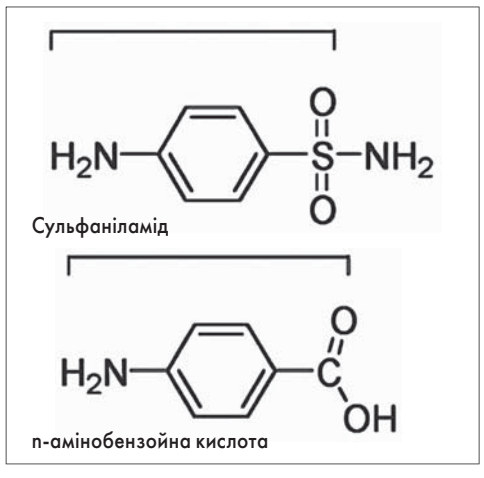


Рис. 2. Молекули сульфаніламіду та n-амінобензойної кислоти

О.С. Толох, Н.Д. Рудницька, У.Б. Чуловська, Х.І. Вольницька, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр»

Бісептол® у практиці пульмонолога: втрачені й здобуті позиції

Продовження. Початок на стор. 49.

хромосомнодетермінованих механізми резистентності до триметоприму: 1) втрата потреби в тіміні; 2) гіперпродукція ДГФР; 3) порушення проникності клітинної стінки. Четвертим механізмом є плазмідна стійкість унаслідок утворення триметопримрезистентних варіантів ДГФР, що зумовлює високий рівень резистентності до триметоприму.

Небажані реакції ко-тримоксазолу

Частота і спектр легких реакцій загалом не відрізняються від тих, які розвиваються при застосуванні інших антибактеріальних препаратів. Найчастіше (в 1-4% випадків) трапляється висипка, яка в деяких випадках може бути початковим проявом синдрому Стівенса-Джонсона. Під час діагностики деякі труднощі викликає лихоманка, спричинена прийомом ко-тримоксазолу, що іноді супроводжується висипкою. У цих випадках необхідно проводити диференційну діагностику із синдромом Стівенса-Джонсона, скарлатиною, вірусними інфекціями, синдромом Кавасакі.

Найчастіше шкірні реакції спостерігаються у пацієнтів зі СНІДом при лікуванні пневмоцистної пневмонії, особливо після 10-го дня терапії. Вираженість нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії, панцитопенії може бути різною. Факторами ризику є похилий вік, тривалі курси лікування, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У літературі описані численні випадки розвитку гіперкаліємії у разі парентерального введення ко-тримоксазолу у високих дозах. Асептичний менінгіт найчастіше розвивається при такому ж способі застосування, а також у хворих із дифузними захворюваннями сполучної тканини (в літературі описані кома, депресія, ураження внутрішніх органів).

Взаємодії відзначені з непрямими антикоагулянтами, фенітоїном, дигоксином, оральними протидіабетичними препаратами похідними сульфанілсечовини, трициклічними антидепресантами та іншими препаратами. Ко-тримоксазол потенціює пригнічення кістково-мозкового кровоутворення, викликаного імунодепресантами й цитостатиками.

Ко-тримоксазол у практиці пульмонолога

Ко-тримоксазол від часу його розробки широко використовують для лікування інфекцій дихальних шляхів, тому великого значення набуває проблема формування резистентності основних бактеріальних збудників цих інфекцій. Пеніцилінрезистентні пневмококи стійкі до ко-тримоксазолу в 75% випадків, а цефотаксимрезистентні штами – у 95%. Проміжний рівень резистентності до ко-тримоксазолу (МПК 1-2 мкг/мл) встановлено у 18% пневмококів, високий (МПК ≥4 мкг/мл) – у 7%. Хоча полірезистентні штами *S. pneumoniae* зазвичай резистентні до ко-тримоксазолу, пеніцилінчутливі штами у більшості випадків чутливі до цієї комбінації. Резистентність до ко-тримоксазолу відзначена як у *S. aureus* (особливо госпітальних штамів), так і в коагулазонегативних стафілококів. У міжнародній колекції штамів 28% метицилінрезистентних *S. aureus* (MRSA) резистентні до триметоприму і 35% – до сульфаметоксазолу.

S. pneumoniae має різноманітні механізми формування резистентності до АБ практично всіх груп. Нічого не відомо про стійкість лише стосовно глікопептидів і деяких нових сполук.

У таблиці 3 наведені дані щодо динаміки поширення стійкості серед пневмококів у європейських країнах, отримані в ході дослідження Alexander Project.

На підставі отриманих результатів зроблено висновок про наявність чіткої тенденції зростання стійкості пневмококів до всіх АБ, у тому числі до ко-тримоксазолу. При цьому між окремими географічними регіонами спостерігаються істотні відмінності стосовно частоти поширення стійкості до всіх АБ. Найбільшу частоту резистентності до всіх АБ встановлено в Іспанії, Франції та Словаччині, найменшу – в Чехії, Німеччині, Нідерландах, Швейцарії та Австрії.

Яку ж ситуацію маємо в Україні? На жаль, донедавна не було переконливих доказів стосовно чутливості й резистентності найпоширеніших збудників респіраторних інфекцій до основних антибактеріальних засобів. В умовах відсутності в Україні регулярного мікробіологічного моніторингу вітчизняні науковці були змушені використовувати дані, отримані в сусідніх країнах, зокрема в Росії і країнах Східної Європи, що створювало певну похибку й не відповідало сучасним вимогам до антибіотикотерапії. Для отримання власних достовірних даних стосовно структури й частоти антибіотикорезистентності *S. pneumoniae* і *H. influenzae*, виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів, у 2010-2012 роках в Україні у межах міжнародного дослідження SOAR (Survey Of Antibiotic Resistance) було проведено багатоцентрове клініко-мікробіологічне скринінгове дослідження. Для визначення характеристики штаму як «чутливого», «помірно резистентного» або «резистентного» використовували міжнародні критерії інтерпретації чутливості мікроорганізмів у лабораторних умовах, а саме – стандарти CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Результати визначення чутливості штамів *S. pneumoniae* до АБ подано в таблиці 4.

