



№ 3 (31)
вересень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37631

Здоров'я України®

XXI сторіччя
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Академик НАМН України

Юрий Фещенко

Лечение
бронхиальной астмы:
заглянем в будущее

Читайте на сторінці 5



Доктор медичних наук,
професор
Василь Попович

Гострий бактеріальний
риносинусит.
Сучасні погляди на
етіопатогенез, діагностику
та лікування

Читайте на сторінці 12



Доктор медицинских наук,
профессор
Владимир Гавриюк

Атипичные проявления
саркоидоза
органов дыхания:
клинические наблюдения

Читайте на сторінці 26



Доктор медичних наук,
професор
Світлана Черенько

Нові перспективи
подолання туберкульозу:
Україна приєдналась до
клінічних випробувань
нової схеми лікування
хворих на чутливий та
хіміорезистентний
туберкульоз

Читайте на сторінці 36



Доктор медицинских наук,
профессор
Сергей Пухлик

Фармакотерапия
ЛОР-заболеваний
у беременных

Читайте на сторінці 44



Сучасна зброя проти резистентної
грампозитивної флори



ЛІНЕЗОЛІДИН
LINEZOLIDIN

Діюча речовина: linezolid; 1 мл розчину містить лінезолід 2 мг; 1 таблетка містить лінезолід в перерахуванні на 100% речовину 600 мг.

Лікарські форми. Розчин для інфузій; таблетки, покриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код ATC J01X X08.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як:

- нозокоміальна (госпітальна) пневмонія;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції, спричинені ентерококками, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*.*

Протипоказання.

Відома гіперчувствливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолідин не повинен застосовуватися у пацієнтів, які приймають препарати, що пригнічують мономікінозидазу А та В (наприклад фенелезин, ізокарбоксазид, селеглін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів.

Побічні реакції.

Головний біль, первісний смаку та ін.

*Розчин «Лінезолід» залишається з інструкцією для медичного застосування лінезоліду, розчин для інфузії.

Інформація надана в скірочному вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лінезоліду. Лінезолідин, розчин для інфузій та Лінезолідин, таблетки, покриті плівковою оболонкою.

Міжнародне позначення наименування: Linezolid. ВИЗУЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ лікаря.

Інформація про виробників та заліковин.

Розчин для інфузій: виробник – ТОВ фарм. «Новоформ-Біосистем» (11700, Україна, м. Київ-Голосіївський, вул. Житомирська, 38); заліковин: ГАТ «Галінфарм» (07024, Україна, м. Львів, вул. Стрийська, 59).

Таблетки: виробник та заліковин – ГАТ «Кіевмедпрепарат» (04032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 138).

Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для застосування у професійній діяльності.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Кінамедпрепарат» і ПАТ «Галінфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Безпека до людей
ARTERIUM



НИКСАР®

Біластин – неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту*



Біластин покращує якість життя^{1,2}

* Інструкція для медичного застосування препарату NIKCAP® від 9.09.2014.
** Таблетку слід застосовувати внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після прийому юкі або фруктового соку.

1. Jáuregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21 (3): 16-23. 2. Bachert C et al. Allergy 2010;65(S93):1-13.

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

Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код ATX R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та крапив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної крапив'янки, побічні дії на тілі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначенений в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. **Виробники.** ФАЕС ФАРМА, С.А., Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. С/Максімо Агуїрре, 14, 48940 Лехона (Біскайя), Іспанія. Лейпцигер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату NIKCAP® від 9.09.2014 № 636 Р.П. № UA/13866/01/01
UA_NIX-002-2015_V2_Visual. Затверджено до друку 10.04.2015.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березніківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

K. Kowal, L. DuBuske

Биластин в лечении аллергического ринита

Аллергический ринит (АР) – широко распространенное заболевание, которое ежегодно поражает от 10 до 30% взрослых и до 40% детей [1]. АР несет угрозы жизни, но существенно снижает ее качество и продуктивность [2-5]. Более того, АР часто ассоциируется с коморбидной астмой и при отсутствии должного лечения может повлечь за собой другие проблемы со здоровьем, включая острый/хронический синусит, рецидивирующий назальный полипоз, средний отит, апноэ во сне, респираторные инфекции, а также может послужить усугубляющим или предрасполагающим фактором астмы [6].

Традиционно АР в зависимости от времени возникновения симптомов и природы основных аллергенов классифицировали на сезонный (САР) и круглогодичный (КАР). Позже экспертная группа ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) совместно со Всемирной организацией здравоохранения предложили классифицировать АР на «интерmittирующий» и «персистирующий» в зависимости от длительности симптомов [7].

Симптомы АР обусловлены в первую очередь действием гистамина, который высвобождается из тучных клеток. Гистамин осуществляет свои биологические эффекты, действуя на рецепторы четырех подгрупп: H₁-H₄ [8]. Рецепторы H₁ играют самую важную роль при аллергии. Они опосредуют образование аллергических папул и гиперемию в ответ на поступление гистамина в кожу, а также сокращение гладких мышц и повышение секреции слизи в дыхательных путях. В носовой полости гистамин стимулирует чувствительные нервные окончания, в результате чего возникают зуд и чихание, повышает проницаемость сосудистой стенки, что приводит к назальной обструкции, усиливает секрецию желез, вызывая ринорею.

Поскольку большинство симптомов аллергии обусловлены действием гистамина на H₁-рецепторы, для лечения аллергических заболеваний, включая АР, в течение многих лет успешно применялись H₁-антагистаминные препараты.

В зависимости от эффектов в отношении центральной нервной системы (ЦНС) все H₁-антагистаминные молекулы классифицируются на препараты первого и второго поколений (табл. 1) [7]. Препараты первого поколения подавляют функцию ЦНС, что клинически отражается в седации, сонливости и нарушении психомоторной деятельности. Препараты второго поколения минимально или совсем не влияют на ЦНС в терапевтических дозах [7]. Некоторые H₁-антагистаминные препараты применяются как топические средства для лечения назальных и глазных симптомов (табл. 1). H₁-антагистаминные препараты второго поколения характеризуются высокой избирательностью к H₁-рецепторам, а их сродство к другим рецепторам (холинергическим, адренергическим или серотонинергическим) намного меньше, чем к H₁. Более того, в отличие от препаратов первого поколения H₁-антагистаминные препараты второго поколения медленно метаболизируются, поэтому могут применяться один раз в день [7].

Таблица 1. H₁-антагистаминные препараты

Первое поколение	Второе поколение	Топические
Хлорфенирамин	Акрапастин	Азеластин
Клемастин	Биластин	Эпинастин
Дифенгидрамин	Цетиризин	Левокабастин
Доксепин	Дезлоратадин	Олопатадин
Гидроксизин	Эбастин	
	Фексофенадин	
	Левоцетиризин	
	Лоратадин	
	Мизоластин	

Хотя H₁-антагистаминные препараты имеют одинаковый механизм действия, они различаются по химической структуре, фармакокинетике, клинической эффективности и профилю побочных эффектов.

Химическая структура, фармакокинетика и фармакодинамика биластина

Биластин, 2-[4-(2-(4-(1-(2-этоксиэтил)-1)-Н-бензимидазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этил-фенил]1]-2-метилпропионовая кислота, – новый селективный H₁-антагистаминный препарат, принадлежащий к производным пиперидина (рис.).

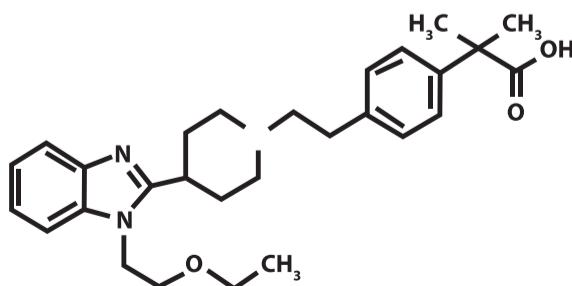


Рис. Химическая структура биластина

Биластин является сильным и специфичным антигистаминным средством. Исследования по изучению связывания с H₁-рецепторами, которые проводились на препаратах

мозжечка морских свинок и культурах эмбриональных почечных клеток человека, показали, что аффинность биластина к H₁-рецепторам меньше, чем у кетотифена и пиритамина, сопоставима с астемизолом и дифенгидрамином и выше, чем у широко применяемых антигистаминных препаратов второго поколения – цетиризина и фексофенадина [9]. В исследованиях *in vitro* на препаратах подвздошной кишки морских свинок биластин, как и цетиризин, проявлял смешанный H₁-антагонизм – конкурентный и неконкурентный [9]. При этом биластин в 5,5 раз сильнее цетиризина как конкурентный антагонист и в 10 раз – как неконкурентный [9].

Потенциал биластина продемонстрировали исследования *in vivo* на моделях аллергии у крыс и морских свинок [10]. У крыс биластин эффективно уменьшал проницаемость капилляров, вызванную внутрикожными инъекциями гистамина [10]. При пероральном введении биластин проявлял дозозависимую антигистаминную активность, начиная с дозы 1 мг/кг. Показатель ED₅₀ (доза, которая вызывает эффект у 50% популяции – прим. ред.) составил 2,45 мг/кг. При этом эффект был сопоставим с цетиризином и в 4 раза сильнее, чем у фексофенадина [10]. В дозе 5 мг/кг максимальный эффект достигался через 30 мин, а достоверное снижение проницаемости капилляров наблюдалось в течение 16-18 ч после введения препарата [10]. При внутривенном введении биластин примерно в 3 раза превосходил цетиризин по антигистаминному действию с показателями ED₃₀ 0,083 и 0,281 мг/кг соответственно [10]. На экспериментальной модели отека, вызванного внутрикожными инъекциями активатора тучных клеток 48/80 у крыс, биластин проявил эквипotentное цетиризину свойство уменьшать проницаемость капилляров [10]. У морских свинок биластин не уступал цетиризину и примерно в 4 раза превосходил фексофенадин по способности уменьшать микросудистое проптевание, вызванное гистамином, а также в 11 раз сильнее, чем цетиризин, подавлял гистамин-индуцированный бронхоспазм [10]. После инъекций летальных доз гистамина морским свинкам и активатора тучных клеток 48/80 крысам биластин оказывал выраженный защитный эффект, схожий с таковым цетиризина [10].

Биластин не только обладает H₁-антагистаминной активностью, но оказывает и другие противоаллергические эффекты *in vitro* и *in vivo*. Антиаллергические свойства биластина *in vitro* изучались на модели реакции гиперчувствительности немедленного типа Шульца-Даля на сенсибилизированной подвздошной кишке морских свинок [9]. Биластин продемонстрировал выраженную и зависимую от концентрации антианафилактическую активность: показатель IC₅₀ (количество вещества, которое вызывает полумаксимальное ингибирование – прим. ред.) составил 95,5 нмоль, причем этот эффект был в три раза сильнее, чем у фексофенадина, и в 8 раз сильнее, чем у цетиризина [9]. В экспериментах *in vivo* биластин слабее, чем цетиризин, и сильнее, чем фексофенадин, подавлял активные и пассивные кожные анафилактические реакции [10]. Однако только биластин эффективно устранял отек, вызванный введением овечьих эритроцитов (аллергическая реакция III типа). Ни один из антигистаминных препаратов не подавлял аллергические реакции IV типа [10].

В эксперименте *in vitro* биластин, в отличие от цетиризина, проявил свойство подавлять анафилактоидные реакции посредством ингибирования ванкомицин-индуцированного выброса гистамина из мышиных тучных клеток линии C57 [9].

Специфичность связывания с рецепторами была показана в серии экспериментов *in vitro*, в которых биластин в концентрации 100 мкмоль не влиял на кривые концентрация-ответ при введении различных агонистов, таких как серотонин, брадикинин, лейкотриен D4, хлорид кальция, ацетилхолин, норадреналин, изопротеренол, аденоzin и дофамин, в изолированные органы крыс, морских свинок и кроликов [9]. Аналогично кривые концентрация-ответ при введении H₂-агониста димаприта или H₃-агониста (R)-α-метилгистамина не изменялись под влиянием биластина в концентрациях 100 и 30 мкмоль соответственно [9].

Исследования фармакокинетики на животных. Абсорбция биластина быстрая, линейная и пропорциональная назначенному дозе [11, 12]. У крыс и собак площадь под кривой (AUC) концентрация-время и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) растут пропорционально дозе, указывая на линейную фармакокинетику препарата в дозах до 50 мг/кг [11, 12]. Биодоступность биластина составляла 25-61 и 42-69% у крыс и собак соответственно [11]. У крыс

линии Sprague-Dawley при пероральном введении меченый радиоизотопом биластин быстро абсорбировался с достижением C_{max} через 1-2 ч [13]. Значительная часть циркулирующей радиоактивной метки (83,2-94,2%) была связана с неизмененным исходным препаратом, что указывает на незначительную метаболизацию биластина *in vivo* [13]. Примерно 75% дозы было выведено с фекалиями, 17% – с желчью, 8% – с мочой [13]. В фекалиях и моче биластин обнаруживался преимущественно в неизмененной форме, а в желчи определялся его метаболит – окисленный коньюгат биластин-глюкуронид [13]. Повторные введения биластина подтвердили линейность кинетических параметров [12]. При повторном пероральном введении биластина в течение 26 нед в дозах до 2000 мг/кг мышам и крысам и в течение 56 нед в дозах до 1000 мг/кг собакам не наблюдалось аккумуляции препарата [12]. Гендерных или возрастных различий кинетики биластина не установлено [12]. У крыс линии Wistar биодоступность биластина преимущественно зависит от активности P-гликопротеина; ингибиция P-гликопротеина приводит к повышению C_{max} и увеличению AUC [14]. В исследованиях *in vitro* при инкубации с гепатоцитами человека и других видов не было обнаружено иных путей метаболизации биластина [15]. Более того, биластин не влияет на активность печеночных ферментов семейства CYP450 (CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 и CYP2E1) [15].

Исследования фармакокинетики у людей. У людей биластин демонстрирует линейную фармакокинетику в диапазоне доз 10-100 мг однократно или в качестве суточной дозы в течение 14 дней [16]. После однократного приема биластина в дозах 10, 20, 50 или 100 мг AUC концентрация-время и C_{max} растут дозозависимо и линейно (табл. 2) [16]. Похожие результаты были получены после приема одной дозы здоровыми добровольцами, которые уже принимали биластин в течение 2 недель [16]. Показатель C_{max} у пациентов, которые регулярно принимали биластин, составлял от 99,1±24,1 до 1277,9±404,9 нг/мл для доз 10-100 мг/сут соответственно [16]. При этом аккумуляции препарата не происходило [16].

Таблица 2. Фармакокинетика биластина у человека

Доза, мг	Однократный прием		Повторный прием	
	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	T _{1/2} (ч)	T _{1/2} (ч)
10	106,8±52,9	1,74±0,92	4,33±1,24	7,76±3,32
20	231,8±100,7	1,11±0,42	4,73±0,85	9,63±5,25
50	820,7±217,5	1,24±0,37	4,57±1,08	9,68±4,46
100	1579,6±382,8	1,17±0,35	4,03±0,96	10,2±5,13

Биластин характеризуется большим объемом распределения в тканях (Vd/F): 262,7±148,4 л для дозы 10 мг/сут и 294,6±153,3 л для дозы 100 мг/сут, а также медленным выведением (Cl/F): 23,16±5,82 л/ч для дозы 10 мг/сут и 20,22±3,67 л/ч для дозы 100 мг/сут [16]. Средний период полувыведения из плазмы (T_{1/2}) существенно не изменился при однократном приеме от 10 до 100 мг биластина [16]. При регулярном ежедневном приеме T_{1/2} увеличивался [16]. Не установлено значимых влияний возраста или пола на изучавшиеся параметры [17], хотя обсуждается необходимость коррекции дозы у пожилых пациентов.

В исследовании фармакокинетики препарата у больных почечной недостаточностью было показано, что почечный и плазменный клиренс биластина после приема одной дозы 20 мг напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации [18]. Однако даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью концентрация биластина в плазме через 24 ч после приема составляла <5% от C_{max}, указывая на то, что аккумуляция биластина у данной категории больных маловероятна, поэтому коррекция дозы не нужна [18].

Также изучались возможные взаимодействия биластина с другими лекарственными препаратами и пищей. У 24 взрослых здоровых добровольцев, которые 7 дней получали биластин в дозе 20 мг/сут, сопутствующее назначение кетоконазола – известного ингибитора P-гликопротеина и фермента CYP3A4 – в дозе 200 мг дважды в сутки привело к увеличению системной экспозиции биластина более чем в 2 раза, что определялось по показателям C_{max} и AUC концентрация-время [19]. Прием биластина с 240 мл грейпфрутового сока (ингибитор фермента системы цитохрома CYP3A4 – прим. ред.) приводил к уменьшению C_{max} на 33%, а AUC на 24% по сравнению с запиванием препарата таким же объемом воды. [20]. Это говорит о том, что грейпфрутовый сок ограничивает системную экспозицию биластина сходным образом, как это происходит с фексофенадином.

Продолжение на стр. 7.



ПО **2** ЙНА СВОБОДА

2
АКТИВНИХ КОМПОНЕНТИ
β₂-агоніст + М-холіноблокатор
РІВНІ ПОЛЕГШЕННЯ
дрібні і великі бронхи



BER-2015074-02

Таблетка негуртована для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ®
СКЛАД: діючі речовини: інтратропін бромід, фенотропол інтратропін. Таблетка
масив: інтратропін бромід 25 мг; що інкапсульто: інтратропін бромід 25 мг; фенотропол інтратропін 50 мг.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Аерозоль дозований.

ФАРМАКОДІЄВІТИЧНА ГРУПА: Протизастудний засіб, Адренергічний засіб у комбінації з інсептимічними препаратами.

Код АТС: В03A K03.

ПОКАЗАННЯ: Профілактика та симптоматичне лікування хронічних обструктивних порушень, прихованості дихальних шляхів: алергічна і неалергічна [індиферентна] бронхіальна астма, астма, аномія фізичного відповідіння та хронічний обструктивний бронхіт з інфекцією чи без інфекції, патогеніз до «надіретичної леукемії» та патогеніз перехідної та хронічної обструктивної бронхіальні муколітичнім сількою розчином, хронічно-обструктивною патологією та антитуберкульозом. При дисостріальній терапії необхідно привчати спутну протизастудну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до фенотрополу інтратропіду або до інтратропіческих речовин чи будь-яких компонентів препарату. Гіпертермічна обструкція дихальних шляхів.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Дозу слід подібнити консистуальному, залежно від природи і тяжкості захворювання.^{**}

ПОКАЗАННЯ РЕЖИМУ: Як інгаляційний засіб, БЕРОДУАЛ® Н може мати побічні речовини. Як і при іншій інгаляційній терапії, БЕРОДУАЛ® Н може спричинити симптоми інсептимічного гедера-захису. Всі кашель, задухи, сухоти у горла, головний біль, трімбр, фарингіт, інфекції, запальні процеси, дифонія, та інші.