Отже, сьогодні ко-тримоксазол не можна розглядати як препарат вибору для лікування пневмококових інфекцій не лише через високу частоту поширення стійкості, а й через наявність відносно високої частоти небажаних реакцій.

Щодо іншого збудника респіраторних інфекцій *H. influenzae*, то, за даними багатоцентрових європейських досліджень, було встановлено, що рівень резистентності *H. influenzae* до ко-тримоксазолу найвищий в Іспанії (41%) та Італії (12%), тоді як в інших країнах не перевищує 8%.

Узагальнені результати вивчення поширеності в Європі стійкості *H. influenzae* до АБ подано в таблиці 5.

Згідно з даними Alexander Project ко-тримоксазол як препарат першої лінії для лікування інфекцій дихальних шляхів, спричинених *H. Influenzae*, сьогодні не розглядається. У ході дослідження SOAR в Україні було виділено 67 штамів *H. influenzae*. Результати визначення чутливості *H. influenzae* до АБ також не свідчать на користь ко-тримоксазолу (табл. 6).

Рівень резистентності *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, яка є третім за частотою збудником інфекцій дихальних шляхів, є нижчим, аніж у *H. influenzae і S. pneumoniae.*

В основному документі щодо ведення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) в Україні (наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555) зазначено, що бактеріальна інфекція є однією з провідних причин загострення ХОЗЛ. Лікування пацієнтів із цим захворюванням за допомогою АБ доцільно, якщо доведено наявність бактеріальної інфекції. Через те що визначення культури мокротиння і резистентності не завжди можливе, встановлення резистентності не рекомендоване як критерій вибору АБ під час надання амбулаторної допомоги. Для амбулаторного лікування загострення ХОЗЛ наявність симптомів є достатнім чинником, тож аналіз мокротиння не рекомендований. Основними бактеріями, що спричиняють загострення ХОЗЛ, є *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Pseudomonas spp. і Enterobacter spp.* Запропоновано вибір АБ залежно від рівня ускладнень у пацієнта (табл. 7).

Отже, ко-тримоксазол загалом втратив свої позиції як препарат першої лінії лікування типових інфекцій дихальних шляхів, за виключенням обмеженого короткочасного застосування при інфекційному загостренні ХОЗЛ у пацієнтів без підвищеного ризику ускладнень. Із мікробіологічної та клінічної точок зору за переважної більшості поширених інфекцій, які традиційно були показанням до застосування ко-тримоксазолу, перевагу слід віддавати монотерапії триметопримом або АБ інших груп.

Здобуті позиції

Пневмоцистна пневмонія

Упродовж останнього десятиліття у клінічній практиці пульмонологів значно зросла частота виявлення імуноскомпрометованих пацієнтів та осіб із вторинними імунодефіцитами. Проблемі пневмоній у таких хворих у клінічній медицині відводиться особливе значення, а її актуальність пояснюється не лише відчутним зростанням захворюваності, а й тяжкістю діагностики і терапії, високою летальністю. Пневмонія – одна з найпоширеніших інфекцій при всіх видах імунодефіцитних станів і часто є першим симптомом, який дає підстави запідозрити імунодефіцит. При цьому нерідко клінічна картина має типову характеристику, проте через відсутність у лікарів настороженості щодо ВІЛ-інфекції діагностика імунодефіцитних пневмоній утруднена. В імуноскомпрометованих осіб існує високий ризик розвитку не лише звичайних бронхолегеневих інфекцій, а й опортуністичних захворювань. В еру комбінованої антиретровірусної терапії одним із найвідоміших та значущих збудників опортуністичних пневмоній у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишаються пневмоцисти (*Pneumocystis jirovecii*).

Pneumocystis jiroveci (у минулому *P. carinii*) на основі ДНК-аналізу вважають примітивними грибами, що мають також властивості найпростіших (протозойних), зокрема є чутливими до протипротозойних препаратів. *Pneumocystis jiroveci* поширені у ссавців; у людини інфекція протікає безсимптомно, а понад 80% дітей інфікуються у віці до двох років. Патогенним мікроорганізм стає зазвичай лише для осіб із дефіцитом клітинного імунітету (ВІЛ-інфекція, комбінована форма первинного імунодефіциту, стан медикаментозної імуносупресії, глибока недоношеність). Інкубаційний період становить 4-8 тиж.

Розвиток пневмоцистної пневмонії визначає не лише ступінь вираженості імунодефіциту, а і його характер. Наприклад, середня частота пневмоцистної пневмонії при ВІЛ-інфекції наразі становить понад 50%, а за інших імунодефіцитних станів – не перевищує 1%. Ступінь порушення клітинного імунітету є критичним фактором для прогнозування функції легень та виживання при пневмоцистній пневмонії. Загальноприйнято, що ймовірність її розвитку зростає у разі зниженні кількості CD4+T-лімфоцитів <200 клітин в 1 мкл.

Діагностувати пневмоцистну пневмонію у хворих із ВІЛ-інфекцією неабияк складно через відсутність патогномонічних клінічних ознак, часте поєднання перебігу кількох опортуністичних захворювань одночасно при СНІДі, а також через труднощі лабораторного

Таблиця 2. **Розподіл мікрофлори залежно від чутливості до триметоприму та сульфаніламідів**

Чутливість до триметоприму	Чутливість до сульфаніламідів		
	Чутливі (МПК <100 мкг/мл)		Резистентні (МПК >100 мкг/мл)
	I категорія		**IV категорія**
Чутливі (МПК <2 мкг/мл)	*E. coli* *K. pneumoniae* *P. mirabilis*	*Salmonella spp.* *S. aureus* *S. pyogenes*	*Enterococcus spp.*
	II категорія		
Помірно чутливі (МПК 4-32 мкг/мл)	*Neisseria spp.* *M. catarralis* *Brucella spp.* *Nocardia spp.* *S. maltophilia*	*Bacteroides spp.* *Acinetobacter spp.* *B. pseudomallei* *B. cepacia*	
Резистентні (МПК >32 мкг/мл)	*P. aeruginosa, M. tuberculosis*		**III категорія**

Таблиця 3. **Динаміка поширення стійкості серед *S. pneumoniae* до основних АБ, %**

АБ	Категорія	1992 рік	1993 рік	1994 рік	1995 рік	1996 рік	
						у середньому	діапазон
Пеніцилін	S	76,1	75,4	67,9	65,1	79,4	63,8-100
	I	14,2	10,5	12,0	11,0	10,2	0-24,4
	R	9,7	14,1	20,0	23,9	10,4	0-32,1
Макроліди	R	9,9	15,9	22,8	22,9	23,4	2,7-40,6
Доксициклін	R	15,7	12,9	29,1	23,4	20,5	0-29,4
Хлорамфенікол	R	12,3	15,2	19,5	18,4	13,8	0-30,1
Ко-тримоксазол	R	27,4	30,7	42,5	39,7	34,0	8-56,6
Офлоксацин	R	6,4	2,7	7,0	4,3	3,6	1,3-5,5

Примітки. S – чутливий; I – проміжна чутливість; R – резистентний.

Таблиця 4. **Чутливість штамів *S. pneumoniae* до АБ (2013)**

АБ	Кількість чутливих штамів		Кількість резистентних штамів		Кількість помірно резистентних штамів	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пеніцилін	117	87,3	1	0,8	16	11,9
Амоксицилін/клавуланат	134	100	0	0	0	0
Цефуроксим	128	95,5	2	1,5	4	3,0
Цефтріаксон	134	100	0	0	0	0
Цефіксим	119	88,8	10	7,5	5	3,7
Азитроміцин	118	88,1	14	10,4	2	1,5
Кларитроміцин	118	88,1	16	11,9	0	0
Еритроміцин	118	88,1	16	11,9	0	0
Ципрофоксацин	120	89,5	0	0	14	10,5
Левофлоксацин	134	100	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	14	10,4	66	49,3	54	40,3

Таблиця 5. **Динаміка поширення стійкості серед *H. influenzae* до основних АБ, %**

АБ	Категорія	1992 рік	1993 рік	1994 рік	1995 рік	1996 рік	
						у середньому	діапазон
Продукція β-лактамаз	+	12,3	14,4	15,5	16,8	14,5	1,8-26,0
Хлорамфенікол	R	4,1	2,5	2,5	2,1	2,6	0,8-6,7
Ко-тримоксазол	R	13,5	8,6	20,5	18,9	13,3	5,7-34,5
Офлоксацин	R	0,1	0	0,1	0,3	0,3	–

Таблиця 6. **Результати визначення чутливості штамів *H. influenzae* до АБ (згідно з результатами CLSI-2013)**

АБ	Кількість чутливих штамів		Кількість резистентних штамів		Кількість помірно резистентних штамів	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ампіцилін	63	94	3	4,5	1	1,5
Амоксицилін/клавуланат	67	100	0	0	0	0
Цефуроксим	67	100	0	0	0	0
Цефтріаксон	67	100	0	0	0	0
Цефіксим	67	100	0	0	0	0
Азитроміцин	67	100	0	0	0	0
Кларитроміцин	67	100	0	0	0	0
Ципрофоксацин	67	100	0	0	0	0
Левофлоксацин	67	100	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	40	59,7	5	7,5	22	32,8

підтвердження. Виявлення трофозоїтів або цист *Pneumocystis jiroveci* в мокротинні (чутливість 60%), індукованому мокротинні, бронхоальвеолярних змивах (чутливість 95%) підтверджує пневмоцистну пневмонію. Потреба в проведенні біопсії легень (трансбронхіальної або хірургічної) виникає рідко.

Терапія: ко-тримоксазол (15 мг/кг/добу триметоприму і 75 мг/кг/добу сульфаметоксазолу) внутрішньовенно або перорально в 3 окремих дозах упродовж 3 тиж. У пацієнтів із PaO_2 <70 мм рт. ст. при диханні атмосферним киснем слід вирішити питання про призначення глюкокортикостероїдів (ГК) – преднізолон перорально 40 мг кожні 12 год протягом 5 днів, далі 40 мг/добу протягом 6 днів і 20 мг/добу упродовж наступних 10 днів.

Профілактика: після завершення лікування пацієнтам у стані імуносупресії та ВІЛ-інфікованим рекомендовано ко-тримоксазол у дозі 960 мг перорально 1 р/добу, щоденно або протягом 3 днів на тиждень.

GPA- гранулематоз з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера)

Некротичний гранулематозний васкуліт зазвичай уражає верхні й нижні дихальні шляхи і захоплює здебільшого малі та середні судини. Часто перебігає з некротичним гломерулонефритом, васкулітом судин ока, запаленням легеневих капілярів з альвеолярною кровотечею, а також гранулематозним і негранулематозним запаленням, що розвивається поза кровоносними судинами. Може мати обмежену форму, зокрема верхніх або нижніх дихальних шляхів або ока. У таких випадках можна не виявити симптомів системного васкуліту, але якщо підтверджуються клінічні й патологічні зміни, такі як у дихальних шляхах у хворих на гранулематоз із васкулітом (Вегенера), особливо якщо виявляються антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA), їх треба відносити до цієї категорії.