ФАРМАКОДІЄВІТИЧНА ГРУПА: Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, Адренергічний засіб та комбінація з інсептимічними засобами.^{**}

ПОКАЗАННЯ: Профілактика та симптоматичне лікування хронічних обструктивних порушень дихальних шляхів алергічно-індуцированих [індиферентна] бронхіальна астма, астма, спричинена фізичними навантаженнями, та хронічний обструктивний бронхіт з інфекцією чи без інфекції. При дисостріальній терапії необхідно привчати спутну протизастудну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до фенотрополу інтратропіду, інтратропіческими речовинами чи будь-якими компонентами препарату. Гіпертермічна обструкція дихальних шляхів, та інші.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Тільки для інгаляції за дозуванням небулайзера.

Лікування слід, розглянути і пропиції під нагадом після, наприклад, використання стаціонару. Дозу слід подібнити консистуальному залежно від тяжкості гострого-інфекції.

ПОКАЗАННЯ РЕЖИМУ: Як і інші інгаляційні засоби, БЕРОДУАЛ® може мати побічні речовини. Як і при іншій інгаляційній терапії, БЕРОДУАЛ® може спричинити симптоми інсептимічного гедера-захису. Найхарактернішими побічними ефектами,

також якінні досліджені, були кашель, відсутність сухоти у горла, головний біль, трімбр, фарингіт, інфекції, запальні процеси, дифонія, та інші.

ФАРМАКОДІЄВІТИЧНА ГРУПА: Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів алергічно-індуцированих [індиферентна] бронхіальна астма, астма, спричинена фізичними навантаженнями, та хронічний обструктивний бронхіт з інфекцією чи без інфекції. Для ефективної комбінації слід отримати дуже величезну кількість бета-міметиків, яка має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.^{**}

ПОКАЗАННЯ: Профілактика та симптоматичне лікування хронічних обструктивних порушень дихальних шляхів алергічно-індуцированих [індиферентна] бронхіальна астма, астма, спричинена фізичними навантаженнями, та хронічний обструктивний бронхіт з інфекцією чи без інфекції. При дисостріальній терапії необхідно привчати спутну протизастудну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до фенотрополу інтратропіду, інтратропіческими речовинами чи будь-якими компонентами препарату. Гіпертермічна обструкція дихальних шляхів, та інші.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Тільки для інгаляції за дозуванням небулайзера.

Лікування слід, розглянути і пропиції під нагадом після, наприклад, використання стаціонару. Дозу слід подібнити консистуальному залежно від тяжкості гострого-інфекції.

ПОКАЗАННЯ РЕЖИМУ: Як і інші інгаляційні засоби, БЕРОДУАЛ® може мати побічні речовини. Як і при іншій інгаляційній терапії, БЕРОДУАЛ® може спричинити симптоми інсептимічного гедера-захису. Найхарактернішими побічними ефектами,

також якінні досліджені, були кашель, відсутність сухоти у горла, головний біль, трімбр, фарингіт, інфекції, запальні процеси, дифонія, та інші.

ФАРМАКОДІЄВІТИЧНА ГРУПА: Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів алергічно-індуцированих [індиферентна] бронхіальна астма, астма, спричинена фізичними навантаженнями, та хронічний обструктивний бронхіт з інфекцією чи без інфекції. Для ефективної комбінації слід отримати дуже величезну кількість бета-міметиків, яка має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.^{**}

ПОКАЗАННЯ: Профілактика та симптоматичне лікування хронічних обструктивних порушень дихальних шляхів алергічно-індуцированих [індиферентна] бронхіальна астма, астма, спричинена фізичними навантаженнями, та хронічний обструктивний бронхіт з інфекцією чи без інфекції. При дисостріальній терапії необхідно привчати спутну протизастудну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до фенотрополу інтратропіду, інтратропіческими речовинами чи будь-якими компонентами препарату. Гіпертермічна обструкція дихальних шляхів, та інші.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Тільки для інгаляції за дозуванням небулайзера.

Лікування слід, розглянути і пропиції під нагадом після, наприклад, використання стаціонару. Дозу слід подібнити консистуальному залежно від тяжкості гострого-інфекції.

ПОКАЗАННЯ РЕЖИМУ: Як і інші інгаляційні засоби, БЕРОДУАЛ® може мати побічні речовини. Як і при іншій інгаляційній терапії, БЕРОДУАЛ® може спричинити симптоми інсептимічного гедера-захису. Найхарактернішими побічними ефектами,

також якінні досліджені, були кашель, відсутність сухоти у горла, головний біль, трімбр, фарингіт, інфекції, запальні процеси, дифонія, та інші.

ФАРМАКОДІЄВІТИЧНА ГРУПА: Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів алергічно-індуцированих [індиферентна] бронхіальна астма, астма, спричинена фізичними навантаженнями, та хронічний обструктивний бронхіт з інфекцією чи без інфекції. Для ефективної комбінації слід отримати дуже величезну кількість бета-міметиків, яка має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.^{**}

ПОКАЗАННЯ: Профілактика та симптоматичне лікування хронічних обstrukтивних порушень дихальних шляхів алергічно-індуцированих [індиферентна] бронхіальна астма, астма, спричинена фізичними навантаженнями, та хронічний обструктивний бронхіт з інфекцією чи без інфекції. При дисостріальній терапії необхідно привчати спутну протизастудну терапію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до фенотрополу інтратропіду, інтратропіческими речовинами чи будь-якими компонентами препарату. Гіпертермічна обструкція дихальних шляхів, та інші.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Тільки для інгаляції за дозуванням небулайзера.

Лікування слід, розглянути і пропиції під нагадом після, наприклад, використання стаціонару. Дозу слід подібнити консистуальному залежно від тяжкості гострого-інфекції.

ПОКАЗАННЯ РЕЖИМУ: Як і інші інгаляційні засоби, БЕРОДУАЛ® може мати побічні речовини. Як і при іншій інгаляційній терапії, БЕРОДУАЛ® може спричинити симптоми інсептимічного гедера-захису. Найхарактернішими побічними ефектами,

Лечение бронхиальной астмы: заглянем в будущее

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается не только неизлечимым, но и сложно контролируемым заболеванием. По данным эпидемиологических исследований, в среднем половина пациентов с БА не могут достичь или длительно поддерживать контроль БА. Если при этом учесть высочайшую распространенность данного заболевания и связанные с ним расходы, не вызывает удивления тот факт, что поиску новых эффективных методов лечения БА уделяются значительные усилия и средства.

Что достигнуто в последние годы в лечении БА, и что видно на горизонте? Рассказать об инновациях и перспективных направлениях в лечении БА мы попросили ведущего эксперта нашей страны, главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Пульмонология. Фтизиатрия», академика НАМН Украины, директора ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Юрия Ивановича Фещенко.



Ю.И. Фещенко

Базисная терапия БА: от универсальных стандартов к персонализированному подходу

Основой поддерживающей терапии БА в настоящее время являются ингаляционные кортикоステроиды (ИКС) и β_2 -агонисты длительного действия (БАДД). Их комбинация позволяет добиться устойчивого контроля у значительной части больных БА, но, к сожалению, не у всех. Очень долго учёные пытались понять причину столь разной эффективности стандартной терапии при одном и том же заболевании. Ответ на этот вопрос стал очевидным с изменением представлений об астме, которая в последние годы стала рассматриваться не как однородное заболевание, а как гетерогенная патология со значительными различиями в патофизиологии, характере воспаления, демографических, клинических характеристиках больных и, соответственно, ответе на лечение при тяжелом течении заболевания.

Гетерогенность природы БА сегодня подчеркивается в руководстве GINA в новом определении заболевания, а в клиническую практику все более активно внедряется понятие фенотипа БА, который следует учитывать при выборе схемы лечения.

Для выделения фенотипов БА используют два основных подхода – оценку клинико-биологических параметров и кластерный анализ. Первый метод используется достаточно давно и определяет клинические, этиологические и биологические фенотипы астмы. Например, биологические фенотипы БА отражают тип воспаления дыхательных путей – эозинофильный, нейтрофильный или низкогранулоцитарный. В настоящее время аллерген-специфическая иммунотерапия и анти-IgE-терапия (омализумаб) являются доступными видами фенотип-специфического лечения БА, основанного на биологических фенотипах. Но этот метод имеет определенные слабости – в основе идентификации клинических и биологических фенотипов обычно лежит один признак, будь то тип воспаления, возраст дебюта заболевания или тяжесть патологии. Таким образом, у одного пациента можно определить сразу несколько фенотипов, что затрудняет выбор лечения.

Перспективным и объективным методом идентификации фенотипов БА является кластерный анализ. Это статистический метод, который подразумевает разделение большой совокупности объектов на более-менее однородные группы, так называемые

клUSTERы. Этот вид анализа учитывает множество переменных, по которым оцениваются объекты в достаточно большой выборке, и с этой точки зрения данный подход имеет безусловные преимущества, являясь менее тенденциозным. Хотя признать его полностью беспристрастным тоже невозможно, поскольку выбор переменных остается за авторами. Этот метод позволил выделить у взрослых – 5, а у детей – 4 кластера астмы, различающихся триггерами, клиническим течением, интенсивностью и типом воспаления, а также ответом на терапию и прогнозом.

Для того чтобы отнести пациента к какому-либо кластеру, выбрать соответствующую схему терапии и адекватные дозы препаратов, необходимо оценить не только клинические, но и биологические параметры. С этой целью должны шире использоваться так называемые биомаркеры БА. Среди биомаркеров, применяющихся уже достаточно давно, следует отметить содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе, определение клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов) в индуцированной мокроте, уровень эозинофилов и IgE в сыворотке крови. Из относительно новых биомаркеров эозинофильного воспаления интересен периостин – компонент внеклеточного матрикса, выделяемый фибробластами дыхательных путей в ответ на воздействие интерлейкина-13 (ИЛ) и ИЛ-4.

Следующим шагом в оценке гетерогенности астмы является использование новой методики «фингерпринт» для определения метаболитов в выдыхаемом воздухе и ДНК-типовирование в образцах крови.

Недавнее пополнение арсенала препаратов для лечения БА

Одновременно с эволюцией подходов к лечению БА происходит и пополнение арсенала лекарственных средств для терапии этого заболевания, что позволяет более дифференцированно подходить к лечению каждого пациента в зависимости от фенотипа заболевания и других его особенностей.

Одним из основных классов препаратов для лечения БА наряду с ИКС признаны БАДД. Являясь в целом высокоэффективными и безопасными средствами, традиционные БАДД имеют все же один недостаток – относительно небольшую продолжительность действия с необходимостью применения несколько раз в день.

Поэтому основной задачей, которая стояла перед разработчиками новых БАДД, было увеличение их длительности действия. В итоге были созданы и уже внедрены в клиническую практику β_2 -агонисты ультрадлительного действия – индакатерол, кармотерол, вилантерол, олодатерол.

Желание создать комбинированный препарат ИКС/БАДД для однократного приема в сутки подтолкнуло производителей к совершенствованию молекул ИКС. Так, например, был создан флутиказона фуроат, который в отличие от хорошо известного врачам флутиказона пропионата применяется всего один раз в сутки. Весной этого года новый комбинированный препарат флутиказона фуроата и вилантерола (Релвар/Брео Эллипта), который применяется один раз в сутки, был одобрен для лечения БА у взрослых пациентов. Препарат уже начинает внедряться в странах Европы и Северной Америки, но пока неизвестно, когда он появится в Украине.

В этом году пополнил арсенал препаратов для лечения БА и антихолинергический бронхолитик длительного действия тиотропия бромид, который в течение многих лет успешно используется для лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Возможность его применения при астме изучается уже давно, однако разрешение для лечения БА препарат получил только в этом году. На данный момент тиотропия бромид уже одобрен для применения у пациентов с астмой и Европейским медицинским агентством (EMA), и Агентством по контролю качества продуктов питания и лекарств (FDA) США. Более того, он уже внесен в международные рекомендации по лечению астмы GINA-2015 в качестве вспомогательной терапии при неудовлетворительном контроле БА у взрослых пациентов (4-я и 5-я ступени терапии). Такое показание для лечения БА зарегистрировано в Украине для препарата Спирива в новом эффективном доставочном устройстве Респимат, технологические характеристики которого позволяют доставлять препарат в дистальные отделы дыхательных путей, что особенно важно при тяжелой БА. Возвращаясь к теме фенотипов БА, следует отметить, что наряду с эффективным лечением тиотропия бромидом при тяжелой бронхиальной астме, обоснованным является его успешное применение при астме, сочетающейся с частыми ночными симптомами, а также астме, сочетающейся с ожирением, синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна, гастроэзофагеальной

рефлюксной болезнью, когда, как известно, имеет место нейтрофильное воспаление.

Концептуально в последних редакциях GINA и GOLD тиотропия бромид заявлен как препарат, рекомендуемый при сочетании астмы и ХОЗЛ (Астма-ХОЗЛ перекрестном синдроме, АХПС), применение которого позволит улучшить клинические результаты лечения (текущее и прогноз) в большой когорте пациентов с бронхообструктивными заболеваниями (по данным международных эпидемиологических исследований, распространенность АХПС составляет 15-55%).

Новые направления в медикаментозном лечении БА: что на горизонте?

Поиск и разработка инновационных средств для лечения БА сфокусированы на нескольких основных группах потенциальных терапевтических мишней – иммунологическом звене, воспалительном каскаде и спазме гладкомышечной мускулатуры бронхов. Следует признать, что большинство исследуемых сегодня новых препаратов вряд ли станут когда-нибудь широкодоступными и, скорее всего, не будут применяться в качестве стандартного лечения. Однако есть надежда, что они смогут помочь в лечении тяжелой, резистентной к стандартной терапии БА, которая не только инвалидизирует пациентов, но и нередко отбирает жизнь. Не лишним будет напомнить, что доля таких пациентов в общей когорте больных БА не превышает 10-15%, однако на них приходится едва ли не 90% всех затрат на астму.

Наибольшие успехи сегодня достигнуты в разработке новых лекарственных средств для лечения так называемой атопической, эозинофильной астмы с преобладанием Th2-воспаления.

Так, одной из наиболее перспективных терапевтических мишеней при БА на сегодня признан ИЛ-5, который играет важную роль в эозинофильном воспалении. Достаточно хорошо изучен при БА препарат на основе monoclonalных антител к рецепторам ИЛ-5 меполизумаб. В исследованиях установлено, что применение меполизумаба при тяжелой БА приводит к снижению количества эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, крови, мокроте и лаважной жидкости, а также, по некоторым данным, способствует уменьшению количества

Продолжение на стр. 6

Лечение бронхиальной астмы: заглянем в будущее

Продолжение. Начало на стр. 5

обострений заболевания (примерно в 2 раза, по данным исследований DREAM и MENSA) и снижению потребности в ИКС (SIRIUS). Однако, по данным систематического Kokrakovского обзора, включившего 8 исследований с участием 1707 пациентов (C. Powell et al., 2015), значительного улучшения функции дыхания на фоне использования этого препарата отмечено не было. Тем не менее Комитет ЕМА по лекарственным средствам для человека (CHMP) недавно уже рекомендовал к одобрению меполизумаб для лечения тяжелых форм эозинофильной БА. Вскоре такое одобрение ожидается и от FDA (летом экспертный комитет по разработке препаратов для лечения легочных и аллергических заболеваний при FDA рекомендовал утвердить препарат для терапии тяжелых форм астмы у взрослых старше 18 лет).

Еще два препарата, блокирующие рецепторы ИЛ-5, – бенрализумаб и реслизумаб – продемонстрировали эффективность в лечении тяжелой БА в клинических исследованиях Ia и IIb стадий. В настоящее время они проходят III фазу клинических испытаний.

Важную роль в патогенезе эозинофильной БА играют и такие цитокины, как ИЛ-13 и ИЛ-4. Разрабатывается и изучается целый ряд препаратов, блокирующих эти цитокины. Некоторые из них демонстрируют

обнадеживающие результаты (алтракинцепт, дупилумаб, лебрикизумаб, тралокинумаб, анрукинумаб, питракинра, Amg-317). Наиболее эффективна эта группа препаратов у пациентов с так называемыми Th2-ассоциированными фенотипами БА, идентифицировать которые можно с помощью биомаркера периостины.

Еще одно вещество, которое в последнее время активно изучается при БА, – простагландин D2. Он активирует DP2-рецепторы, известные также как хемоаттрактант рецептор-гомологичной молекулы Th2-хеллеров (CRTN2). В клинической разработке сегодня находится несколько антагонистов CRTN2, которые уже показали клиническую эффективность в исследованиях II фазы.

Ключевую роль в воспалительных реакциях разной этиологии, в том числе и при БА, играет фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Некоторые антагонисты ФНО- α (инфликсимаб, голимумаб, этанерцепт) уже изучены при тяжелой БА, однако полученные на сегодня результаты пока не очень обнадеживают.

При БА потенциальными терапевтическими мишениями, изучаемыми в настоящее время, являются и многие другие цитокины. Часть из них нужно блокировать в связи с их провоспалительными эффектами (ИЛ-9, ИЛ-17, ИЛ-25, ИЛ-33, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, тимусный стромальный

лимфопоэтин), а другие, напротив, можно теоретически применять для подавления воспалительного процесса (ИЛ-10, ИЛ-12 и др.).

В качестве потенциальной терапевтической мишени интересны для исследователей и хемокины – разновидность цитокинов небольшого размера, контролирующие процессы миграции и активации клеток иммунной системы. Особое внимание привлекают хемокины, которые отвечают за рекрутинг тучных клеток, эозинофилов и рецепторы к ним.

Что касается влияния на гладкомышечные клетки, в последнее время большое внимание уделяется роли кальция в развитии гиперреактивности бронхов. Группа ученых из США и Великобритании (Yarova et al., 2015) установили, что повышение уровня внеклеточного кальция может активировать гладкомышечные клетки дыхательных путей через кальций-чувствительные рецепторы (CASR), а у больных БА отмечается более высокая экспрессия этих рецепторов, чем у здоровых людей. Авторы этой работы считают, что антагонисты CASR могут предотвращать спазм бронхов у пациентов с БА.

Стоит подчеркнуть, что выше представлены лишь некоторые направления научно-исследовательской работы по поиску новых препаратов для лечения БА. Патогенез астмы многосторонний и многофакторный, поэтому потенциальных терапевтических

мишеней много и осветить их все в рамках небольшой публикации нереально.

Новые информационные технологии в лечении и мониторинге БА

С каждым годом стремительно растет доля технологически подкованных пациентов, активно использующих смартфоны и планшеты в различных сферах своей жизни. Эти устройства все больше привлекаются и к контролю хронических заболеваний, среди которых, в первую очередь, следует отметить диабет и астму, требующие хорошей дисциплины в плане поддерживающей терапии.

Уже сегодня пациентам с БА предлагается целый ряд мобильных приложений, которые позволяют вести дневник самонаблюдения, вовремя принимать лекарства за счет напоминаний, передавать информацию лечащему врачу, оперативно получать информацию о препаратах и инструкции по оказанию неотложной помощи и т.д. Также выпускаются специальные датчики для мобильных устройств, которые собирают информацию об окружающей среде (поллютанты, температура, влажность воздуха и т.д.) и помогают определить триггеры обострений. Внедряются в клиническую практику и новые диставочные устройства, сигнализирующие о пропуске приема препарата.

Подготовила Наталья Мищенко



Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

на нашому сайті
www.health-ua.com

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



Архів з 2003 року

K. Kowal, L. DuBuske

Биластин в лечении аллергического ринита

Продолжение. Начало на стр. 3

Клинические исследования

Эффективность пяти доз биластина (2,5; 5; 10; 20 и 50 мг) при аллергической кожной сыпи изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 21 здорового добровольца, которые перорально принимали одну дозу препарата [21]. Все дозы биластина обеспечивали сопоставимую с цетиризином (10 мг) или более высокую эффективность от начала исследования до 12 ч после приема; ингибиование аллергической реакции достигало 50%. Через 24 ч только самая высокая доза биластина по-прежнему обеспечивала ингибицию кожной реакции на 50% [20]. Сравнение площади под кривыми, отражающими динамику размера аллергических папул во времени, показало, что биластин в дозе 20 мг не уступал по эффективности цетиризину в дозе 100 мг [21].

Баланс между периферическими H₁-антагистаминными эффектами биластина и нежелательными влияниями на ЦНС изучали в рандомизированном перекрестном двойном слепом исследовании с двойным контролем у 20 здоровых молодых добровольцев [22]. Эффекты биластина сравнивали с плацебо и гидроксизином — H₁-антагистаминным препаратом первого поколения с известным подавляющим влиянием на ЦНС [22]. Антигистаминную активность биластина оценивали после приема одной дозы и через 7 дней терапии в трех дозах (20, 40 и 80 мг), измеряя объективный показатель — уменьшение размеров гистамин-индужированной кожной сыпи, а также по субъективным данным — выраженность боли, зуда и жжения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Действие на ЦНС изучали с использованием психомоторного теста (РРТ), в котором оценивались двигательная активность, восприятие, внимание и ассоциативная интеграция [22]. Кроме того, учитывалась и субъективная оценка влияния препарата на жизнедеятельность по ВАШ. Биластин показал себя как мощный H₁-антагистаминный препарат с быстрым началом действия, во всех изучавшихся дозах достоверно превосходил плацебо, уменьшая размеры гистамин-индужированной сыпи с 2 до 8 ч после приема [22]. Магнитуда супрессивного эффекта через 4, 6 и 8 ч после приема дозы была сопоставимой с таковой у гидроксизина в дозе 25 мг. Через 1 ч после приема однократная доза 20 мг биластина была менее эффективной, чем дозы 40 и 80 мг, но все-таки превосходила по эффективности плацебо. Через 1 и 2 ч после приема гидроксизина в дозе 25 мг уступал по эффективности всем дозам биластина. Две высшие дозы биластина обеспечивали достоверную редукцию гистамин-индужированной сыпи через 24 ч после приема; величина эффекта была сравнимой с действием гидроксизина в дозе 25 мг. Похожий профиль периферической анти-H₁-активности наблюдался после 7 дней повторного приема препарата [22].

Как при однократном, так и при повторном приеме биластина в дозе 20 мг не отмечалось ни объективных, ни субъективных признаков подавляющего влияния на ЦНС [22]. Назначение более высоких доз ассоциировалось с субъективным ощущением седации, но объективное ухудшение результатов теста РРТ наблюдалось только после приема 80 мг биластина, при этом действие на ЦНС все же было достоверно меньшим, чем у гидроксизина в дозе 25 мг. Подавление ЦНС происходило между 1 и 8 ч после приема дозы. При повторном приеме биластина в течение 7 дней через 24 ч после приема последней дозы не наблюдалось отклонений результатов теста РРТ или субъективных жалоб на седацию [22].

Эффективность биластина при АР. Эффективность биластина изучали у пациентов с САР и КАР. Терапевтические эффекты биластина при САР оценивали в двух больших международных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1400 пациентов [23, 24]. В исследованиях применялись почти идентичные дизайны, критерии эффективности и безопасности, но только в первом из них оценивалось влияние на качество жизни. В обоих исследованиях применяли двойной контроль: плацебо и альтернативный H₁-антагистаминный препарат второго поколения. В качестве первичного исхода оценивали площадь под кривой общего счета симптомов (TSS), в котором учитывали назальные и неназальные симптомы. Пациенты отмечали симптомы в дневнике с первого по 14-й день. Назальные (заложенность, ринорея, чихание и зуд) и неназальные симптомы (глазной зуд, жжение, покраснение, ощущение постороннего тела в глазу, слезотечение, зуд в ушах или области неба) ранжировали в баллах от 0 до 3, где 0 — отсутствие симптома, 1 — легкий симптом, иногда возникающий, но не тревожащий; 2 — умеренно выраженный симптом, который появляется часто и беспокоит; 3 — резко выраженный симптом, который присутствует постоянно и нарушает сон и работоспособность [23, 24]. Вторичными исходами служили общая оценка дискомфорта, вызванного ринитом, и общее клиническое впечатление исследователя (GCI). Дискомфорт измеряли по ВАШ, а общее впечатление врача основывалось на выраженности терапевтического эффекта и побочных явлений. Дополнительно в одном из исследований оценивали семь доменов качества жизни, связанных с рино-конъюнктивитом: ограничения активности, эмоциональный фон, глазные симптомы, неполлинозные симптомы, назальные симптомы, влияние на трудоспособность, расстройства сна. Каждый из аспектов пациенты оценивали по 7-балльной

Таблица 3. Рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования, в которых изучалась эффективность биластина при АР

Исследование	Пациенты (n)	Длительность	Препараты сравнения	Первичный критерий эффективности и основные результаты
Bachert C. et al. [23]	CAP (721)	2 нед	Дезлоратадин 5 мг/сут, плацебо	Уменьшение AUC TSS: биластин (-48,9%) = дезлоратадин (-49,5%) < плацебо (-37,4%)
Kuna P. et al. [24]	CAP (681)	2 нед	Цетиризин 10 мг/сут, плацебо	Уменьшение AUC TSS: биластин (-65,2%) = цетиризин (-71,5%) < плацебо (-40,7%)
Horak F. et al. [25]	CAP (75)	Одна доза	Цетиризин 10 мг, фексофенадин 120 мг, плацебо	AUC TSS ₀₋₄ : биластин (172±8,1) = цетиризин (164,8±8) = фексофенадин (176,5±8,2) < плацебо (212,5±10,2). AUC TSS ₂₂₋₂₆ : биластин (165,4±8,7) = цетиризин (150,4±8,7) < фексофенадин (193,2±9,9) < плацебо (218,1±10)
Sastre J. et al. [26]	КАР (650)	4 нед	Цетиризин 10 мг/сут, плацебо	AUC TSS: биластин = цетиризин = плацебо AUC TSS: биластин = цетиризин < плацебо*

* в подгруппах пациентов из Европы и Южной Америки
CAP — сезонный аллергический ринит; КАР — круглогодичный аллергический ринит; AUC TSS — площадь под кривой общего счета симптомов; TSS₀₋₄ — общий счет симптомов в первые 4 ч после приема препарата; TSS₂₂₋₂₆ — общий счет симптомов через 22–26 ч после приема препарата

шкале, где 0 — не беспокоящие проявления, 7 — резко нарушающие жизнедеятельность проявления [22].

В обоих исследованиях у пациентов с CAP (n=1402) первичный критерий (площадь под кривой общего счета симптомов) достоверно уменьшился относительно исходного в группе биластина сопоставимо с группой активного препарата сравнения, и этот эффект достоверно превосходил эффект плацебо (табл. 3). Назальные и неназальные симптомы АР прогрессивно уменьшались в группах активной терапии с достоверными отличиями от группы плацебо [23, 24]. Оценка пациентами дискомфорта от ринита и GCI исследователей на 14-й день также указывали на преимущество биластина и активных компараторов перед плацебо [24]. В исследовании с оценкой влияния на качество жизни пациентов биластин и дезлоратадин достоверно превосходили плацебо по этому критерию: оба препарата улучшали общую оценку на 1,6 балла, плацебо — на 1,3 балла; p<0,005 [23].

Достоверное преимущество активной терапии перед плацебо отмечалось уже с первого дня согласно оценкам TSS, которые пациенты делали дважды в день [24]. По сравнению с плацебо на фоне терапии биластином и цетиризином значительно уменьшились индивидуальные оценки назальных и неназальных симптомов через 7 дней и, за исключением покраснения глаз, через 14 дней лечения [24]. Улучшение оценок назальных и неназальных симптомов по сравнению с исходными было достоверно большим в группах биластина (42,4 и 49,8% соответственно) и цетиризина (48,2 и 51,0% соответственно), чем в группе плацебо (26,9 и 27,6% соответственно; p<0,001 для всех сравнений). Подобным образом субъективные оценки дискомфорта, вызванного ринитом, а также GCI исследователей на 14-й день указывали на преимущества биластина и цетиризина перед плацебо [24].

Эффективность биластина при САР также была показана в исследовании с контролируемой экспозицией аллергена (Vienna Challenge Chamber) [25]. Биластин в дозе 20 мг не уступал по эффективности 10 мг цетиризина и 120 мг фексофенадина в первые 4 ч после приема, достоверно уменьшая общий счет симптомов по сравнению с плацебо. Через 22–26 ч после приема последней дозы биластин и цетиризин были эффективнее фексофенадина и плацебо [25].

В большом международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с КАР биластин в дозе 20 мг один раз в сутки не уступал по эффективности 10 мг цетиризина и превосходил плацебо только в подгруппах пациентов из Европы и Южной Америки [26]. Причиной недостаточной эффективности биластина в общей популяции исследования была большая вариабельность оценок симптомов, поступавших из разных стран, особенно у пациентов из Южной Африки [26].

Безопасность

В целом терапия биластином была безопасной и хорошо переносилась в дозах от 2,5 до 80 мг/сут [16, 17, 22, 23, 24]. Как доклинические, так и клинические исследования с участием 2000 пациентов установили, что биластин в дозе 20 мг/сут чаще всего вызывает такие побочные эффекты, как головная боль, сонливость, утомляемость и диспноэ, но они регистрировались реже, чем у больных, принимавших H₁-антагистаминный препарат первого поколения гидроксизин, и реже, чем у пациентов, которые принимали 10 мг цетиризина в день [23, 24]. Частота побочных эффектов биластина в дозе 20 мг один раз в сутки, которая использовалась для лечения АР, была сравнима с таковой у дезлоратадина [23]. Частота сонливости и психомоторной заторможенности была выше, чем в группе плацебо, только у пациентов, которые получали биластин в дозе 40 мг/сут [22]. Однако она была по-прежнему меньшей, чем у больных, принимавших 10 мг цетиризина [22]. Ни одна из доз биластина (20, 40 или 80 мг) не вызывала антихолинергических эффектов, таких как сухость во рту [22–24], что согласуется с данными о высокой селективности биластина, полученными в экспериментах *in vitro* [9].

Биластин не вызывал побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе не изменял интервал QT в дозах до 100 мг/сут [16, 21–24]. Одновременный прием биластина и кетоконазола — известного пролонгатора QT, — не усиливал изменения на ЭКГ [19]. Канцерогенность биластина в экспериментах на крысах и мышах не установлена.

Заключение

Биластин является мощным и высокоселективным антигистаминным препаратом второго поколения с доказанной эффективностью и безопасностью при лечении САР. В терапевтических дозах биластин хорошо переносится и не вызывает нарушений психомоторных функций.

Литература

- Settipane R.A., and Schwindt C. Chapter 15: Allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy 27(suppl): S52-S55, 2013.
- Meltzer E.O., Blaiss M.S., Nacleiro R.M. et al. Burden of allergic rhinitis: Allergies in America, Latin America and Asia-Pacific adult surveys. Allergy Asthma Proc 33: S113-S141, 2012.
- Kakumanu S., Glass C. and Craig T. Poor sleep and daytime somnolence in allergic rhinitis: Significance of nasal congestion. Am J Respir Med 1: 195-200, 2002.
- De la Hoz Caballer B., Rodriguez M., Fraj J. et al. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: The cross-sectional study to evaluate work productivity in allergic rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. Am J Rhinol Allergy 26: 390-394, 2012.
- Thompson A.K., Juniper E. and Meltzer E.O. Quality of life in patients with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 85: 338-347, 2000.
- Leynaert B., Neukirch F., Demoly P. et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. J Allergy Clin Immunol 106 (suppl 5): S201-S205, 2001.
- Bousquet J., van Cauwenbergh P. and Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 108 (suppl 5): S147-S334, 2001.
- Bachert C. The role of histamine in allergic disease: Re-appraisal of its inflammatory potential. Allergy 57: 287-296, 2002.
- Corcostegui R., Labraga L., Innerarity A. et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist. Drugs R D 6: 371-384, 2005.
- Corcostegui R., Labraga L., Innerarity A. et al. In vivo pharmacological characterization of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. Drugs R D 7: 219-231, 2006.
- Gonzalo A., Lucero M., and Orijales A. Preclinical pharmacokinetics of bilastine, a new antihistamine drug, in rats and dogs. AAPS J 2007.
- Ganza A., Gonzalo A., Lucero M.L. and Orijales A. Toxicokinetics of bilastine in animals: The effects of the dose and route of administration. Toxicol Lett 180 (suppl): S70, 2008.
- Mumford R., Allan L., Hoey R. et al. The disposition, metabolism and elimination in rats of bilastine, a potent, selective H1 receptor antagonist. Drug Metab Rev 39 (suppl 1): 200-201, 2007.
- Gonzalo A. and Lucero M.L. Identification of processes involved in bilastine bioavailability in rats. Drug metab Rev 40 (suppl 1): 42-43, 2008.
- Lucero M.L., Orijales A. and Morag N. In vitro hepatic metabolism of [¹⁴C]-bilastine. Drug Metab Rev 39 (suppl 1): 114, 2007.
- Roupe K., Sologuren A., Crean C. and Valiente R. The pharmacokinetics of bilastine after single and 14 days once daily administration. Basic Clin Pharmacol Toxicol 101(suppl 1): 148, 2007.
- Roupe K., Sologuren A., Crean C. and Valiente R. Effects of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bilastine. J Clin Pharmacol 47: 1198, 2007.
- Lasserter K.C., Sologuren A., La Noce A. and Dilzer S.C. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. Clin Drug Investig 33: 665-673, 2013.
- Sologuren A., Crean C., Valiente R. and McLeverty D. The drug-drug interaction of ketoconazole on bilastine pharmacokinetics. Basic Clin Pharmacol Toxicol 101(suppl 1): 148-149, 2007.
- Crean C., Valiente R., Sologuren A. and McLeverty D. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of bilastine. J Clin Pharmacol 47: 1198, 2007.
- Sologuren A., Valiente R., Crean C. and McLeverty D. Relationship of dose to inhibition of wheal and flare for 5 doses of bilastine and 10 mg cetirizine. J Clin Pharmacol 47: 1198, 2007.
- Garcia-Gea C., Martinez-Colomer J., Antonjoan R.M. et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H1 antihistamine: A dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. J Clin Psychopharmacol 28: 675-685, 2008.
- Bachert C., Kuna P., Sanquer F. et al. The Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy 64: 158-165, 2009.
- Kuna P., Bachert C., Nowacki Z. et al. The Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Exp Allergy 39: 1338-1347, 2009.
- Horak F., Ziegelmayer P., Ziegelmayer R. and Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. Inflamm Res 59: 391-398, 2010.
- Sastre J., Mullol A., Valero A. and Valiente R. Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. Curr Med Res Opin 28: 121-130, 2012.

Am J Rhinol Allergy 28, 312-316, 2014

Перевод с англ. Дмитрия Молчанова



Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет®



усуває нежить¹



полегшує носове дихання²



запобігає ускладненням³



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

Синупрет®. Показання для застосування: Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти від 12 років – 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування грудю. 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.

Синупрет® сироп: Р.П. №UA/4373/03/01 від 24.07.15. **Синупрет® форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 24.07.15.

Синупрет® краплі: Р.П. №UA/4373/02/01 від 18.05.11. **Синупрет® таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 20.04.11.

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.

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Біластин в лечении аллергического ринита
K. Kowal, L. DuBuske 3, 7

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Лечение бронхиальной астмы: заглянем в будущее Ю.И. Фещенко	5-6
Эозинофильная пневмония у детей: клиническое наблюдение А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Л.Г. Тельнова и др.	15-17
Ефективне лікування негоспітальної пневмонії: кілька простих правил Ю.М. Мостовий	18-19
Современные методы контроля над бронхиальной астмой: в центре внимания тиотропия бромид	20-21
Кашель у детей: современные подходы к лечению Е.А. Речкина	22
Новости XXV конгресса Европейского респираторного общества (ERS)	24-25
Атипичные проявления саркоидоза органов дыхания: клинические наблюдения В.К. Гаврисюк, Г.Л. Гуменюк, Е.А. Меренкова и др.	26-27
Диагностика и принципы терапии пневмонического плеврита у детей А.В. Катилов	29-31

СУЧАСНА ФТИЗІАТРІЯ

Нові перспективи подолання туберкульозу: Україна приєдналась до клінічних випробувань нової схеми лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько	36-37
---	-------

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Клиническая эффективность цефпоксимиа при инфекциях дыхательных путей R. Cohen	33-34
Антибактеріальна терапія при інфекціях ЛОР-органів: дотримуватись принципу розумної достатності В.І. Попович	39

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

«Крок за кроком ми маємо йти до Європи, постійно підвищуючи планку надання якісної оториноларингологічної допомоги і рівень професійної освіти...» В.І. Попович	11
Гострий бактеріальний риносинусит. Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування В.І. Попович	12-13
Гострий бактеріальний риносинусит В.І. Попович	14
XII з'їзд оториноларингологів України – ключова подія року	40-41
Тонзиллит и тонзиллофарингит у детей K. Stelter	43
Фармакотерапия ЛОР-заболеваний у беременных С.М. Пухлик, О.В. Титаренко, В.В. Колесниченко	44-46
Місцеві антисептики в оториноларингології: не варто нехтувати можливостями	48

АЛЕРГОЛОГІЯ

Цетиризин в лечении аллергического ринита: вопросы и ответы	35
Алергічні реакції негайного типу в дітей: набряк Квінке й анафілактичний шок Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф	47
Нові можливості контролю та лікування хронічної крапив'янки С.В. Зайков, А.Є. Богомолов, О.В. Катілов.	50-52



Біластин – неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту*



Біластин покращує якість життя^{1,2}

*Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 09.09.2014.
**Таблетку слід застосовувати внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після прийому ікі або фруктового соку.