Типовий перебіг: часто розпочинається загальними симптомами (лихоманка невідомого генезу ≈50%) та симптомами з боку верхніх дихальних шляхів (70%), легень (45%) і нирок (<20%). Перебіг буває різним: від повільного, легкого (часто без ураження нирок) до швидкого прогресування із загрозливими для життя змінами в органах.

Діагностичні критерії

На основі типової гістопатологічної картини (біопсія ураженого органа, найкраще – верхніх дихальних шляхів або нирки) у пацієнта з характерними змінами в легенях і/або в осаді сечі та наявними антитілами c-ANCA (переважно PR3-ANCA).

Загальні принципи терапії:

1. У гострій фазі захворювання застосовують лікування, що сприяє ремісії, а після її досягнення призначають підтримувальну терапію.

2. Спосіб лікування залежить від форми (клінічної картини та інтенсивності) захворювання:

1) локальна – ураження верхніх або нижніх дихальних шляхів без загальних симптомів та симптомів з боку інших органів;

2) рання генералізована – будь-які інші клінічні прояви, без змін, які загрожували б життю пацієнта або розвитком органної недостатності;

3) генералізована – загрозлива ниркова недостатність (концентрація креатиніну <500 мкмоль/л (5,6 мг/дл)) або недостатність іншого органа/системи;

4) тяжка генералізована – ниркова недостатність (концентрація креатиніну >500 мкмоль/л) або недостатність іншого органа/системи, важливої для виживання;

5) резистентна до лікування – хвороба прогресує, незважаючи на лікування ГК і циклофосфамідом.

Лікування гострої фази (індукція ремісії):

1) циклофосфамід внутрішньовенно у пульсових дозах 15 мг/кг (макс. 1200 мг/добу), перші 3 «пульси» – кожні 2 тиж, наступних 3-6 «пульсів» – кожні 3 тиж (загалом 3-6 міс); альтернативно перорально 2 мг/кг/добу (макс. 200 мг/добу), але через нижчу токсичність і кумулятивну дозу перевагу віддають внутрішньовенному методу (загальна, кумулятивна доза циклофосфаміду протягом життя не має перевищити 25 г); у разі ниркової недостатності та у хворих похилого віку дозу слід зменшити на 25-50%. У більшості хворих необхідно застосувати профілактику інфекції *Pneumocystis jiroveci* (ко-тримоксазол);

2) ГК – преднізон 1 мг/кг/добу перорально або внутрішньовенно або інший ГК у рівнозначній дозі, зазвичай протягом 1 міс, надалі з поступовим зниженням дози; у тяжких випадках іноді застосовують протягом перших 2-3 днів метилпреднізолон внутрішньовенно у «пульсах» 500-1000 мг/добу;

3) ритуксимаб (у дозі 375 мг/м^2 поверхні тіла внутрішньовенно 1 р/тиж протягом 4 тиж або 2 рази з інтервалом 2 тиж) засвідчив таку ж ефективність, що і циклофосфамід, і має перевагу у разі підвищеного ризику інфекції у пацієнтів молодого віку, які планують мати дітей.

Підтримувальна терапія

Застосовують протягом ≥2 років (зазвичай до 5 років) після досягнення клінічної ремісії (особливо у пацієнтів, у яких зберігаються антитіла PR3-ANCA; зазвичай коротше, але не менше 2 років у пацієнтів, у яких не виявляються антитіла PR3-ANCA, у тому числі у хворих на мікроскопічний васкуліт):

1) азатіоприн (2 мг/кг/добу), метотрексат (2530 мг/тиж) або лефлуномід (20 мг/добу), за необхідності – мофетилу мікофенолат;

2) ритуксимаб 1 г кожні 4-6 міс;

3) ГК із поступовим зниженням дози (протягом 2-3 міс до ≥15 мг/добу, а надалі – до ≤10 мг/добу), якщо ремісія продовжується, включно до відміни препарату; у разі рецидиву симптомів дозу знову збільшують.

Отже, **гранулематоз Вегенера** – нетрадиційне показання до призначення ко-тримоксазолу. Вперше ефект препарату відзначив R. De Remee в 1975 році. У 1996 році противорецидивна дія препарату була доведена в контрольованому подвійному сліпому дослідженні. Ко-тримоксазол призначають для підтримки ремісії після терапії цитостатиками і тривало продовжують лікування (960 мг 2 р/добу). У 2009 році опубліковані результати ще одного дослідження під керівництвом K. Zycinska щодо ефективності ко-тримоксазолу у профілактиці загострень PR3-ANCA-асоційованого васкуліту із залученням легень.

Нокардіоз легеневий

Нокардіоз легеневий (A43.0) викликається спорідненими до аспергіл нокардіями (частіше *N. asteroides*), перебігає як інвазивний із тенденцією до дисемінації, частіше у дітей із хронічною гранулематозною хворобою. Характерна пустульозна висипка на шкірі. Для лікування рекомендують ко-тримоксазол курсами 2-12 міс.

Профілактика інфекції у хворих з нейтропенією

Призначення АБ із профілактичною метою може бути корисним лише у разі високого ризику швидкоплинної та потенційно життєзагрозливої інфекції. Проте ефективність антибактеріальної профілактики не можна перебільшити. До її недоліків належать підвищення токсичності лікування та ймовірність суперінфекції резистентними штамами бактерій та грибів (особливо при тривалих профілактичних курсах). Тому профілактику доцільно проводити лише у пацієнтів із найбільшим ризиком інфекції та в обмежений період часу.

До групи хворих, що можуть потребувати профілактичного призначення АБ, належать насамперед особи, у яких виявлені (табл. 8):

- глибока нейтропенія (<0,1x10^9/л);
- ураження шкіри та слизових оболонок (судинний катетер, виражений мукозит);
- при ендоскопічних дослідженнях (гастроскопія та бронхоскопія);
- перидонтальні та одонтогенні інфекційні процеси та пухлинна обструкція бронхів.

Також можуть ураховуватися індивідуальні обставини (рівень гігієнічних навичок пацієнта, перебування в період цитопенії в лікарні або вдома).

Ідіопатичний фіброз легень (ІФЛ)

ІФЛ – це специфічна форма хронічної прогресуючої інтерстиціальної фіброзуючої пневмонії нез'ясованої етіології, яка розвивається переважно у літніх осіб (старше 50 років), обмежена легенями і асоціюється з гістопатологічною і/або радіологічною картиною звичайної інтерстиціальної пневмонії. Середня тривалість життя хворого після встановлення діагнозу становить 2,5-3,5 року. Тривалий час науковці вивчають механізми розвитку цього фатального захворювання, досліджують різні схеми терапії, які допоможуть сповільнити прогресування фіброзу, подовжити тривалість життя і поліпшити його якість. Рутинне застосування ГК та азатіоприну при ІФЛ визнане нині неефективним і недоцільним, оскільки стара концепція альвеолярного запалення як основи розвитку подальшого фіброзного процесу не підтверджена у ході сучасних досліджень. У дослідженні PANTHER-IPF (Prednisone, Azathioprine and N-acetylcysteine: a Study That Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis) було встановлено, що режим «потрійної терапії» – преднізолон + азатіоприн + N-ацетилцистеїн, який був популярний у країнах Європи впродовж багатьох років, насправді призводить до підвищеного ризику летальних випадків, госпіталізацій і серйозних побічних ефектів у хворих на ІФЛ. Наразі з'ясовано, що ІФЛ пов'язаний із накопиченням профібротичних факторів, найвагомішим серед яких є трансформуючий фактор росту (TGF)-β. Медіатор TGF-β пов'язаний із багатьма патологічними процесами, що виникають при ІФЛ (епітеліально-мезенхімальний перехід, синтез колагену, проліферація фібробластів, диференціація фібробластів до міофібробластів тощо). Отже, в основі нової концепції патогенезу ІФЛ лежить епітеліально-фібробластний шлях. Поява цієї концепції сприяла розробленню нових хворобомодифікуючих протифібротичних препаратів. Два засоби – пірфенідон і нінтеданіб – продемонстрували свою антифібротичну активність. Наразі найбільше вивчений пірфенідон (Есбріет®), який був першим препаратом, затвердженим для лікування ІФЛ в Європі та Японії, має ліцензію на застосування в Європі, Північній Америці, Азії та Латинській Америці й нещодавно зареєстрований в Україні. На підставі результатів досліджень препарату встановлено: достовірне уповільнення прогресування захворювання, поліпшення показників функції легень, підвищення толерантності до фізичного навантаження, зниження ризику смерті.

Однією з причин прогресування ІФЛ, нерідко й смертельного наслідку, є приєднання респіраторних інфекцій. Ко-тримоксазол почали призначати при розвитку ІФЛ після дослідження Varney і співавт. Так, у 1996 році науковці помітили клінічне поліпшення у пацієнта, який перорально приймав ко-тримоксазол. Згодом 14 пацієнтів із кінцевою стадією ІФЛ також засвідчили позитивний клінічний ефект після прийому препарату. Для докладного вивчення цього факту було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване пілотне дослідження у пацієнтів із прогресуючим перебігом ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній. Науковці повідомили, що застосування ко-тримоксазолу сприяло поліпшенню переносимості фізичного навантаження, зменшенню задишки та інших симптомів. Незважаючи на те що механізму, за допомогою якого ко-тримоксазол зумовлював досягнення цих позитивних ефектів, з'ясовано не було, автори висловили припущення, що це може бути пов'язано зі зміненою експресією судинного ендотеліального фактора росту та антимікробною активністю ко-тримоксазолу. Хоч це дослідження і не було розроблене для збору мікробіологічної інформації, цілком можливо, що хронічне мікробне заселення дихальних шляхів у генетично схильних господарів може сприяти альвеолярному ушкодженню епітелію при ІФЛ. Shimizu і співавт. виявили високу поширеність колонізації *Pneumocystis jirovecii* (23,3%) серед пацієнтів з ІФЛ та колагенозами. Richter і співавт. встановили, що у 36% неімуносупресованих пацієнтів з ІФЛ без клінічних ознак інфекції респіраторного тракту росли патогенні бактерії з їхньої рідини бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ). Можливо, що ко-тримоксазол справляє й імуномодулюючий вплив, що не залежить від його антибактеріальної дії й приводить до зменшення частоти рецидивів і у хворих із гранулематозом із поліангіїтом (раніше гранулематоз Вегенера). У дослідженнях in vitro продемонстровано, що ко-тримоксазол спроможний знизити оксидативний стрес нейтрофільного походження і/або запобігти профібротичним Th2-опосередкованим відповідям.

Shulgina і співавт. представили результати TIPAC – рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження ефективності ко-тримоксазолу у пацієнтів з ІФЛ. Науковці встановили, що лікування ко-тримоксазолом жодним чином не впливає на функцію легень або дистанцію ходьби за 6-хвилинним тестом у хворих з ІФЛ, але зумовило значне зменшення смертності від усіх причин, пов'язаних зі зниженням частоти інфекцій дихальних шляхів, а також поліпшення загальної якості життя хворих.

На відміну від дослідження Varney в TIPAC не було показано переваг ко-тримоксазолу щодо впливу на традиційні маркери ефективності, які використовують у клінічних випробуваннях при ІФЛ, а саме – зміна форсованої життєвої ємності легень, оцінка задишки за шкалою Medical Research Council та різницею у 6-хвилинному тесті ходьби. Аналізуючи інші кінцеві точки, було виявлено істотні відмінності щодо симптомів за респіраторним опитувальником св. Георгія на користь ко-тримоксазолу. Відсоток пацієнтів, які потребували збільшення кисневої терапії, також виявився меншим у групі лікування ко-тримоксазолом.