1. Järegull I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21 (3): 16-23. 2. Bachert C et al. Allergy 2010;65(593):1-13.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

АНОНС



Уважаемые коллеги!

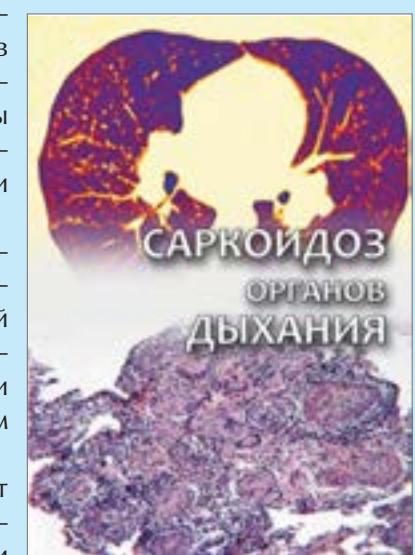
В этом году вышла в свет книга под редакцией
доктора медицинских наук, профессора
Владимира Константиновича Гаврисюка

«Саркоидоз органов дыхания»

В книге изложены сведения о заболеваемости, возможных причинах, патогенезе и клинических проявлениях саркоидоза органов дыхания, а также в виде алгоритмов представлены современные принципы диагностики и лечения. Особое внимание удалено вопросам лучевой и дифференциальной диагностики с лимфаденопатиями и легочными диссеминациями другого происхождения. Дано обоснование показаний к применению инвазивных методов исследования с целью верификации диагноза. Изложены показания и режимы терапии глюкокортикоидами, иммуносупрессантами и другими препаратами первой и второй линии.

В качестве приложения представлен оригинальный текст Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высоко-специализированной) медицинской помощи «Саркоидоз», разработанного с участием авторов книги.

Книга «Саркоидоз органов дыхания» будет распространяться на тематических конференциях. В настоящее время ее можно найти как в Национальной научной медицинской библиотеке, так и в областных. Также в свободном доступе книга находится на сайте Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины.



Книга предназначена для пульмонологов, фтизиатров, терапевтов, семейных врачей и рентгенологов.

**Передплатна з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріншити»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я[®] України

**«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»**

35272

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**

37635

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»
37638**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»
86683**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561**

**НАШ САЙТ:
*www.health-ua.com***

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

**У середньому
понад 8000
відвідувань
на день**

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.м.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.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

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

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

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

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

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

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., професор, академік НАМН України

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

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

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

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

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

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

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи 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.м.н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Ігор Дмитрович

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

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.

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція 521-86-98, 521-86-97

Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86

Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28

Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.

Підписано до друку 05.10.2015 р.

Замовлення №

Наклад 15 000 прим. Юридично підтверджений наклад.

**В.І. Попович**

доктор медичних наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальністю «Оториноларингологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету



«Крок за кроком ми маємо йти до Європи, постійно підвищуючи планку надання якісної оториноларингологічної допомоги і рівень професійної освіти...»

Лікар – людина, що присвятила себе служінню іншим людям і бере на себе відповідальність за найдорожче у світі – життя. Однак вважається, що після прийняття клятви Гіппократа на шиї лікаря «затягується стетоскоп», а на його житті ставиться великий червоний хрест. Медична наука та практика дуже динамічно розвиваються, ніщо не стоїть на місці, і сьогодні лікарі повинні змінювати свої погляди й підходи до лікування, ставлення до пацієнта – це вимога сучасності. Для того щоб бути справжнім фахівцем, треба йти в ногу з часом.

? Гострий риносинусит – захворювання, з яким отоларинголог, педіатр чи сімейний лікар має справу майже щодня, і в більшості випадків пацієнт отримує рецепт на антибіотик. Наскільки обґрутованою є така лікувальна тактика?

– Так, гострий риносинусит, як і інші інфекції ЛОР-органів, є одним із найбільш поширеніх захворювань та найбільш частою причиною звернення за медичною допомогою. Однак, незважаючи на те що більшість випадків цих захворювань спричинена вірусними інфекціями, ми зустрічаємося з досить частим необґрутованим призначенням антибактеріальних препаратів. На жаль, протягом кількох десятиліть існувала певна «норма» призначення антибіотиків – останні призначалися приблизно 60-70% пацієнтів. Спостереження і дослідження показали, що цей підхід себе не виправдав, оскільки не відбулося очікуваного приросту в ефективності лікування. Більше того, наслідком такої практики став різкий ріст кількості резистентних штамів мікроорганізмів.

? З якими проблемами може мати справу людство у майбутньому внаслідок формування резистентних штамів мікроорганізмів?

– Всеєвропейська організація охорони здоров'я (ВООЗ) заявляє, що стійкість до антибіотиків є глобальною проблемою. ВООЗ були проаналізовані дані із 114 країн світу, на підставі яких можна зробити висновок про те, що на сьогодні резистентність до антибіотиків спостерігається у всьому світі. Проблема резистентності безпосередньо пов'язана зі зниженням ефективності лікування, особливо за наявності безумовних показань до антибактеріальної терапії. Експерти прогнозують настання «постантбиотичної» епохи, коли люди, можливо, будуть вмирати внаслідок простих інфекцій, які раніше протягом десятиліть вважалися легковиліковими.

Слід зазначити, що про економічні та соціальні наслідки поширеності резистентних штамів мікроорганізмів експерти попереджали і раніше. Враховуючи потреби охорони здоров'я, з 60-х років минулого століття фармацевтична промисловість активно постачала на ринок нові антибіотики. Однак ситуація кардинально змінилась в останні 20 років. Процес відкриття і впровадження нових молекул перешов у стагнацію (рис. 1).

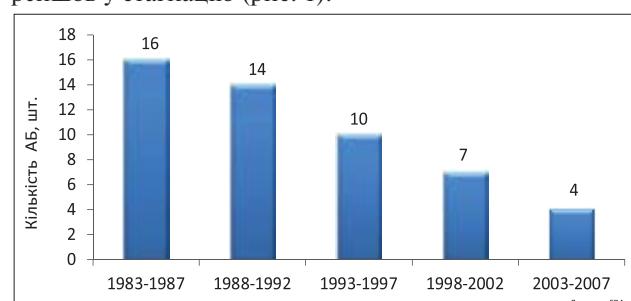


Рис. 1. Кількість нових антибіотиків, зареєстрованих з 1983 по 2007 рр.

Сам механізм формування резистентності доволі простий. Антибактеріальна терапія, основною метою якої є ерадикація патогенів, в силу тих чи інших причин не досягає своєї мети, в результаті чого відбувається селекція резистентних мікроорганізмів всередині їх популяції. Мікроорганізми швидко мутують і набувають резистентності навіть до відносно нових антибактеріальних препаратів. В результаті люди хворіють довше і частіше помирають. Дуже показовою є світова статистика

щодо рівня смертності від інфекцій, насамперед респіраторних (рис. 2).

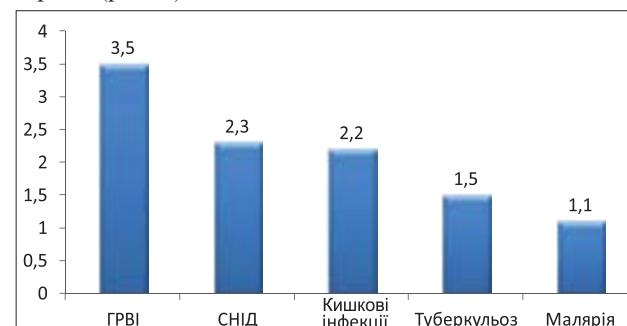


Рис. 2. Основні інфекційні причини смертності в світі у 1998 році (млн осіб)

? Що обумовило виникнення такої ситуації?

– Причин цього є достатньо багато, в тому числі глобальних. Але низка причин залежить серед іншого і від нас, лікарів, і від нашої співпраці з пацієнтами. Зазначу, що їх не так і багато (рис. 3). По-перше, це призначення антибіотиків за відсутності показань, «на всякий випадок», що пов'язано насамперед із якістю діагностики. По-друге, неадекватна антибіотикотерапія на тлі відсутності адекватного патогенетичного лікування. Значний вплив на формування резистентності також мають припинення прийому антибіотика після суб'єктивного покращення стану, використання някісних ліків, а також безрецептурний продаж препаратів.



Рис. 3. Основні причини антибіотикорезистентності

Міжнародний досвід показує, що неадекватне призначення, неконтрольоване використання, недостатні дози, можливо, широке використання препаратів із недоведеною біоеквівалентністю вже привели до практичної втрати важливих груп препаратів: тетрациклінів, ранніх цефалоспоринів і триметоприму/сульфаметоксазолу. В останні роки прослідковується чітка тенденція до формування вже у найближчому майбутньому резистентності до ще одного класу життєво важливих антибіотиків – макролідів.

? Чи можливо зупинити процес формування антибіотикорезистентності?

– З позицій національної безпеки протидія розповсюдженю проблемних мікроорганізмів є пріоритетним завданням. Впровадження в практику охорони здоров'я обґрутованих, заснованих на доказах медико-технологоческих документів, зокрема протоколів лікування, які

допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових дій, – єдиний механізм, здатний забезпечити захист національних інтересів з цієї проблеми. У зв'язку з цим необхідно аналізувати і розуміти причини змін сучасних міжнародних рекомендацій, щоб визначити дії як лікарів, так і організаторів охорони здоров'я.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит у дорослих та дітей» має на меті забезпечити якість, ефективність та рівні можливості доступу пацієнтів до медичної допомоги, що базується на даних доказової медицини, та встановити єдині вимоги щодо профілактики, діагностики та лікування пацієнтів з гострим риносинуситом, включаючи і антибактеріальну терапію.

У зазначеному документі зосереджено увагу на переважно клінічних критеріях діагностики (немає потреби підтверджувати діагноз іншими складними методами діагностики). Антибактеріальну терапію слід призначати тільки тим пацієнтам, у яких клінічна картина захворювання відповідає критеріям гострого бактеріального риносинуситу з урахуванням ступеня тяжкості захворювання. Останній визначається із урахуванням як точки зору лікаря, так і суб'єктивної оцінки стану самим пацієнтом. Оскільки згідно з діагностичними критеріями неможливо достовірно встановити бактеріальний етіологічний чинник, основу антибактеріальної терапії складає емпіричний вибір антибактеріального препарату. Греське слово «емпірична» означає терапію, яка повинна покласти початок знищенню, в першу чергу, найбільш вірогідних і потенційно небезпечних збудників захворювання. Слід зазначити, що призначення антибіотика при гострому бактеріальному риносинуситі має надзвичайно важливе значення в якості етіотропної терапії. Однак не існує «ідеального» антибіотика, який би забезпечував 100% клінічну та бактеріологічну ефективність, а прогресування запального процесу, «запущеного» бактеріальною інфекцією, ще більше зменшує ерадикаційну здатність антибіотикотерапії. Інакше кажучи, антибактеріальною монотерапією вилікувати пацієнта із бактеріальним запаленням неможливо, і це ще один механізм формування резистентності. Тому етіопатогенетично обґрутоване лікування вимагає призначення препаратів з впливом на провідні патогенетичні ланки гострого бактеріального риносинуситу. Крім того, враховуючи наявність на тлі бактеріальної інфекції локального імунодефіциту, бажано також використовувати препарати з додатковою імуностимулюючою та антибактеріальною (але не антибіотики) дією. Згідно з новітніми даними таке комплексне лікування проявляє виразний синергічний ефект відносно антибактеріальної терапії та дозволяє на третину покращити результативність лікування.

Кожен практикуючий лікар повинен пам'ятати, що передти до подальше формування резистентності та зберегти сучасні антибактеріальні препарати для наступних поколінь можливо лише при їх раціональному використанні. Проведення діагностики, лікування та профілактики відповідно до клінічних протоколів надання медичної допомоги – один із найважливіших кроків у цьому напрямку.

Ключові положення раціональної антибіотикотерапії:

Збудник – типовий

Лікування – емпірична антибактеріальна терапія з оцінкою ефективності у визначені терміни

Інтереси пацієнта – лікування за показаннями, за побігання поліпрагмазії

Юридичний самозахист – пріоритет антибіотикам, включеним в стандарти лікування як препарати вибору з мінімальним ризиком побічних ефектів.

**Івано-Франківський національний медичний університет**

В.І. Попович, доктор медичних наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальністю «Оториноларингологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Гострий бактеріальний риносинусит.

Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування

Гострі риносинусити (ГРС) належать до групи гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) – збірної групи захворювань, спричинюваних різними факторами, які поєднані на основі спільнотності епідеміології, патогенезу та особливостей клініки і при яких ураження дихальних шляхів є провідним синдромом.
Згідно із статистичними даними гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) зустрічається у 5-8% пацієнтів.

Раніше запалення синусів асоціювалось, як правило, з наявністю інфекції (вірусної чи бактеріальної). Із надбанням нової інформації про природний перебіг ГРС стало очевидним, що в основі патологічних процесів лежить не тільки і не стільки інфекція. Тому в останні роки існує загальне погодження, що ГРС може бути визнаний як запалення (але не інфекція) слизової оболонки. Визначальна роль бактеріальної інфекції залишається в етіопатогенезі тільки ГБРС. Таким чином, запалення і бактеріальна інфекція з сучасних позицій не є тотожними поняттями, оскільки запалення може бути обумовлене як інфекційними, так і неінфекційними чинниками. Однак ГБРС етіологічно в значній кількості випадків пов'язаний із гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ). Вірусна інфекція надзвичайно швидко запускає патогенетичний каскад запалення, але як етіологічний фактор швидко втраче свою актуальність. Наростаючі запальні зміни слизової оболонки, запущені вірусами чи будь якими іншими провокуючими факторами (переохолодження, вдихання надмірно холодного чи гарячого повітря, агресивні фізичні та хімічні чинники і т.п.), спричиняють підвищення в'язкості секрету, що різко знижує ефективність мукоциліарного транспорту і на тлі наростаючої дисфункції співіснування приносових пазух призводить до порушення дренажу. Таким чином, гострий вірусний риносинусит швидко трансформується в післявірусний, який в частині випадків обумовлений бактеріальним чинником. Зміна реологічних властивостей назального секрету та дисфункція співіснування приносових пазух призводять до порушення елімінації патологічних виділень і є ключовими моментами, які відображають складний каскад ланок патогенезу ГБРС. Вивчення й розуміння основних ланок і етапів розвитку захворювання є основною умовою для призначення етіопатогенетичного лікування. Зазначимо, що застосування комплексу препаратів етіотропної, патогенетичної та симптоматичної дії дозволяє забезпечити високу ефективність лікувальних заходів.

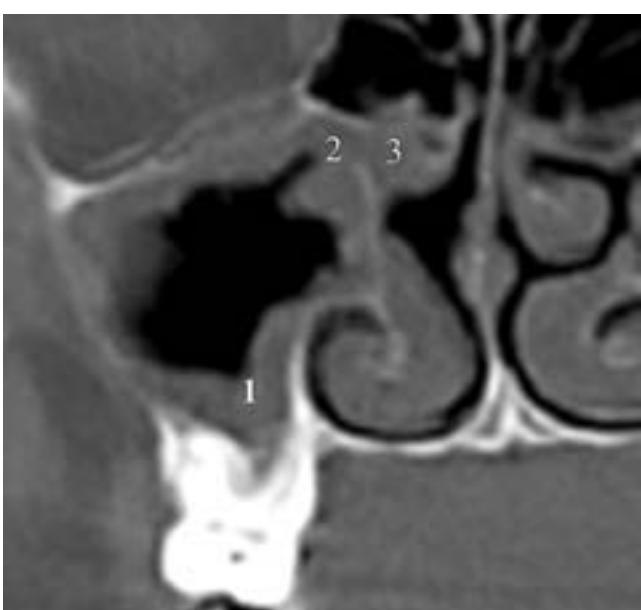


Рис. 1. Комп'ютерна томограма хворого на ГБРС

Співіснання з пазухою блоковане.
 1 – набрякли слизова оболонка верхньощелепової пазухи
 2 – блоковане співіснання верхньощелепової пазухи
 3 – остіомеатальний комплекс

Етіопатогенез

Провідною ланкою патогенезу ГБРС, як і післявірусного риносинуситу, є набряк слизової оболонки носової порожнини, зокрема остіо-меатального комплексу та приносових пазух. На тлі наростаючого запалення та набряку слизової оболонки змінюються реологічні властивості назального секрету. Зменшення товщини золь-фази назального слизу призводить до порушення функції мукоциліарного транспорту та евакуації гель-фази. Це є причиною накопичення патологічно зміненного секрету на поверхні слизової оболонки і поглиблення запальних патологічних змін. Наростаючий запальний набряк слизової оболонки посилює функціональну недостатність співіснання приносових пазух і призводить до їх повної блокади (рис. 1).

На тлі застою та накопичення в пазухах секрету і практично повного паралічу мукоциліарного транспорту формується ключова ланка ГБРС – патогенізація сапрофітної флори. Внаслідок порушення неспецифічної та специфічної ланок імунітету (резистентності) слизової оболонки в пазусі із повністю блокованим співіснанням сапрофітна флора набуває патогенних властивостей. Провідну роль відіграють *Streptococcus pneumoniae* (42% випадків), *Haemophilus influenzae* (29-47%; до 38% штамів продукують β-лактамази), *Moraxella catarrhalis* (22%; до 100% штамів продукують β-лактамази), асоціація *Staphylococcus aureus* + ентеробактерії (10% випадків; до 100% штамів продукують β-лактамази). Атипові збудники при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів проідного клінічного значення не мають.

Внаслідок приєдання бактеріального компоненту запальний процес поглибується, розповсюджується на власну пластинку слизової оболонки, що призводить до посилення її набряку. Таким чином гострий післявірусний риносинусит трансформується в гострий бактеріальний.

Оскільки запальні зміни при ГБРС стосуються не тільки поверхневого шару, а практично всієї товщі слизової оболонки, то ці запальні морфологічні зміни можна охарактеризувати як мукозит.

Таким чином, поглиблення і наростання інфільтративно-запальних змін слизової оболонки, які характерні для гострого післявірусного риносинуситу, призводять до повної блокади співіснання, що є передумовою розвитку ГБРС.

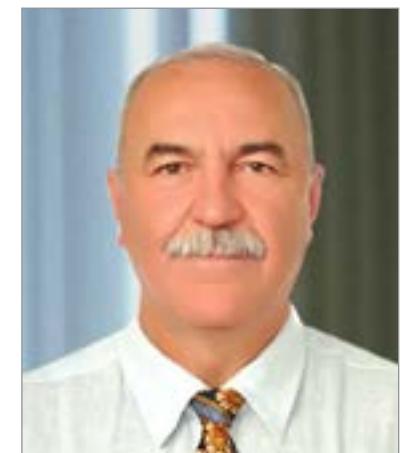
Методи діагностики та інтерпретація отриманих даних

Діагноз ГБРС встановлюється із урахуванням сукупності типових клінічних симптомів захворювання, часових критеріїв (строки виникнення та тривалості симптомів), а також оцінки ступеня тяжкості перебігу захворювання.