Які ж висновки можна зробити на підставі результатів дослідження TIPAC?

По-перше, бактеріальна інфекція, ймовірно, може відігравати важливу роль у розвитку ІФЛ. Є дані про те, що природжена імунна відповідь порушується у пацієнтів з ІФЛ зі зниженою функціональною здатністю їхніх макрофагів убивати бактерії. Це може пояснити, чому у 36% пацієнтів з ІФЛ ростуть бактерії в БАЛ за відсутності явних ознак інфекції навіть перед імуносупресією. Конкретну роль ко-тримоксазолу можна пояснити й значною поширеністю пневмоцистної колонізації (23,3%) у пацієнтів з ІФЛ та колагенозами.

По-друге, необхідно розглядати, у якій дозі призначати ко-тримоксазол у зв'язку з деякими побічними ефектами. У дослідженні Varney і співавт. пацієнти отримували по 3 таблетки ко-тримоксазолу в дозі 480 мг 2 р/добу, тоді як у TIPAC приймали лише 480 мг 2 р/добу. Це істотно вищі дози порівняно зі стандартними профілактичними дозуваннями, які використовують для антибактеріальної профілактики (960 мг 3 р/добу 3 р/тиж) у пацієнтів, що приймають циклофосфамід при ANCA-асоційованих васкулітах.

Отже, низка досліджень, зокрема клінічне дослідження TIPAC, продемонстрували суперечливі результати, найімовірніше, у зв'язку з тим, що чимало пацієнтів залишили дослідження через розвиток побічних ефектів у групі лікування. Незважаючи на це, у групі пацієнтів, які приймали ко-тримоксазол, різко знизилася смертність при зниженні частоти інфекцій дихальних шляхів і поліпшенні загальної якості життя.

Ці дані стали передумовою для проведення нового дослідження EME-TIPAC (The Efficacy and Mechanism Evaluation of Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with the addition of Co-trimoxazole – 330 пацієнтів з ІФЛ), яке у 2014 році розпочали британські науковці. Завершити його вони планують у 2018 році.

Висновки

Упродовж тривалого періоду ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, Бісептол®) застосовували для лікування найрізноманітніших інфекцій як один із найвідоміших антибактеріальних препаратів. Проте результати останніх досліджень засвідчили розвиток стійкості найпоширеніших бактеріальних збудників респіраторних інфекцій і велику кількість небажаних реакцій. Це стало підставою для аргументації втрачених позицій ко-тримоксазолу. Тим часом препарат став засобом першої лінії для лікування і профілактики пневмоцистних пневмоній в імуноскомпрометованих пацієнтів і продовжує збирати докази щодо своєї ефективності в лікуванні пацієнтів з ІФЛ, системних васкулітів, зокрема при гранулематозі з поліангіїтом. Історією ко-тримоксазолу цікавитиметься іще не одне покоління лікарів.

Таблиця 7. **Визначення рівня ускладнень у пацієнта й відповідне призначення АБ**

Характеристика хворих	АБ
Пацієнти без підвищеного ризику ускладнень	
1. Наявність <3 загострень упродовж останніх 12 міс 2. Базове значення $ОФВ_1$ >50% від належного 3. Відсутність захворювань серця 4. Не отримували АБ протягом останніх 3 міс	Доксициклін Триметоприм/сульфаметоксазол Цефалоспорини II-III покоління Макроліди широкого спектра дії
Пацієнти з підвищеним ризиком ускладнень	
1. Наявність >3 загострень упродовж останніх 12 міс. 2. Базове значення $ОФВ_1$ <50% від належного. 3. Наявні захворювання серця. 4. Отримували антибіотики впродовж останніх 3 міс	Бета-лактамні антибіотики Фторхінолони*

Примітки. $ОФВ_1$ – об'єм форсованого видиху за першу секунду.
**Для точного визначення пацієнтів, які отримають користь від застосування хінолонів, варто пам'ятати, що використання цих препаратів при неускладнених загостреннях не рекомендується.*

Таблиця 8. **Показання для профілактики інфекцій різної етіології**

Ризик зниження нейтрофілів <0,1×10^9/л	Ризик зниження нейтрофілів <1,0×10^9/л + виражене ураження шкіри та слизових	Ризик зниження нейтрофілів <1,0×10^9/л + ендоскопічні дослідження	Ризик зниження нейтрофілів <1,0×10^9/л + одонтогенна інфекція або обструкція бронхів
Офлоксацин 0,4 × 2 р/добу або ципрофлоксацин 0,5 × 2 р/добу або ко-тримоксазол 960 мг × 2 р/добу			

Химическое оружие и борьба с ним в Первой мировой войне

Окончание. Начало в № 2 и 3, 2017 г.

1918 год западные союзники встретили в тревоге: они ожидали худшего. И не случайно. Победа на Восточном фронте, достигнутая не в последнюю очередь благодаря применению химического оружия и неподготовленности русской армии отражать газовые атаки врага, позволила германским войскам сосредоточить свои силы на Западном фронте и попытаться нанести решающий удар по англо-французским позициям. Оставив на Восточном направлении минимальные силы, необходимые для поддержания нового порядка после подписания Брест-Литовского мирного договора, немцы устремились на Запад.

Мартовское наступление, получившее название «Кайзершляхт» («Битва кайзера»), имело целью наконец-то прорвать англо-французский фронт и покончить с Францией до вступления в бой многомиллионной американской армии. И ключевая роль в успешном исходе будущей атаки отводилась именно химическому оружию.

«Битва кайзера»

Как прорвать линию фронта? Эта задача представлялась генералам союзнических армий почти что непосильной; они и не ставили ее перед своими войсками, рассчитывая хотя бы обескровить Германию в серии изматывающих сражений.