До основних клінічних симптомів ГБРС (як і інших форм ГРС – вірусного та післявірусного) слід відносити наступні (табл. 1).

Високою є вірогідність ГБРС за наявності у хворого скарг на значний локальний біль (переважно однобічний), прозорих чи «гнійних» виділень з носа (переважно з однієї сторони).

Аналіз і оцінка суб'єктивних проявів захворювання особливо актуальні для лікарів всіх спеціальностей: оториноларингологів, загальної практики-сімейної медицини, педіатрів, терапевтів, оскільки оцінка тяжкості клінічних проявів є основою діагностики ГРС.

**Дані об'єктивних обстежень**

Зовнішній огляд. При зовнішньому огляді звертають увагу на стан м'яких тканин обличчя. Часто спостерігається легкий симетричний набряк тканин орбіт. Проводять пальпацію передньої та нижньої стінок лобних пазух, внутрішнього кута очниці, передньої стінки верхньо-щелепних пазух, а також місця виходу п.н. supra- та infraorbitalis. При ГБРС пальпація і перкусія в проекції пазух, точках виходу п.н. supra- та infraorbitalis можуть бути болючими. Лімфатичні вузли шиї не збільшені.

Фарингоскопія. При орофарингоскопії звертають увагу на стан м'якого піднебіння, бокових відділів глотки, мигдаликів, задньої стінки глотки. У хворих на ГБРС часто виявляють стікання виділень, в тому числі і «гнійних» по задній стінці глотки. Фарингоскопічний метод обстеження доступний лікарю будь-якої спеціальності.

Таблиця 1. Типові клінічні симптоми, важливі для діагностики ГРС

Великі симптоми	Малі симптоми
Біль або розпирання в ділянці обличчя (уроженої пазухи)	Головний біль
Порушення носового дихання	Втомлюваність
Стікання виділень по задній стінці глотки	Неприємний запах з рота
Порушення нюху	Зубний біль
Слизисто-гнійні виділення з носа	Кашель
Гарячка	Біль/відчуття повноти у вусі

Передня риноскопія (проводиться спеціалістом оториноларингологом). Встановлюють наявність гіперемії та набряку слизової оболонки, зокрема в ділянці середньо-гостого ходу, а також патологічних виділень у просвіті носової порожнини. Діагноз ГБРС високо вірогідний за наявності прозорих виділень з носа (переважно з однієї сторони) і одночасної наявності «гнійних» виділень у носовій порожнині. Однак необхідно відмітити, що патогномонічних симптомів ГБРС не існує.

Часові критерії (строки виникнення та тривалості симптомів)

Важливими ознаками ГБРС є:

- погіршення стану після 5-го дня захворювання, особливо після попереднього поліпшення;
- симптоми та ознаки синуситу зберігаються після виникнення протягом 10 днів і більше (рис. 2).

А.С. Сенаторова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 и неонатологии,
Л.Н. Черненко, к.м.н., ассистент кафедры, **Л.Г. Тельнова**, к.м.н., доцент кафедры, **Е.М. Пушкарь**, **Н.В. Башкирова**,
Харківський національний медичний університет, КУОЗ «Областна детская клиническая больница», г. Харьков

Эозинофильная пневмония у детей: клиническое наблюдение

Мальчик К., 6 лет, поступил в пульмонологическое отделение Областной детской клинической больницы с жалобами на повышение температуры тела до 37-38,2°C, кашель, одышку.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен 4 дня, когда впервые появился кашель: вначале – редкий, сухой, затем в течение суток кашель приобрел навязчивый характер, отмечался постоянно, в том числе и в ночное время суток. Мать связывает начало заболевания с контактом ребенка с больным ОРЗ (в семье болен отец). На 2-е сутки температура повысилась до 38°C, кашель стал более продуктивным, интенсивность его уменьшилась, однако появилось затрудненное дыхание и заложенность носа. По рекомендации участкового педиатра ребенок получал амоксициллин, амброксол, виброцил в форме назального спрея). На фоне проводимого лечения состояние ребенка не улучшилось; по направлению педиатра ребенок доставлен в стационар с диагнозом «Острый обструктивный бронхит. Пневмония?».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов. Период новорожденности прошел без осложнений. До 4 мес находился на грудном вскармливании. При введении заменителей грудного молока (адаптированные молочные смеси) отмечались реакции в виде атопического дерматита, респираторные инфекции сопровождались явлениями бронхиальной обструкции (2-3 раза в год). Травм, операций не было. Среди перенесенных инфекционных заболеваний – ветряная оспа в возрасте 4 лет. Вакцинация – соответственно календарю прививок.

При поступлении в стационар состояние ребенка средней тяжести, одышка экспираторного характера с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, кашель влажный, дистанционные хрипы; SpO₂ – 93%. Ребенок беспокойный, капризный, аппетит снижен.

Физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрастным параметрам. Кожа бледная, сухая, отмечается умеренно выраженный цианоз носогубного треугольника, высыпаний нет. Периферические лимфоузлы (затылочные, шейные, подчелюстные, подмыщечные, паховые) мелкие, подвижные, безболезненные. Со стороны костной системы – признаки диспластического статуса: уплощение грудной клетки, асимметрия расположения лопаток, сандалевидная щель, плоскостопие. Дыхательная система: носовое дыхание несколько затруднено из-за выделений слизистого характера; слизистая задней стенки глотки, миндалины – рыхлая, незначительно гиперемирована, миндалины гипертрофированы, налетов нет. Грудная клетка цилиндрической формы, имеет место уплощение в сагittalном направлении, межреберные промежутки слажены, отмечается фиксация плечевого пояса, инспираторное втягивание надгрудинной ямки. Над легкими симметрично с обеих сторон грудной клетки определяется коробочный оттенок перкуторного звука. Частота дыхания – 32 в минуту. Аускультативно дыхание жесткое, выдох удлинен, рассеянные сухие и звучные влажные мелкопузырчатые хрипы над обоими легочными полями, больше справа. Частота сердечных сокращений – 110 в минуту, тоны сердца звучные, ритмичные, учащенны; короткий систолический шум на верхушке и в V точке, в другие области сердца не проводится. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень не выступает из подреберья; селезенка не пальпируется. Стул 1 раз за сутки, оформлен. Мочеиспускание безболезненное, диурез достаточный. Со стороны нервной и эндокринной систем патологических отклонений не выявлено. Диагноз при поступлении: «Острый обструктивный бронхит. Пневмония?».

Для купирования обструктивного синдрома проведено ингаляционное введение β₂-агонистов (Вентолин) через небулайзер. Явления бронхиальной обструкции уменьшились, однако аускультативные данные сохранились; при этом асимметрия хрипов в легких стала более явной: справа на уровне проекции 3-го сегмента отмечалось обилие звучных мелкокалиберных влажных хрипов; слева – рассеянные сухие и влажные разнокалиберные хрипы.

Таким образом, на основании данных анамнеза (кашель, лихорадка в течение 3 дней, отсутствие положительной динамики на фоне проводимого лечения, контакт с больным ОРЗ), данных объективного обследования (интоксикационный синдром, асимметрия физикальных данных в легких), рентгенографии органов грудной полости – ОГП (повышение прозрачности легочных полей симметрично с обеих сторон; справа, в проекции верхней доли на уровне 3-го сегмента отмечается воспалительная инфильтрация очагово-сливного характера средней интенсивности, с нечеткими контурами; корни структурны, тень сердца не изменена, синусы свободны) поставлен предварительный диагноз: «Первичная внегоспитальная правосторонняя очаговая пневмония. Бронхообструктивный синдром».

Данные дополнительных методов обследования. Клинический анализ крови (при поступлении): гемоглобин – 112 г/л, СОЭ – 15 мм/ч, лейкоциты – 11,3×10⁹/л, эозинофилы – 12%, палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 47%, лимфоциты – 30%, моноциты – 6%.

Клинический анализ мочи, копрологическое исследование – без патологических изменений.

Наличие эозинофилии крови, сведения дополнительного анамнеза (в доме есть собака) послужили поводом для проведения исследования крови на наличие антител к гельминтам (результат положительный – повышение уровня антител к токсокарам).

Ребенок получал лечение: стол № 5, гипоаллергенная диета, цефуроксим в/в струйно 100 мг/кг/сут (через периферический катетер), затем перорально 10 мг/кг/сут; Вермокс 3 мг/кг, амброксол 15 мг × 3 раза в день, левоцетиризин (Алерон) 5 мг × 1 раз в день, сальбутамол (Вентолин) через небулайзер в возрастных дозировках. В течение трех дней состояние ребенка улучшилось: температура нормализовалась, явления бронхиальной обструкции значительно уменьшились, нормализовался сон, улучшился аппетит. Физикальные данные: уменьшение гиперпневматизации легких (уменьшение интенсивности коробочного звука), исчезновение сухих свистящих хрипов с обеих сторон, мелкопузырчатых хрипов слева. Справа локализация мелкопузырчатых хрипов сохранялась, количество их уменьшилось.

На 4-й день пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось: отмечалось повышение температуры до 38,3°C, появились выделения из носа, кашель усилился, усилились явления бронхиальной обструкции. Данное состояние расценено как реинфекция. Учитывая ухудшение физикальных данных, проведена повторная рентгенография ОГП, исследование крови в динамике, клиническое исследование мокроты.

На рентгенограмме ОГП: в проекции левой верхней доли на уровне 3-го сегмента отмечается средней интенсивности инфильтрация очагового характера, округлой формы, с четкими контурами. Корни структурны, тень сердца не изменена, синусы свободны. Заключение: эозинофильный инфильтрат?

Результаты анализа крови – увеличение степени эозинофилии до 29%. В цитологическом исследовании мокроты – эозинофилия до 34 экз. в поле зрения, кристаллы Шарко-Лейдена. Уровень общего IgE – в пределах возрастной нормы.

Таким образом, клиническое течение заболевания, данные рентгенографии органов грудной клетки (наличие летучих инфильтратов в легочной ткани), эозинофилии в мокроте, эозинофилии крови и ее нарастание параллельно с изменениями физикальных данных и рентгенологических изменений в легких позволили сделать заключение о наличии у ребенка эозинофильной пневмонии.

К лечению добавлено введение дексаметазона внутривенно в дозе 1 мг/кг/сут. Вопрос относительно продолжения и длительности антибиотикотерапии являлся предметом дискуссии и клинического разбора, в результате которого было решено продолжить введение антибиотика (цефуроксим – перорально) до 7 дней, в терапии продолжить прием противогельминтного препарата (Вормил); учитывая длительность антибактериальной терапии, с целью предупреждения развития дисбиоза кишечника назначен пробиотик.

На фоне короткого курса применения дексаметазона (в течение 3 дней) состояние ребенка улучшилось, отмечалась быстрая положительная динамика заболевания – купирование бронхообструктивного синдрома, нормализация аускультативных данных.

Для справки

Легочные эозинофилии

Легочные эозинофилии (синоним: PIE-синдром – pulmonary infiltration with eosinophilia) – группа заболеваний и синдромов, характеризующихся преходящими легочными инфильтратами и эозинофилией крови, превышающей 1,5×10⁹/л, эозинофилией мокроты, лаважной и плевральной жидкостей.

При проведении контрольной рентгенографии ОГП через 2 нед пребывания в стационаре инфильтративных изменений легочной ткани не отмечалось. Эозинофилия крови составляла 15%.

Ребенок выписан домой под наблюдение участкового педиатра, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению.

Таким образом, приведенный клинический случай показывает, что при рентгенологическом подтверждении пневмонии, сопровождающейся явлениями бронхообструкции, эозинофилией крови (независимо от ее степени) на фоне отягощенного аллергологического анамнеза необходимо проведение дифференциальной диагностики с эозинофильной пневмонией (синдромом Леффлера).

Приводимый клинический случай вряд ли можно отнести к разряду «трудных» диагнозов, однако диагностический поиск усложняется схожестью симптомов эозинофильной пневмонии, острого обструктивного бронхита и пневмонии, обусловленной инфекционными агентами, а также довольно частым наличием эозинофилии крови у детей младшего возраста. Затрудняет диагностику также и небольшая частота встречаемости эозинофильной пневмонии в детской популяции, обусловленная, по-видимому, трудностью верификации заболевания.

Основные физиологические особенности эозинофилов:

- нормальное количество эозинофилов в периферической крови – 1-6%;
- абсолютное количество эозинофилов – 0,08-0,37×10⁹/л;
- количество эозинофилов обратно пропорционально возрасту человека (наибольшее



А.С. Сенаторова

количество эозинофилов – у новорожденных);

– эозинофилы располагаются преимущественно в тканях (100-500 тканевых эозинофилов на 1 эозинофил крови).

Эозинофилы в организме человека выполняют функции главной защиты против личиночных стадий паразитарных инфекций (свойства цитотоксичности), а также модулятора реакций гиперчувствительности (ингибитора и регулятора реакции гиперчувствительности немедленного типа).

В зависимости от количества эозинофилов в периферической крови различают следующие степени эозинофилии:

- незначительная (до 15-20% клеток);
- умеренная (20-50% клеток);
- выраженная (более 50% клеток).

Основными механизмами развития эозинофилии крови являются:

- механизм АТ-зависимого хемотаксиса при паразитарных инфекциях (при участии IgE, IgG);
- истинный механизм гиперэозинофилии крови, опосредованный IgE (при аллергии);
- ответ на хемотаксический фактор, выделяемый опухолевыми клетками;
- собственно опухолевая эозинофилия (субстратом опухоли являются клетки эозинофильного ростка).

До настоящего времени классификация заболеваний органов дыхания, сопровождающихся гиперэозинофильным синдромом у детей, в Украине отсутствует. Согласно классификации A. Fischman (1980) у взрослых легочные эозинофилии включают 5 нозологических форм:

- 1) эозинофильная пневмония паразитарного генеза;
- 2) химически индуцированная (лекарственная) легочная эозинофилия;
- 3) эозинофильная пневмония с бронхообструктивным синдромом;
- 4) эозинофильная пневмония с системными проявлениями (миелопролиферативный гиперэозинофильный синдром);
- 5) эозинофильная пневмония неясной этиологии.

Проявления легочной эозинофилии достаточно разнообразны: от наличия летучих эозинофильных легочных инфильтратов, эозинофильной пневмонии, эозинофильных гранулем, плевральных эозинофилий до васкулитов различной этиологии (лекарственных, паразитарных).

С учетом этиологического фактора выделяют первичные легочные эозинофилии (этиологический фактор остается невыясненным) и вторичные: лекарственные повреждения легких (45%), паразитарные инвазии легких (25%), грибковая сенсибилизация легких (25%), новообразования (до 1%).

Больные предъявляют жалобы, типичные для острых заболеваний органов дыхания: повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, кашель, одышка.

Гиперэозинофильный синдром можно наблюдать при следующих заболеваниях органов дыхания:

- простая эозинофильная пневмония (синдром Леффлера);
- острая оэозинофильная пневмония;
- хроническая эозинофильная пневмония;
- синдром Чарга-Стросса;
- идиопатический эозинофильный синдром;

Продолжение на стр. 16

А.С. Сенаторова, д.м.н., професор, заведуюча кафедрой педиатрии № 1 и неонатологии, Л.Н. Черненко, к.м.н., асистент кафедры, Л.Г. Тельнова, к.м.н., доцент кафедры, Е.М. Пушкарь, Н.В. Башкирова, Харьковский национальный медицинский университет, КУОЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков

Эозинофильная пневмония у детей: клиническое наблюдение

Продолжение. Начало на стр. 15

- аллергический ринит;
- бронхиальная астма;
- аллергический бронхопульмональный аспергиллез;
- бронхосентрический гранулематоз (гистиоцитоз X, саркоидоз);
- инфекционные заболевания, вызванные паразитами;
- аллергические реакции, вызванные приемом медикаментов;
- экзогенный аллергический альвеолит.

Алгоритм врачебной тактики при гиперэозинофилии крови и предположении о наличии эозинофильного поражения органов дыхания:

1. Тщательное изучение анамнеза с установлением наличия домашних животных, отягощенного аллергологического анамнеза (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит), аллергических реакций на лекарственные препараты (на этапах лечения всех заболеваний).

2. Физикальное обследование (вовлечение других органов и систем).

3. Исследование крови, бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, многократные исследования на глистную инвазию, антитела к грибам.

4. Определение уровня IgE.

5. Гистологическое исследование материала с целью выявления специфических морфологических изменений органов и тканей.

Решающими в диагностике заболевания являются исследование крови и рентгенография органов грудной полости. Интересен тот факт, что эозинофилия наиболее выражена не во время максимального развития легочного инфильтрата, а спустя несколько дней.

У детей наиболее часто встречается **простая эозинофильная пневмония, или синдром Леффлера**, для которого характерно наличие «летучих» инфильтратов (рис. 1), выявляемых, как правило, только при рентгенографии органов грудной полости и нередко самостоятельно разрешающихся. Доказано, что в основе развития синдрома Леффлера лежат следующие факторы: атопическая сенсибилизация к аллергенам цветочной пыльцы, грибковым антигенам (особенно рода аспергилл); гельминтная инвазия (аскаридоз, стронгилоидоз, шистосомоз, анкилостомоз, парагонимоз, токсокароз); лекарственная пищевая аллергия. Эозинофилию предопределяет не только наличие гельминтов с тканевой локализацией паразитов и личинок, но и миграция глистов, которые не адаптированы к организму человека (*Toxocara canis*, *Toxocara cati*).

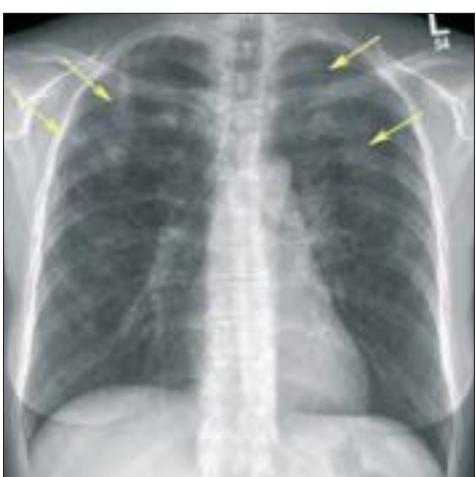


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки: эозинофильные «летучие» инфильтраты

Патогенез окончательно не выяснен. Известно, что инфильтрация тканей эозинофилами происходит вследствие их привлечения из кровотока различными хемотаксическими факторами: эозинофильным хемотаксическим фактором анафилаксии, который выделяется тучными клетками (лаброцитами) при их активации как иммунными (IgE-обусловленными), так и неиммунными механизмами; гистамином; компонентами системы комплемента, особенно C5a; некоторыми лимфокинами.

Для синдрома Леффлера характерны жалобы на сухой кашель, реже – влажный с отделением вязкой мокроты, одышка, болезненность в области трахеи. На рентгенограмме ОГП определяются инфильтраты округлой формы диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, иногда с двусторонней локализацией. Легочные инфильтраты могут сохраняться до нескольких недель, мигрировать по легочным полям и самостоятельно разрешаться, не оставляя рубцовых изменений в легких. В анализе крови определяется повышение количества эозинофилов более чем на 10%, характерно повышение уровня IgE.

Прогноз заболевания благоприятный. Как правило, дегельминтизация и устранение воздействия аллергена приводят к выздоровлению, и назначение глюкокортикоидов (ГКС) не требуется. В некоторых случаях отмечается спонтанное разрешение инфильтратов.

Острая эозинофильная пневмония (острый эозинофильный пневмонит) характеризуется тяжелым течением с развитием симптомов острой легочной недостаточности, бактериальной деструкции легких, острого респираторного дистресс-синдрома, наличием более 40% эозинофилов в лаважной и плевральной жидкости. Бактериологическое исследование при острой эозинофильной пневмонии дает отрицательный результат, подтверждающий неинфекционную природу патологического процесса. Связь заболевания с приемом лекарственных препаратов отсутствует, при лечении ГКС прогноз благоприятный. Клинически для острой эозинофильной пневмонии характерно острое начало на протяжении 1-5 дней, симптомы острой дыхательной недостаточности, требующий респираторной поддержки. Больные предъявляют жалобы на боль в груди, миалгию, гипертемию. При объективном обследовании над легкими аускультивально выслушивается ослабленное везикулярное дыхание и распространенные мелкопузырчатые («целлофановые») хрюпы. При проведении рентгенографии ОГП фиксируют интенсивные инфильтраты смешанной природы, распространяющиеся как на альвеолярное, так и на интерстициальное пространство (чаще в верхних легочных полях). При исследовании периферической крови выявляют нормальное количество или незначительную (до 15%) эозинофилию. При этом в лаважной и плевральной жидкости регистрируют 40% и более эозинофилов. С помощью компьютерной томографии легких выявляют диффузные консолидирующие инфильтраты, которые распространяются на альвеолярную ткань и интерлобарные перегородки, быстрое и частое (в 50% случаев) повреждение плевры. Морфологические особенности острой эозинофильной пневмонии: острое и диффузное геморрагическое поражение альвеол с выраженной инфильтрацией эозинофилами, которые депонируются в альвеолах и интерстициальной ткани, гиалиновые мембранны, гиперплазия пневмоцитов второго типа, наличие кластеров эозинофилов (5-10 клеток в поле зрения).

Особенностью данной патологии является быстрая регрессия процесса на фоне лечения ГКС. В большинстве случаев назначается преднизолон в дозе 1-3-5 мг/кг/сут с постепенной отменой препарата. Ингаляционные стероиды (флутиказон, будесонид) эффективны после отмены перорального применения кортикостероидов, а также на фоне рецидива заболевания.

Хроническая эозинофильная пневмония (хронический эозинофильный пневмонит) в настоящее время рассматривается как вариант простой легочной эозинофилии, которая отличается от синдрома Леффлера существованием и рецидивированием эозинофильных инфильтратов в легких более 4 нед. Для нее характерны длительная фебрильная лихорадка, интоксикация, снижение массы тела, высокая эозинофилия крови в сочетании с инфильтратами в легких и плевральным выпотом.

Суть диагностики хронического эозинофильного пневмонита состоит в исключении атопической сенсибилизации, микотической

и паразитарной инфекции. Применяют дегельминтизацию, антимикотическую терапию, назначают ГКС в дозе 20-30 мг/сут (в пересчете по преднизолону) в течение 4-6 нед. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Идиопатический гиперэозинофильный синдром (синдром Леффлера II, фибропластический пристеночный эндокардит) характеризуется длительным повышением уровня эозинофилов в периферической крови и инфильтрацией этиими клетками многих органов и систем с развитием полиорганных поражений.

При установлении диагноза необходима ориентация на следующие признаки:

- эозинофилия крови более $1,5 \times 10^9 / \text{л}$ в течение более 6 мес;
- отсутствие паразитарной инфекции и аллергических заболеваний;
- доминирование симптомов полиоргального патологического процесса.

Начало заболевания острое или подострое. Первые проявления: анорексия, снижение массы тела, слабость, тошнота, абдоминальная боль, диарея, непродуктивный кашель, зуд кожи, лихорадка, потливость в ночное время, венозное тромбообразование. Позднее среди клинических проявлений выделяется полиорганный синдром, а именно: со стороны органов дыхания – интерстициальные инфильтраты в легких, плевральный выпот; при обследовании сердечно-сосудистой системы – застойная сердечная недостаточность, шумы сердца, нарушения ритма и проводимости (следствие эндомиокардального фиброза); со стороны желудочно-кишечного тракта – гепато- и/или спленомегалия; отмечается дисфункция центральной нервной системы в виде расстройств поведения, делирия, деменции, комы, энцефалопатии, полинейропатии, инсульта. Со стороны системы крови отмечается анемия, реже – тромбоцитопения, лейкоцитоз с выраженной эозинофилией (выше $1,5 \times 10^9 / \text{л}$). В миелограмме – гиперплазия эозинофильного ростка.

Клинически при обследовании органов дыхания отмечается непродуктивный кашель, одышка, рентгенологически выявляются инфильтраты, возникающие вследствие миграции эозинофилов в паренхиму легкого; на поздних стадиях – фиброз легких, инфаркт пневмонии.

Лечебная тактика при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме состоит в назначении ГКС на этапе полиорганного поражения (до 60-90 мг/сут), цитостатиков и препаратов интерферона (при полиорганном поражении и низкой терапевтической эффективности ГКС). При отсутствии полиорганного поражения специфическая терапия не показана, рекомендуется наблюдение больного.

Прогноз неблагоприятный: несмотря на терапию ГКС или цитостатическими препаратами, около 75% пациентов погибают после 3 лет болезни.

Таблица 1. Диагностические критерии БА у детей раннего возраста
(О.И. Ласица, Е.Н. Охотникова, 2000 г.)

Главные (большие)	Дополнительные (малые)
1. Четкий семейный атопический анамнез (наличие атопических заболеваний в нескольких поколениях или у нескольких близких родственников в одном поколении).	1. Сомнительная аллергическая наследственность (наличие аллергических заболеваний (не атопической природы) в одном поколении или у одного из близких родственников).
2. Типичные приступы удушья или удлиненного свистящего выдоха, особенно в ночное время или утренние часы.	2. Приступообразный nocturnal кашель при отсутствии хронических очагов инфекции в носоглотке и патологии гастроэзофагальной зоны.
3. Три и более рецидива бронхобструктивного синдрома при отсутствии хронических очагов инфекции в носоглотке.	3. Четкая связь развития бронхобструктивного синдрома с влиянием инфекционных аллергенов.
4. Четкая связь развития бронхобструктивного синдрома с воздействием неинфекционных аллергенов.	4. Наличие умеренной эозинофилии.
5. Высокий уровень эозинофилии.	5. Наличие низких и умеренных уровней общего IgE в крови.
6. Высокий уровень общего IgE в крови.	6. Наличие других проявлений аллергии у ребенка: пищевая, медикаментозная, проявление атопии.
7. Высокая эффективность пробного противоастматического лечения.	

Примечание: наличие 2 и более больших и 1 малого критерия свидетельствует о достоверном диагнозе, наличие 1 большого и 2 малых критериев говорит о вероятном диагнозе. В последнем случае необходимо проведение пробного противоастматического лечения.

АМОКСИКЛАВ®

Амоксицилін + Клавуланова кислота



ТАБЛЕТКИ,
ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ



ДИТИЧА ФОРМА



ТАБЛЕТКИ, ВКРИТИ
ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ



ДЛЯ В/В ІН'ЄКЦІЙ



ВАШ КЛЮЧ
ДО РІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ!^{1,2,3}



Список літератури:

1. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".
2. Наказ МОЗ України № 181 від 24.03.2009 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Отоларингологія".
3. Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей з пневмонією.

Відпускається за рецептром. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування препарату.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за адресою/ телефоном:

03680, Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк» (044) 495-28-66

www.sandoz.ua

АМОКСИКЛАВ® РП МОЗ України UA/7064/02/01, UA/7064/02/02, UA/7064/01/01, UA/7064/01/02, UA/7064/03/01, UA/7064/03/02, UA/3011/04/02, UA/3011/04/01.

Современные методы контроля над бронхиальной астмой: в центре внимания тиотропия бромид

В настоящее время бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний.

Основной задачей терапии БА является достижение контроля над заболеванием: устранение или минимизация симптомов болезни у пациента, отсутствие ограничений повседневной деятельности, сокращение потребности в препаратах неотложной помощи, снижение частоты обострений.

Среди наиболее современных методов улучшения контроля над БА все чаще называют терапию антихолинергическими средствами, в том числе тиотропия бромидом.

Согласно определению экспертов ВОЗ БА – хроническое заболевание, основой которого является воспалительный процесс в дыхательных путях с участием разнообразных клеточных элементов, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц этот процесс приводит к развитию генерализованной бронхиальной обструкции различной степени выраженности, полностью или частично обратимой спонтанно или под влиянием лечения. Воспалительный процесс вызывает также усиление ответа дыхательных путей в виде бронхиальной обструкции на различные внешние и внутренние стимулы. БА является серьезной социальной, эпидемиологической и медицинской проблемой. БА представляет собой хроническое заболевание дыхательных путей воспалительного характера, которое при неадекватном лечении может значительно влиять на качество жизни пациентов, сокращать продолжительность жизни, приводить к госпитализации, стойкому снижению трудоспособности, являться причиной смерти. Усилия современных врачей и фармакологов позволили достичнуть значительных успехов в лечении БА. Признание ведущей роли аллергического воспаления в патогенезе этого заболевания привело к созданию препаратов, уменьшающих активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Контроль над симптомами БА существенно повысился после внедрения в широкую клиническую практику ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Смертность вследствие БА начала резко снижаться, долгое время среди врачей бытовало мнение, что ИКС являются средствами, способными раз и навсегда решить проблему БА. Действительно, только с 1990 по 2010 г. смертность от БА в мире снизилась среди мужчин с 25 до 13, а среди женщин – с 17 до 9 пациентов на 100 тыс. человек в год (R. Lozano et al., 2012). Тем не менее, к сожалению, и сегодня проблема БА крайне актуальна. В мире около 300 млн больных БА, ее распространенность в разных странах колеблется от 1 до 18% (GINA, 2014). Чрезвычайно важным является тот факт, что снижение смертности не сопровождается снижением заболеваемости БА, которая по-прежнему остается не просто высокой, но и имеет неуклонную тенденцию к росту. По оценкам ВОЗ, ежегодно БА обуславливает потерю 15 млн так называемых DALY (Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1% от общего всемирного ущерба от заболеваний (M. Masoli, 2004).

Современные методы контроля БА

Помимо снижения смертности от БА, широкое использование ИКС, а затем и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) в начале прошлого десятилетия способствовало существенному повышению уровня контроля над симптомами БА по всему миру. Цифры весьма убедительны: в конце 1990-х годов БА отвечала критериям контролируемой примерно у 5-6% пациентов с диагнозом БА, а уже в 2006 году хороший уровень контроля над заболеванием отмечался у 49% больных (K.F. Rabe et al., 2000; M.R. Partridge et al., 2006).

Существуют фиксированные комбинации ИКС и пролонгированных β_2 -адреномиметиков, являющиеся одновременно базисной терапией и симптоматическим средством. Согласно глобальной стратегии GINA фиксированные комбинации являются наиболее эффективными средствами базисной терапии БА, так как позволяют снимать приступ и одновременно являются лечебным средством.

Однако в последние годы тенденция увеличения уровня контроля над симптомами БА практически

исчерпала себя. Все чаще среди практикующих врачей можно услышать мнение, что ИКС «исчерпали себя», «перестали работать», «возникло привыкание». Официальные цифры также неутешительны: в пяти странах Европы с 2006 по 2010 г. не было отмечено достоверного улучшения контроля над заболеванием (P. Demoly et al., 2012). В странах СНГ контроль над БА не имеет тенденции к росту с 2010 г. (В.В. Архипов, 2014).

Такая ситуация, безусловно, имеет свои причины.

! Существует целый перечень факторов, в силу которых установление контроля над БА является невозможным для значительного количества пациентов. Такими факторами являются: традиционно низкий уровень приверженности больных к терапии ИКС, многочисленные ошибки в технике ингаляций лекарственных средств, резистентность к ИКС, генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов (G.N. Rootmensen et al., 2010; M. Humbert et al., 2007).

Очевидно, что простое повышение дозировок ИКС и ДДБА у пациентов с не полностью контролируемой астмой не было способно решить проблему и, кроме прочего, сопровождалось увеличением количества побочных эффектов, поэтому требовался поиск новых терапевтических решений при БА с использованием инновационных форм выпуска.

Тиотропия бромид уже более 10 лет широко используется в клинической практике, успев за это время стать золотым стандартом в терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) (A. Yohannes et al., 2013). Изначально бытовало традиционное мнение, что терапевтическая ценность М-холинолитиков, к группе которых относится тиотропий, у больных БА крайне ограничена. Однако практикующие врачи отмечали, что назначение тиотропия бромида пациентам с неконтролируемой (несмотря на адекватную терапию и комплайенс пациента) БА позволяло улучшить состояние больных. При этом тиотропия бромид не был зарегистрирован по показанию «бронхиальная астма», поэтому врачи зачастую добавляли к диагнозу пациента указание на ХОЗЛ, чтобы иметь возможность назначить данный препарат. Исправить данную ситуацию помогла публикация результатов нескольких крупных исследований, в которых было установлено, что у больных с неконтролируемой БА использование тиотропия позволяет увеличить показатели спирометрии и снизить риск обострений заболевания (K.S. Adams, D.K. Lowe., 2013). Такие результаты позволили в 2014 г. зарегистрировать тиотропия бромид по новому показанию: для больных БА, у которых контроль не был достигнут на фоне приема ИКС, в том числе в комбинации с ДДБА (В.В. Архипов, 2014).

Холинергические механизмы патогенеза БА

В последние годы принято считать, что у больных ХОЗЛ повышенный холинергический тонус является практически единственным устранимым механизмом ограничения воздушного потока в дыхательных путях (J. Wedzicha et al., 2012). Это в полной мере подтверждается высокой клинической эффективностью М-холинолитиков у пациентов с ХОЗЛ. Одновременно с этим бытовало стойкое мнение, что в патогенезе БА роль повышенного холинергического тонуса невелика, поэтому в терапии данного заболевания антихолинергические средства использовались достаточно ограниченно, считаясь препаратами второго плана по отношению к β_2 -агонистам, несмотря на то что уже с конца XIX века атропин

и атропиноподобные препараты использовались при БА в качестве первых бронхолитиков. Последующие многочисленные масштабные исследования показали, что β_2 -агонисты существенно превосходят М-холинолитики в качестве расширяющих бронхи препаратов (A. Ikeda et al., 1995). Это в полной мере объясняется ведущими механизмами бронхобструкции у больных, страдающих БА, такими как спазм гладкой мускулатуры и отек слизистой оболочки дыхательных путей. В этих случаях назначение β_2 -агонистов и кортикоステроидов (КС) оказывает более значительный лечебный эффект.

До недавнего времени М-холинолитикам в терапии БА отводилась второстепенная роль, их назначали редко и лишь в комбинации с β_2 -агонистами с целью купирования симптомов. Было известно, что комбинация М-холинолитика (например, ипратропия) и β_2 -агониста обеспечивает более выраженный бронхолитический эффект, чем назначение этих препаратов по отдельности (G. Rodrigo et al., 1999). При обострениях БА вышеупомянутая комбинация лекарственных средств примерно в 2 раза способна снизить риск госпитализации, причем эффективность такой терапии прямо коррелирует с тяжестью обострений (L.H. Plotnik et al., 1998; G. Rodrigo et al., 2000).

Эффективность М-холинолитиков преимущественно у больных с тяжелыми формами течения БА объясняется двумя основными механизмами. Общеизвестно, что частые ингаляции β_2 -агонистов приводят к снижению чувствительности (десенситизация) и сокращению числа функционально активных β_2 -адренорецепторов (down-регуляция) в тканях дыхательных путей (R. Shelley et al., 2004). Таким образом, эффективность β_2 -агонистов при лечении тяжелой БА достаточно быстро снижается, в то время как бронхолитическое действие М-холинолитиков остается неизменным (J.F. Donohue et al., 2002). Важно отметить, что уменьшение количества активных β_2 -адренорецепторов отмечается как у больных БА, так и при ХОЗЛ, причем постоянное применение ДДБА приводит также к выраженному снижению чувствительности рецепторов (B. Giannini et al., 2001).

Кроме того, результаты целого ряда современных исследований позволяют взглянуть на роль холинергических механизмов в патогенезе БА под другим углом. Установлено, что парасимпатический тонус может повышаться в ответ на ряд экзо- и эндогенных стимулов, таких как воздействие табачного дыма, медиаторов воспаления и инфекции на рецепторы в области афферентных нервных волокон. В частности, было выявлено, что воздействие гистамина и серотонина на ванилоидные рецепторы 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) и анкириновые рецепторы 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) приводит к рефлекторному повышению парасимпатического тонуса (A.A. Aubdool et al., 2011).

В ходе исследований K. Raemdonck и соавт. (2012), проводимых с участием сенсибилизированных к овалбумину мышей, было установлено, что эндо-трахеальное введение тиотропия бромида способно предотвращать развитие поздней фазы аллергического ответа. Данные результаты указывают на существенное значение парасимпатической иннервации в патогенезе БА. Передача нервного импульса в эффективных парасимпатических волокнах осуществляется при участии трех основных типов холинорецепторов. M_1 -холинорецепторы расположены в парасимпатических ганглиях, их активация способствует передаче сигналов. M_3 -холинорецепторы расположены на поверхности гладкомышечных клеток дыхательных путей, их активация повышает бронхиальный тонус. M_2 -холинорецепторы расположены на пресинаптических мембранах, их стимуляция приводит к значительному снижению выделения ацетилхолина. Таким образом, M_2 -холинорецепторы защищают дыхательные пути от повышенного влияния парасимпатической нервной системы на гладкие мышцы бронхов (B. Disse et al., 1993). Целый перечень патогенетических механизмов у больных БА могут приводить к стойкому снижению количества M_2 -холинорецепторов. К примеру, число M_2 -холинорецепторов существенно

сокращается под воздействием белков, продуцируемых многочисленными эозинофилами. Влияние активных форм кислорода, вирусной нейраминидазы и ряда других факторов также приводит к стойкому дефициту M₂-холинорецепторов и усилинию парасимпатического влияния на гладкую мускулатуру бронхов (F.R. Coulson, A.D. Fryer, 2003). Кроме того, количество M₂-холинорецепторов сокращается вочные часы, под воздействием циркадных ритмов, что имеет огромное значение для пациентов с ночной формой БА (R.J. Martin., 1993). Уже в середине-конце 80-х годов прошлого века было доказано, что у больных БА влияние ингаляционных холинолитиков на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) наиболее выражено в ночные часы (J.R. Catterall et al., 1988).