Немцы, по понятным причинам, не могли себе позволить подобной стратегии. Им требовался быстрый и решительный успех. В то же время у Германии было слишком мало средств и солдат. У союзников были танки, у немцев – только определенное превосходство в авиации... и газовое оружие. Оно и стало ключом к замку обороны противника.

Германцы готовились основательно: их самый мощный газ «желтый крест» (немцы помечали химические снаряды крестами: желтый крест – иприт, зеленый – фосген, синий – слезоточивый газ) был усилен новым взрывчатым веществом, которым планировалось заражать целые километры пространства за первыми линиями обороны врага, тем самым мешая подходу его резервов к месту сражения. И, скажем заранее, это сработало.

В течение нескольких недель, предшествующих атаке, немцы засыпали английские позиции (именно на этом участке фронта они и задумали прорыв) сотнями тысяч газовых снарядов, превратив расположение британских войск в окутанный дымом ад. Солдаты, неделями не снимавшие противогазы, оказались не готовыми к массированной немецкой атаке, начавшейся во второй половине марта 1918 года.

Успеху немецкого удара способствовала погода – позиции заволокло густым туманом. Германская артиллерия «усилила темп», и в течение пяти часов окопы англичан подверглись воздействию более чем миллиона снарядов, в основном смешанного типа. Сперва немцы применили особенно сильный раздражающий газ, из-за чего британские солдаты срывали противогазы, расчесывали пораженную кожу, подвергаясь тем самым воздействию других отравляющих газов. Помощи ждать было неоткуда: территория позади передовых дивизий англичан была почти недоступна. Это сказалось и на темпах немецкого наступления в дальнейшем. К примеру, после обстрела город Армантьер был затоплен таким количеством иприта, что тот буквально тек по улицам, и немецкие солдаты появились там через две недели после ухода англичан.

Союзники были потрясены: немцам за считанные дни удалось то, чего они не могли добиться за многие месяцы наступлений с огромными расходами снарядов и людей. В плену оказались сотни тысяч англичан, и германцы всерьез рассчитывали разорвать локтевую связь между французской и британской армиями.

Пленные союзники в «противодымных масках». Так весело рисовалась химическая война для тех, кто в ней никогда не участвовал

Впечатление, производимое на солдат, лучше всего иллюстрирует следующая цитата из романа «Смерть героя» классика английской литературы XX века и солдата той войны Ричарда Олдингтона: «...Подходя к поселку, они по звуку догадались, что снаряды должны падать где-то совсем близко. Вскоре услышали и привычное «взз...», однако за ним вместо треска и грохота следовало совсем непривычное глухое «пфф...».

– Не может быть, чтобы они все просто не разрывались, – сказал Уинтерборн.

Еще один снаряд упал совсем рядом, за бруствером; послышалось непонятное глухое шипенье. И тотчас в воздухе странно запахло, как будто свежескошенным сеном, только острее. Эванс и Уинтерборн принюхались и крикнули в один голос:

– Фосген! Газ!

Поспешно, неловкими движениями саперы натянули маски и пошли дальше, спотыкаясь, почти ощупью. Эванс и Уинтерборн выбрались на дорогу и подошли к поселку. Химические снаряды градом сыпались на дома – взззз, взззз, взз, взз, пфф-пфф-пфф-пфф. На мгновенье оба сняли маски – в воздухе стоял едкий запах фосгена.

Эванс и Уинтерборн стояли у окопа, помогая полуслепым в противогазах саперам выбираться наружу. Одна за другой шли мимо нелепые фигуры; резиновые маски вместо лиц, огромные мертво поблескивающие очки, длинный хобот, протянувшийся к коробке... «Точно погибшие души, искупающие в новом аду какой-то чудовищный грех», – подумалось Уинтерборну. Входы в подвалы были наглухо завешены для защиты от газа, и все же он просачивался внутрь. Двоих солдат, наглотавшихся газа, унесли на носилках. Лица у них были страшные, на губах пена...»

Однако закончить войну победителями солдатам кайзера не удалось.

Удивительное сочетание современности и архаики: немецкий кавалерист-улан, вооруженный пикой и последним достижением военных технологий – противогазом

Колонна временно ослепших британских солдат – жертв газовой атаки

Несмотря на все свои успехи и понесенные противником жертвы, было уже слишком поздно. В апреле-июле германские войска отчаянно пытались реализовать свою победу марта, однако каждый раз наталкивались на «еще одну линию обороны» врага.

Летом 1918 года сперва французы, а затем и англичане применили собственный аналог иприта, практически ни в чем не уступающий германскому оригиналу. Теперь с учетом превосходства промышленности союзников и запасов вооружения немцы потеряли свой последний «технический козырь».

Кроме того, германские войска стали испытывать нехватку в газовых снарядах: им было все сложнее не только производить их в тех же количествах, что и союзники, но и доставлять на фронт по разрушенным французским территориям.

Немецкое наступление захлебнулось в нескольких десятках километров от вражеской столицы: теперь войскам предстояло испытать на себе ответный удар союзников. Молодой немецкий офицер Эрнст Юнгер, впоследствии один из представителей молодых писателей «потерянного поколения» послевоенной Германии, так описывает ужасные последствия газовой атаки: «Большая часть растений увяла, повсюду лежали мертвые кроты и улитки, а размещенным в Монши лошадям конный связной обтирал слезившиеся глаза и исслюнявленные морды».

Теперь союзники, до этого кричавшие о «варварстве» применения химического оружия, называли массированные газовые атаки вернейшим средством победы. К середине 1918 года им удалось достичь качественного и количественного перевеса над Германией по всем параметрам газовой войны. Артиллерия союзников располагала миллионами химических снарядов разного назначения, тогда как германские склады химического оружия к концу войны насчитывали менее 5% от запасов начала кампании 1918 года.