Значительную эффективность M-холинолитиков при ХОЗЛ традиционно связывают с положительным влиянием на процессы гиперинфляции. Средства данной группы эффективно уменьшают сопротивление в центральных дыхательных путях, что, в свою очередь, упрощает прохождение потока воздуха в поврежденные бронхиолы, значительно снижая функциональную остаточную емкость легких (B. Celli et al., 2003).

На протяжении долгих лет принято считать, что образование бронхэкстазов характерно исключительно для ХОЗЛ и не патогномонично в случае с БА. Но первые же исследования с применением компьютерной томографии показали, что тяжелое течение БА зачастую приводит к формированию «воздушных ловушек», также было обнаружено наличие бронхэкстазов у больных с неполной обратимостью бронхобструкции на фоне тяжелого течения БА (F. Paganin et al., 1996; R.L. Sorkness et al., 2008). Таким образом, анализируя представленные сведения, можно говорить о немаловажной роли холинергических механизмов в формировании позднего аллергического ответа у больных БА, а у пациентов с тяжелой формой БА на фоне гиперинфляции значение этих механизмов возрастает.

Кроме того, у больных с функциональным преобладанием М-холинорецепторов в дыхательных путях (детский и пожилой возраст, курение в анамнезе, ночная форма БА) парасимпатическая иннервация может приобретать особое значение. Вместе с тем некоторые фенотипы БА (тяжелое течение, пожилой возраст, ночная БА, коморбидность с ожирением и БА у курящих) следует рассматривать как клинические формы заболевания, при которых обычно не удается обеспечить контроль над симптомами ввиду недостаточного ответа на терапию КС (G.W. Chalmers et al., 2002; S.E. Wenzel, 2012). Следовательно, изучение клинического потенциала М-холинолитиков у таких пациентов приобретает особую актуальность.

Существует еще одна группа пациентов с тяжелой БА, характеризующаяся плохим ответом на стандартные виды лечения – больные с генетически обусловленным полиморфизмом β₂-адренорецепторов. Мутации, приводящие к замене одной из аминокислот в структуре рецептора, обусловливают более тяжелое течение заболевания, снижают терапевтический ответ и ускоряют процессы десенсилизации рецепторов при назначении β₂-агонистов (D.R. Taylor et al., 2000; Wechsler et al., 2006). Для пациентов с подобным генетическим дефектом применение М-холинолитиков не просто перспективно, но и патогенетически обосновано, что дает возможность получить великолепные результаты лечения.

Широкое использование ИКС в последние 15 лет позволило детально изучить механизм воздействия данной группы препаратов на респираторную систему больных БА. В многочисленных исследованиях было установлено, что КС оказывают значительное влияние на механизмы воспаления в дыхательных путях, предотвращая их ремоделирование – необратимое изменение структуры и функции стенки бронхов, которое, в свою очередь, приводит к развитию фиксированной бронхобструкции (C.M. Skold, 2010). Этот эффект ИКС длительное время считался абсолютно уникальным, а препараты кортикостероидов – безусловно незаменимыми. Однако в исследованиях на биологических моделях БА было установлено, что тиотропия бромид способен предотвращать развитие гиперплазии бокаловидных клеток и генерализованного фиброза, обусловленного перибронхиальным отложением коллагена (S. Ohta et al., 2010). Кроме того,

тиотропия бромид индуцирует снижение количества воспалительных клеток и уровня провоспалительных цитокинов, а также предотвращает развитие гипертрофии мышц бронхов (J.Y. Kang et al., 2012). Вышеупомянутые данные свидетельствуют о том, что положительный эффект тиотропия при БА не ограничивается бронхолитическим. Тиотропия бромид способен оказывать влияние практически на все важнейшие компоненты в процессе ремоделирования бронхов у больных БА (B.V. Архипов, 2014).

Неослабевающий научный интерес к проблеме, большое количество и разнонаправленность современных исследований, посвященных вопросу применения антихолинергических препаратов у больных с БА, позволяют говорить о том, что данный класс лекарственных средств может эффективно использоваться не только в составе бронхолитиков для купирования симптомов (например, Беродуал), но и в качестве длительной поддерживающей терапии. При этом среди холинолитиков для базисной терапии БА в первую очередь рассматривается именно тиотропия бромид, продолжительность действия которого составляет более 24 ч.

Место тиотропия бромида в лечении БА

В последние 10 лет было проведено достаточно большое количество исследований по изучению воздействия тиотропия бромида на течение БА. Важно отметить, что среди организаторов этих исследований отмечена не только компания-производитель, но и некоммерческие научно-исследовательские организации, в том числе Национальный институт сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) (S.P. Peters et al., 2010). Сегодня насчитывается более 17 таких исследований, проводимых с участием как взрослых, так и детей. Чаще всего под прицел ученых попадали случаи использования тиотропия бромида при неэффективности традиционной «протокольной» терапии БА: при отсутствии контроля над БА на фоне использования максимальных доз ИКС, в том числе в фиксированных комбинациях с ДДБА.

В исследование T. Fardon и соавт. (2007) были включены больные с ОФВ₁ < 65% от должного с обратимой бронхобструкцией. После терапии флутиказоном пропионатом в дозе 1000 мкг/сут больные были разделены на 2 группы. Больные в 1-й группе получали салметерол/флутиказон 100/500 мкг + тиотропий 18 мкг/сут. Во 2-й группе вместо тиотропия назначали плацебо. По результатам спирометрии и бодиплетизографии было установлено, что тиотропий достоверно увеличивал пиковую скорость выдоха и снижал сопротивление дыхательных путей. Крупное исследование TALC (Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Glucocorticoid in Patients Inadequately Controlled on a Lower Dose of Inhaled Corticosteroid) проходило с участием больных БА (средний возраст 42 года, ОФВ₁ – 71,5% от должного) неконтролируемого течения (1,64 балла по вопроснику ACQ – Asthma Control Questionnaire) с высокой (1,7 раза в сутки) потребностью в дополнительных ингаляциях бронхолитиков (S.P. Peters et al., 2010). В ходе данного исследования сравнивали три альтернативных направления с целью повышения контроля над БА: удвоение дозы ИКС, дополнительное включение в терапию салметерола, прибавление к терапии тиотропия бромида. В результате было установлено, что включение в терапию бронхолитиков у больных с неконтролируемой формой БА имеет значительные преимущества по сравнению с увеличением дозы ИКС. В разрезе установления контроля над симптомами БА эффективность дополнительного применения тиотропия бромида была эквивалентна таковой в группе салметерола, но при этом у больных, получавших М-холинолитик, отмечались достоверно более высокие показатели ОФВ₁. В этом же исследовании было убедительно показано, что положительную обратимость в пробе с сальбутамолом можно рассматривать в качестве предиктора хорошего ответа на терапию тиотропием (отношение шансов 4,08 (95% доверительный интервал 2,00–8,31; p<0,001)).

При подведении итогов исследования оказалось, что применение салметерола позволило улучшить контроль над симптомами БА у 16% пациентов, хороший ответ на терапию тиотропия бромидом наблюдался у 23% больных, а равноценно хороший ответ и на салметерол, и на тиотропий отмечался у 29% пациентов.

У 52% больных после назначения тиотропия доля дней с хорошим контролем над БА увеличилась более чем на 10%. Полученные в ходе данного исследования результаты позволяют говорить о возможности оптимизации контроля над симптомами БА путем включения тиотропия бромида в схемы стандартной терапии.

Достаточно ярко эффективность применения тиотропия бромида в терапии БА была продемонстрирована в двух параллельных исследованиях, результаты которых были опубликованы в 2012 г. (H. Kerstjens et al., 2012). Эти исследования проходили с участием 912 больных с неконтролируемым течением БА на фоне фиксированной комбинированной терапии. У участников исследования предварительная терапия включала прием ИКС в дозе ≥800 мкг/сут в эквиваленте бекламетазона дипропионата в сочетании с ДДБА. Все пациенты в течение предшествующих 12 месяцев перенесли не менее одного обострения заболевания, требующего приема системных КС. Участники были разделены на 2 группы, в первой к терапии была добавлена одна ингаляция тиотропия в дозе 5 мкг/сут (две дозы по 2,5 мкг) через Респимат®, во второй применялось плацебо. Несмотря на то что все больные в процессе исследования получали терапию ДДБА, добавление тиотропия позволило существенно увеличить максимальную величину ОФВ₁: в одном исследовании – в среднем на 86 мл, в другом – на 154 мл. Назначение тиотропия позволило сократить общее количество обострений БА на 21% (p<0,03), а среднее время до первого обострения в группе тиотропия (282 дня) оказалось значительно больше, чем в группе плацебо (226 дней). Следовательно, у больных с неконтролируемым течением БА применение тиотропия бромида позволяет существенно улучшить показатели спирометрии, увеличить количество бессимптомных дней и почти на 25% сократить число обострений. В своем исследовании M. Yoshida и соавт. (2013) отметил особенно высокую эффективность тиотропия бромида при сочетании БА с эмфиземой легких и хроническим бронхитом. Важность этого наблюдения сложно переоценить, так как больные с эмфиземой характеризуются сниженным ответом на терапию комбинированными препаратами (J.H. Lee et al., 2010).

Данные вышеупомянутых исследований позволяют уверенно говорить о новом показании для назначения тиотропия бромида – БА, симптомы которой сохраняются на фоне стандартной терапии ИКС, в том числе в фиксированной комбинации с ДДБА. Важно отметить, что добавление тиотропия к терапии неконтролируемой БА у пациентов, получающих комбинированную терапию ИКС + ДДБА, является более эффективным методом, чем удвоение дозы ИКС.

Для больных с БА оптимальным является применение тиотропия бромида с помощью жидкостного ингалятора Респимат®, который обладает целым рядом особенностей, выделяющих это приспособление среди других ингаляторов. Низкая скорость и продолжительность (1,5 с) выделения аэрозоля создают хорошие условия для доставки препарата в дыхательные пути, а 55% дозы представлено частицами оптимального размера (D. Hochrainer et al., 2005; G. Pitcairn et al., 2005). Ингалятор обеспечивает минимальную степень депозиции препарата в ротовой полости. Респимат® отличается простотой техники ингаляций, пациенты уже с первых дней применения уверенно обращаются с устройством. Тиотропия бромид широко известен под торговым названием Спирива® Респимат® (Производство Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия).

Тиотропия бромид является первым и наиболее изученным М-холинолитиком пролонгированного действия. Эффективность и безопасность Спирива Респимат® при БА, в том числе при ее неконтролируемой форме, доказаны в ходе широкомасштабных клинических исследований. Включение тиотропия бромида (Спирива® Респимат®) в схему терапии БА является важным и современным шагом для повышения уровня контроля над заболеванием.

Подготовила Александра Меркулова

Е.А. Речкина, д.м.н., заведуюча отделенієм дитячої пульмонології і алергології ГУ «Національний інститут фтизиатриї та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», г. Київ

Кашель у дітей: сучасні підходи до лікування

Кашель як один з найбільш часто виникаючих симптомів в практиці лікарів різних спеціальностей представляє особий інтерес. Це один з найпоширеніших симптомів, який призводить до зниження якості життя.

Статистичний аналіз причин обрашування за медичною допомогою показав, що до 30% обрашень до лікаря загальної практики та більше половини всіх обрашень родітелей за допомогою до лікаря-педіатру пов'язані з жалобами на кашель (дані Європейського респіраторного об'єднання та наукового об'єднання педіатричної пульмонології та алергології, Німеччина).

При цьому кашель – складна диагностична проблема, так як він може виникати від близько 55 причин.

Лікування кашлю у дітей слідєте почнати з виявлення етиології та правильно установленого діагнозу. Обязательним является вдумчиве отненіе врача к назначению препаратов, ни в коем случае не прибегая к шаблонному подходу.

Каковы же основные принципы терапии кашля? Выбор препарата и принципы терапии должны быть четко дифференцированы в зависимости от типа патологического процесса. Начало терапии должно быть своевременным, а курс – достаточным по своей длительности. Чаще всего кашель у детей обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, то есть нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, и недостаточной активностью мерцательного эпителия. Кашель – это защитный механизм организма, который способствует выведению мокроты, но обычно одного кашля недостаточно. Основной задачей лечения продуктивного кашля является разложение мокроты, бронхиального секрета и его выведение. Именно в этой ситуации помогают муколитики. Эффективная противокашлевая терапия у детей должна заключаться не в подавлении кашля, а в его переводе из непродуктивного в продуктивный. В конечном счете именно это приведет к улучшению дренажной функции бронхов, к восстановлению проходимости дыхательных путей.

В настоящее время одним из самых известных муколитиков является АЦЦ[®] (ацетилцистеин), производное аминокислоты цистеина. Молекула ацетилцистеина известна очень давно. В медицинской базе данных PubMed с момента первой публикации (1963) до настоящего времени ацетилцистеин упоминается в 12 727 статьях. Если в базе 1995 г. было опубликовано 262 статьи, в которых упоминался ацетилцистеин, то в 2000 г. их число возросло до 512, а в 2012 г. – до 857.

Основной механизм действия ацетилцистеина – это доказанный выраженный муколитический эффект. Кроме того, он обладает антиоксидантным, дезинтоксикационным действием, а в последние годы выявлено и доказано еще одно очень интересное его действие – ингибирование адгезии возбудителя на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. То есть препарат не только является муколитиком, но и оказывает комплексное влияние на многие механизмы воспаления верхних и нижних дыхательных путей.

Ацетилцистеин разрывает связи мукополисахаридов мокроты и способствует уменьшению вязкости слизи, разжижает и облегчает ее выведение из бронхиальных путей. Тем самым он оказывает прямой муколитический эффект. Это основное отличие ацетилцистеина от других применяемых муколитиков.

АЦЦ[®] (ацетилцистеин) способствует разжижению и выведению мокроты путем прямого действия, однако количество мокроты при этом не увеличивается. В отличие от этого муколитики непрямого действия разжижают мокроту, но при этом увеличивается ее объем, что не очень хорошо в детской практике. Помимо муколитического эффекта и влияния мокроты на слизистую оболочку доказано, что ацетилцистеин также разжижает гной, стимулируя синтез секрета мукозных клеток, лизирующих фибрин и кровяные сгустки, что позволяет использовать его не только при кашле, но и при заболеваниях околоносовых пазух.

Следующее очень важное свойство ацетилцистеина – антиоксидантное. Препарат является мощным антиоксидантом, который оказывает как прямое, так и непрямое действие даже в очень низких концентрациях. Именно антиоксидантные свойства ацетилцистеина были признаны тем важным фактором, который оказывает дополнительное влияние на лечение патологических процессов в легких, что создает преимущества при использовании АЦЦ[®] (ацетилцистеина) при воспалительных заболеваниях легочной системы.

Благодаря появлению электронной микроскопии было доказано, что 99% бактерий существуют в виде природных экосистем (а не свободно плавающих клеток, как считалось ранее), специфически организованных, прикрепленных к субстрату биопленок. Подобная форма так и называется – существование бактерий в виде биопленок. Самі бактерии при этом составляют от 5 до 35% массы биопленок, остальное – это межклеточный матрикс, который

связывает клетки, органические и неорганические субстраты. За счет этого повышается адгезия бактерий к эпителию и снижается эффективность как антибактериального лечения, так и применения других препаратов. В результате резистентность микроорганизмов, которые существуют в виде биопленок, увеличивается в 1000 раз.

С практической точки зрения самой важной является именно стадия адгезии, поскольку бактерии, которые защищены матриксной пленкой, недоступны для многих антибиотиков и для иммунной системы. У детей при повторных острых инфекциях в 80–90% случаев имеет место вирусно-бактериальная ассоциация заболевания, у 60% больных развиваются бактериальные осложнения, при которых формируются эти биопленки. Наиболее перспективным в настоящее время является использование антибиотиков, но не всех, а тех, которые разрушают структуру биопленки (группа макролидов) или проникают через биопленки (фторхинолоны). Однако фторхинолоны очень редко применяются в детской практике. Вторая группа препаратов – это прямые муколитики, которые способны влиять именно на адгезию бактерий и разрушать структуру биопленки, усиливая активность антибиотиков. Самое сильное звено в данной схеме – блокирование адгезии.

Уже в 1997 г. *in vitro* было отмечено влияние ацетилцистеина на угнетение образования биопленок *Staphylococcus epidermidis*. При этом осуществляется дезинтеграция (разрушение структуры) матрикса биопленки (подтверждено электронной микроскопией).

Ацетилцистеин уменьшает образование пленок бактериями, улучшает проникновение антибиотиков в очаг инфекции. Установлено, что ацетилцистеин разрушает структуру внеклеточного матрикса, образованного *P. aeruginosa*, и ингибит продуццию слизи *S. epidermidis* (C.A. Gordon et al., 1991; C. Perez Grinaldo et al., 1997; T. Zhao et al., 2010).

На сегодняшний день самым дискуссионным вопросом при назначении АЦЦ[®] (ацетилцистеина) является его применение у детей раннего и младшего возраста.

Нами была изучена и оценена терапевтическая эффективность и переносимость препарата АЦЦ[®] (раствор 20 мг/мл) в лечении бронхолегочных заболеваний у детей раннего и младшего возраста. Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Распределение больных по патологическим формам было следующее: острый трахеит или бронхит (простой) – 14 пациентов, острый обструктивный бронхит – 11, рецидивирующий бронхит в фазе обострения – 16, негоспитальная пневмония – 9, бронхиальная астма, фаза обострения – 6, муковисцидоз – 4. Было сформировано 2 группы: основная (40 пациентов) и контрольная (20 пациентов), которые отличались тем, что больным основной группы в комплексном лечении назначали АЦЦ[®] (раствор 20 мг/мл) в возрастной дозировке 3 раза в сутки. Препарат следовало принимать после еды. Рекомендовался дополнительный прием жидкости, который усиливает муколитический эффект препарата. Пероральное применение антибиотиков не следовало совмещать с приемом АЦЦ[®], интервал должен был составлять не менее 2 ч. Одновременно с АЦЦ[®] категорически не рекомендовали прием противокашлевых средств – в связи со снижением кашлевого рефлекса возможен опасный застой слизи. Не рекомендуется прием муколитиков меньше чем за 3 ч до сна.