Немецкая армия начала медленное, но безостановочное отступление, закончившееся перемирием 11 ноября 1918 года и подписанием Версальского мирного договора 1919 года.

Итоги

Химическое оружие стало своеобразной «визиткой» Первой мировой войны: сегодня невозможно представить себе этот разрушительный конфликт без привычного образа солдата в противогазе. И это неслучайно – смерть от химического оружия собрала обильную жатву на полях сражений.

Несмотря на то что точное число солдат, погибших именно от отравляющих веществ, установить не представляется возможным, некоторые данные все же имеются. Известно, что в наиболее подготовленной для этой войны германской армии (немецкие противогазы считались самыми лучшими) из-за применения химического оружия погибло 9 тыс. солдат и около 200 тыс. (среди которых, как нам известно, был и временно ослепший ефрейтор Адольф Гитлер) было «выведено из строя».

Неопытная американская армия почти треть своих солдат потеряла исключительно вследствие газовых атак немцев: безвозвратные потери составили около 2 тыс., 73 тыс. пострадали от газовых снарядов. Американские солдаты должны были винить в этом самих себя, ведь львиная доля потерь объяснялась простой безалаберностью: многие из них попросту не придавали должного значения необходимости всегда держать противогаз под рукой.

Русская армия понесла самые тяжелые потери из всех воюющих стран. Речь идет как минимум о 50-60 тыс. убитых и около полумиллионе пострадавших от германских и австро-венгерских газовых атак. Окончательно был подорван боевой дух армии – разложение войск, начавшееся в 1917 году на Восточном фронте, не в последнюю очередь было вызвано просто-таки паническим ужасом перед «газами».

Французы и англичане понесли примерно одинаковые потери: около 8 тыс. солдат убитыми или умершими и по 200 тыс. пострадало от последствий химических атак.

Италия и ее главная противница Австро-Венгрия потеряли по 3-4 тыс. солдат и еще около 100 тыс. так или иначе пострадали от химического оружия.

В целом потери от газовых атак стран, участвовавших в Первой мировой войне, таковы: около 90 тыс. человек убиты и примерно 1 млн 200 тыс. пострадали от химических снарядов.

На примере газовой войны в Первой мировой можно проследить, как качался маятник между вековечным противостоянием борьбы «снаряда и брони» (то есть средствами атаки и защиты): с одной стороны, газов и средств их доставки, а с другой – врачей и средств индивидуальной защиты от химического оружия (марлевые повязки, противодымные маски, противогазы).

Поначалу «атака» явно преобладала над «защитой» – первые химические удары почти не встретили противодействия. После появления средств защиты показалось, что химическое оружие утрачивает свою значимость. Однако в 1917 году немцы разработали и применили в ходе наступлений новый иприт, а также усовершенствовали методы газовых атак (стали использовать горчичный и поражающий газ). В 1918 году союзникам удалось разработать более совершенные средства защиты (например, новая модель британского противогаза), и маятник вновь качнулся в другую сторону. В конце концов точку в этой схватке поставило окончание войны, но закончилось ли само противостояние?..

К сожалению, события 20-30-х годов XX века показали, что еще рано ставить крест на «желтом кресте»...

Подготовил ***Роман Меркулов***

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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

Отривін

gsk

ШВИДКО* УСУВАЄ ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА ТА ДОПОМАГАЄ ПОПЕРЕДИТИ ГАЙМОРИТ[1,2]

ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА

АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ

СИНУСИТ

- Полегшує дихання **НА 70%** протягом декількох хвилин[3]
- Не зафіксовано випадків медикаментозного риніту при використанні під час застуди протягом 10 днів[4]
- Містить охолоджувальні ароматні речовини, які допомагають покращити відчуття прохідності повітря через ніс[5-7]

ШВЕЙЦАРСЬКА ЯКІСТЬ

swiss made

* Дія препарату починається протягом 2-х хвилин, згідно з інструкцією для медичного застосування.

ОТРИВІН З МЕНТОЛОМ ТА ЕВКАЛІПТОМ, спрей назальний, дозований 0,1%, Р.П. МОЗ України №UA/5416/01/01, Наказ №273 від 28.03.2016.
Інформаційний матеріал №CHUKR/CHOTRI/0001/17. Дата виготовлення: вересень 2017.
Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com.

ПОСИЛАННЯ: 1. S.CHADHA ET AL. PREVENTION OF BLINDNESS AND DEAFNESS, WHO, 2012; 2. А. С. ЛОПАТИН И ДР. ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ; 2009 ГОД. 3. ECCLES R, ET AL. AM J RHINOL 2008;22:491–496. 4.GRAF P, ECCLES R, CHEN S. EFFICACY AND SAFETY OF INTRANASAL XYLOMETAZOLINE AND IPRATROPIUM IN PATIENTS WITH COMMON COLD. EXPERT OPIN PHARMACOTHER. 2009;10(5):889-908. 5. EUCALYPTUS. EHRLICH S, 2011. AVAILABLE AT: HTTP://AVER-AORG.ADAM. COM/CONTENT.ASPX?PRODUCTID=107&PID=33 &GID=000241 [LAST ACCESSED 4 APR 2012]. 6. CERMELLI C, FABIO A, FABIO G, QUAGLIO P. EFFECT OF EUCALYPTUS ESSENTIAL OIL ON RESPIRATORY BACTERIA AND VIRUSES. CURR MICROBIOL 2008; 56:89-92. 7. BURROW A, ECCLES R, JONES A. THE EFFECTS OF CAMPHOR, EUCALYPTUS AND MENTHOL VAPOUR ON NASAL RESISTANCE TO AIRFLOW AND NASAL SENSATION. ACTA OTOLARYNGOL 1983; 96(1-2):157-161.

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