Длительность курса составила 7–10 дней. Пациенты группы контроля получали муколитики других групп. Лечение пациентов обеих групп проводилось на фоне базисной терапии, включавшей препараты, назначение которых и их сочетание зависели от клинического диагноза.

В качестве исследуемых критеріїв були вибрані частота кашлю, його выраженість і характер, наявність мокроти, наявність хрипів в легенях. Моніторинг динаміки клінічного состояння пацієнтів проводили по балльної шкалі. Сроки обслідування пацієнтів по узгодженим параметрам: до початку лікування, на 2-й, 3-й, 5-й і 7-й (10-й) день лікування. Також проводилася оцінка переносимості препарату по наявності і ступені вираженості побічних ефектів, комплайнсу (удобству його використання), органолептическим якостям препарату.

При поступленні в стационар клінічна картина у дітей обох груп характеризувалася однаковою ступенем вираженості всіх характеристик кашлю, які вивчалися. У пацієнтів, які відходили АЦЦ[®] (раствор 20 мг/мл), була відзначена значительна положительна динаміка клінічних симптомів уже в перші дні лікування. У більшості пацієнтів уже на 2-3-й день лікування препаратом було відзначено значительне «сміягання» кашлю, який став меншим та продуктивнішим. В це же час пацієнтів відмічалася значительне зменшення вязкості мокроти, зменшення кількості сухих хрипів, а в дальнійшому – і вологих. Родітeli всіх пацієнтів відзначали покращення кашлевого процесу та зменшення кашлю вже на 2-3-й день лікування. У більшості з обостреною рецидивуючою бронхіальною астмою разжиження мокроти в дітей з бронхиальною астмою відзначалося через 3-5 днів від початку лікування. Мокрота стала менш вязкою, а її рух – більш «эластичним». Після завершення лікування видалення мокроти повнотою зупинилося у 90% пацієнтів та значителю зменшилося у більшості з муковисцидозом. Позитивні результати лікування АЦЦ[®] (ацетилцистеїном) підтверджалися також положительною динамікою даних обективного обследування. К 5-му дню лікування у 77,5% пацієнтів відзначалася положительна динаміка аускультивної картини в легенях – зникнення рассеяних сухих та вологих хрипів, а після завершення курса лікування – у 100% дітей.

В процесі лікування у більшості, які отримували АЦЦ[®], відзначалася достовірна положительна динаміка по характеру кашлю, ступені вязкості мокроти та її кількості в порівнянні з пацієнтами групи порівняння. Повне зникнення кашлю досягалось на 5-8-й день від початку лікування, тоді як у пацієнтів групи контролю ці строки були довгішими.

Проведена оцінка ефективності дослідженого препарата по опросу родітів та лікарів показала, що «очень хороший» ефективність була досягнута у 75% дітей та «хорошо» – у 20% пацієнтів, а у більшості, які отримували інші муколітичні препарати, – 50 та 30% відповідно.

Побочні реакції та осложнення при вживанні ацетилцистеїну у дітей раннього та младшого віку відсутні. В результаті вивчення кашлю досяглось на 5-8-й день від початку лікування та в контролю ці строки відмічалися довгішими. В процесі лікування у більшості пацієнтів з муковисцидозом було зauważено вдовжнення дії препарата.

Получені нами дані дозволяють говорити, що застосування АЦЦ[®] (ацетилцистеїну) в комплексному лікуванні дітей з бронхолегальною патологією дає можливість перевести сухий кашель у вологий та продуктивний, облегчати викидання мокроти, зменшуючи її вязкість. В результаті відзначається залікання бронхиального секрету, нормалізується муколітичний кліренс, що як і являється одним з основних положень лікування кашлю. Препарата може успішно застосовуватися з іншими лікарствами, включаючи антибиотики, симптоматичні препарати. В порівнянні з іншими відхаркивачами АЦЦ[®] (ацетилцистеїном) відзначається більш виражений та швидкий муколітичний ефект при хорошій переносимості.

Таким чином, ефективний муколітичний препарат АЦЦ[®] (ацетилцистеїн) (раствор) відкриває широкі можливості в терапії застуд, алергії та астми. АЦЦ[®] може бути рекомендован в лікуванні острих трахеїтів та бронхітів, пневмонії, муковисцидоза з перших днів застуди у дітей від 2 років та старше. Пациєнтам з бронхиальною астмою АЦЦ[®] слід застосовувати з остережністю.



E. A. Rechikina

АЦЦ® Швидше за кашель!



SANDOZ
a Novartis company

**АЦЦ® з 1-го дня кашлю.*
Не чекай ускладнень!**

**Підтверджений дослідженнями
профіль безпеки у дітей
з 2-ох років¹**

Р.П. №UA/8272/02/01

Матеріал для фахівців охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за адресою/телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, +380 (44) 495 28 66. www.sandoz.ua

1. Chalumeau M, Duijvestijn YM; Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (reprint of a Cochrane review), 2013.

У складі препарату міститься ароматизатор вишневий.

*Кашель як симптом захворювань органів дихання з в'язким важковідокремлюваним мокротинням.

КМ 01-28-АЦЦ-ОТС-0115



В этом году делегатов ежегодного конгресса Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) – а в последние годы их число превышает 20 тыс. – гостеприимно принимала столица Нидерландов г. Амстердам. Традиционно на этом авторитетном медицинском форуме были рассмотрены наиболее актуальные проблемы современной пульмонологии. Предлагаем вниманию наших читателей наиболее интересные сообщения, посвященные таким актуальным вопросам, как лечение и диагностика бронхиальной астмы (БА), хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), легочной гипертензии, легочного фиброза, рака легких, эмфиземы.

Новий інструмент для ідентифікації пацієнтів з ХОЗЛ

Новий подхід для ідентифікації ХОЗЛ був розроблений групой исследователей из США под руководством D. Mannino. Это простой опросник, состоящий всего из нескольких вопросов, который может использоваться самостоятельно или в комплексе с оценкой пиковой скорости выдоха для идентификации пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ, а также выявления пациентов с повышенным риском возникновения обострений ХОЗЛ еще до значительной потери функции легких.

Авторы включили в основную группу исследования 186 человек с клинически значимым ХОЗЛ, в контрольную группу – 160 человек с легким ХОЗЛ или его отсутствием. Все пациенты заполняли анкеты и проходили исследование функции легких с помощью спирометрии и оценки пиковой скорости выдоха. Анализ результатов позволил выделить всего пять простых вопросов, подразумевающих однозначные ответы «да» или «нет», которые позволяют с высокой точностью идентифицировать пациентов со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ и лиц с повышенным риском обострений этого заболевания. Вопросы касаются особенностей дыхания, утомляемости пациента, острых респираторных заболеваний, но не затрагивают курение, наличие кашля и мокроты. При использовании опросника в сочетании с показателем пиковой скорости выдоха точность диагностики еще больше возрастает. Это первый опросник, который помогает оценить риск обострений ХОЗЛ.

Первая класифікація фенотипів тяжелої астми на основі біомаркерів поможет совершенствовать її лікування

Примерно у 5-10% пациентов из общей популяции больных БА отмечается тяжелая, трудно поддающаяся терапии астма. Согласно современным представлениям сложности лечения этой патологии обусловлены ее гетерогенностью. На сегодня установлены некоторые причины формирования тяжелой БА, и в рамках программы

U-BIOPRED выделены три ее фенотипа на основе оценки биомаркеров.

В рамках 5-летнего европейского проекта U-BIOPRED анализировали образцы мокроты, крови, выдыхаемого воздуха взрослых и детей с тяжелой БА с оценкой экспрессии генов (транскриптомика), уровня определенных белков (протеомика) и липидов (липидомика). Исследователи установили, что определенные группы больных тяжелой БА имеют в целом похожую совокупность биомаркеров, что позволило выделить три биологических фенотипа.

В дальнейшем ученые планируют продолжать изучение связи выделенных биологических фенотипов с клиническими параметрами и добавлять в исследовательскую программу другие биомаркеры. Это поможет глубже понять патогенез тяжелой БА и будет способствовать разработке более эффективных персонализированных подходов к лечению на основе клинико-биологических фенотипов.

Рофлуміласт снижує ризик повторних госпіталізацій при ХОЗЛ

Результаты завершившегося недавно исследования REACT показали, что ингибитор фосфодіестерази-4 рофлуміласт снижает частоту обострений ХОЗЛ и госпитализаций у пациентов с обострениями ХОЗЛ в анамнезе. Это исследование продолжалось 52 недели и включило почти 2 тыс. пациентов, примерно половина из которых получала рофлуміласт в дозе 500 мкг/сут, а остальные – плацебо.

Представленный на конгрессе новый post hoc анализ этого исследования в дополнение к предыдущим результатам показал способность препарата наиболее существенно снижать риск повторных госпитализаций у пациентов, ранее уже получавших стационарное лечение по поводу обострения ХОЗЛ.

У 641 пациента из общей когорты исследования REACT в анамнезе была госпитализация в связи с обострением ХОЗЛ. В этой подгруппе больных рофлуміласт снижал частоту тяжелых обострений на 34,9% по сравнению с плацебо (0,39 vs 0,60; OR 0,65; 95% ДИ 0,48-0,89; p<0,01), в то время как у пациентов без госпитализаций в анамнезе – только на 7,6% (0,17 vs 0,18; OR 0,92; ДИ 0,67-1,28; p=0,63).

Исследование SUMMIT: закат для Брео при ХОЗЛ?

Одной из наиболее обсуждаемых тем на конгрессе стали несколько разочаровывающие результаты исследования SUMMIT, которое было посвящено оценке влияния комбинации флутиказона фуроата (ингаляционный кортикоистероид) и вилантерола (β_2 -агонист ультрадлительного действия) на исходы у больных ХОЗЛ средней степени тяжести с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе или их повышенным риском. В отличие от исследования TORCH с комбинацией сальметерола и флутиказона пропионата в SUMMIT не удалось показать снижения смертности больных (первая конечная точка), что очень удивило большинство пульмонологов.

В то же время некоторые эксперты отметили неплохие результаты исследования SUMMIT по вторичным конечным точкам, в частности по влиянию на функцию легких. Также было отмечено, что для подтверждения эффективности препарата в отношении первой конечной точки продолжительность исследования возможно была недостаточной, и есть необходимость в проведении более продолжительных клинических испытаний для подтверждения или опровергения результатов SUMMIT.

Новий противовоспалительний препарат для лікування ХОЗЛ показав перші хорошені результати

AZD7624 – новый экспериментальный ингаляционный препарат для лечения ХОЗЛ, являющийся ингибитором митогенактивированной протеинкиназы p38. В небольшом клиническом исследовании с участием 30 здоровых добровольцев он подтвердил свою способность снижать количество нейтрофилов и уровень провоспалительных цитокинов в крови и мокроте при индуцированном липополисахаридом воспалении.

Например, снижение количества нейтрофилов в мокроте по сравнению с группой плацебо составило 56,8% (p<0,001), что более чем в два раза превосходит результаты, полученные с другими ингибиторами p38. Также AZD7624 уменьшал уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ) в мокроте на 76,5%, нейтрофилов в крови на 43,5% и ИЛ-6 в крови на 70%. Очень



респираторного общества (ERS), г. Амстердам, Нидерланды



показательно, что AZD7624 полностью ингибирует воспалительный белок макрофагов в крови, известный как MIP-1 или CCL4, и на 93% снижает концентрацию С-реактивного белка в крови. Снижение индуцированного повышения провоспалительных маркеров в крови и мокроте четко коррелировали между собой.

Столь выраженный противовоспалительный потенциал этого экспериментального препарата позволяет возлагать на него определенные надежды относительно пополнения арсенала средств для лечения ХОЗЛ.

Реслизумаб наиболее эффективен при эозинофильной астме с поздним дебютом

На конгрессе был представлен новый анализ двух исследований III фазы, посвященных изучению эффективности реслизумаба (анти-ИЛ-5 моноклональные антитела). Было показано, что у пациентов с поздним началом БА (в возрасте >40 лет) и повышенной эозинофилией крови реслизумаб может уменьшить частоту обострений на 75% по сравнению с плацебо. По оценке одного из авторов исследования, профессора Guy Brusselle, это беспрецедентный результат. Ни одно исследование с моноклональными антителами ранее не показало столь выраженного эффекта в отношении снижения риска обострений астмы. Препарат также снижает частоту обострений БА у пациентов <40 лет, но в меньшей степени (на 42%).

Авторы считают, что в первую очередь препарат показан пожилым пациентам с БА, у которых механизмы развития заболевания отличаются от более молодых пациентов. Аста с поздним началом больше связана с аэраполлютантами, чем с аллергенами, при этом в ее патогенезе важнейшую роль играет ИЛ-5.

Выполнение компьютерной томографии в динамике повышает выживаемость пациентов с раком легких

Ученые из Дании (N.-C.Hansen et al.) показали, что пациенты с рецидивом рака легких имеют лучшие показатели выживаемости после операции, если их последующее ведение включает проведение компьютерной томографии 1 раз в 3 мес в течение 2 лет и затем каждые 6 мес еще в течение 3 лет. Благодаря такой программе в большинстве случаев рецидивы рака легких можно обнаружить до того, как у пациента появятся какие-либо симптомы. Это обеспечивает более радикальное и эффективное лечение рецидива и повышает выживаемость больных.

В данном исследовании общая 4-летняя выживаемость (с момента первичной операции) повысилась с 55,7% до примерно 67,8% (95% ДИ 60,4-75,2, p=0,046). В подгруппе пациентов с рецидивом, развившимся

Таргетная терапия может улучшить исходы тяжелой легочной гипертензии

Результаты ретроспективного анализа, представленные на конгрессе T. Lange, показывают, что таргетная терапия с использованием антагонистов рецепторов эндоцелина, аналогов простациклина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 может уменьшить смертность пациентов с легочной гипертензией 3 группы (ассоциированной с заболеваниями легких и/или гипоксемией). Первые две группы препаратов одобрены для лечения легочной артериальной гипертензии, третья — для лечения эректильной дисфункции. Ни один из этих препаратов не одобрен для лечения 3 группы легочной гипертензии. Предыдущие исследования, в которых оценивали краткосрочные выгоды этих препаратов у данной категории больных, например, улучшение функции легких, не показали никакого эффекта. Решение о назначении таких препаратов пациентам с легочной гипертензией 3 группы принимается на индивидуальной основе лечащим врачом или консилиумом.

В исследование были включены 72 пациента с легочной гипертензией 3 группы со средним давлением в легочной артерии не менее 25 мм рт. ст. в покое. У половины пациентов причиной легочной гипертензии было ХОЗЛ, у остальных — другие легочные заболевания, включая идиопатический легочный фиброз, хронический гиперчувствительный пневмонит, идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию, синдром, аномалии грудной клетки или диафрагмы. Было отмечено выраженное снижение смертности у пациентов с тяжелой легочной гипертензией при применении таргетной терапии, однако нужны дальнейшие контролируемые проспективные исследования для проверки данной гипотезы.

Ингибиторы α_1 -протеиназы замедляют снижение плотности легких при врожденной эмфиземе

Группа ученых во главе с G. McElvaney провели исследование RAPID и выявили, что у пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина (наследственное заболевание, которое приводит к развитию эмфиземы) лечение с применением ингибитора α_1 -протеиназы (A1-PI) достоверно замедляет снижение плотности легких.

В исследовании приняли участие 180 пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина и обусловленной им эмфиземой, которые получали ингибитор A1-PI 60 мг/кг 1 раз/нед в течение 2 лет или плацебо. По данным компьютерной томографии, снижение плотности легких



к концу периода наблюдения составило 1,51 vs 2,26 г/л в год (p=0,021).

В рамках исследования RAPID часть пациентов из группы плацебо перевели на ингибитор A1-PI, после чего их наблюдали еще 2 года. У них были получены не худшие результаты, чем в группе активного лечения в основной части исследования.

Впервые в лечении эмфиземы получены такие хорошие результаты. Однако, по мнению авторов, они могут быть обусловлены не только свойствами препарата, но и критериями оценки эффективности терапии. Так, в более ранних исследованиях эффективность лечения эмфиземы оценивали с помощью функциональных легочных тестов, а в исследовании RAPID — компьютерная томография позволяла определять плотность легких в динамике.

При обсуждении результатов этого исследования была высказана робкая надежда на то, что данный препарат сможет быть эффективным и у других пациентов с эмфиземой, например, у заядлых курильщиков.

Лечение легочного фиброза на практике сложнее, чем показывают клинические испытания

Группа ученых из Германии во главе с J. Behr представила данные по исходам лечения легочного фиброза в реальной клинической практике, которые существенно отличаются от результатов клинических исследований — в худшую сторону. Это касается и течения заболевания, и уровня смертности. Это показал проведенный анализ результатов наблюдения 547 больных с легочным фиброзом, включенных в немецкий регистр INSIGHTS-IPF.

Средний возраст пациентов составил 69 лет, 77% из них были мужчины. Средний результат 6-минутного теста с ходьбой составил 271 м, форсированная жизненная емкость легких — 72% от прогнозируемой, диффузиона способность легких по оксиду углерода — 35% от прогнозируемой.

Во время периода наблюдения (в среднем 1,2 года) 30,6% пациентов были госпитализированы в больницу, а 4,9% была проведена трансплантация легких. Ежегодная смертность в когорте составила 14,2%. В клинических исследованиях с пирфенидоном, N-ацетилцистеином, нинтеданибом были показаны значительно лучшие результаты.

Представляя свои результаты, J. Behr отметил, что до сих пор именно клинические испытания препаратов были основным источником информации о естественном течении и клиническом бремени болезни. Но, как оказалось, полученные в них данные не соответствуют реальной практике. Однако делать окончательные выводы пока рано, поскольку сложившуюся ситуацию могли формировать многочисленные вмешивающиеся факторы. Например, мог оказаться влияние тот факт, что пирфенидон в Германии разрешен только для лечения легкой и среднетяжелой формы болезни, а в исследованиях он применялся и при тяжелом течении заболевания.

На сегодня эксперты делают следующий вывод: если есть желание имплементировать результаты клинических испытаний в реальную практику, очень важно подбирать близкие к реальной популяции больных когорты исследований.

Подготовила Наталья Мищенко

3y



Клинический случай



V.K. Гаврисюк



Г.Л. Гуменюк

В.К. Гаврисюк, д.м.н., профессор, Г.Л. Гуменюк, к.м.н., Е.А. Меренкова, к.м.н., О.В. Страфун, к.м.н., Н.С. Шкуренко, О.В. Быченко, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Атипичные проявления саркоидоза органов дыхания: клинические наблюдения

Атипичные изменения внутригрудных лимфатических узлов и паренхимы легких при компьютерной томографии (КТ) больных саркоидозом органов дыхания в большинстве случаев сочетаются с классическими высокоспецифичными симптомами, в связи с чем не создают особых трудностей для диагностики. Однако примерно в 2% случаев атипичные КТ-симптомы являются единственными проявлениями заболевания, что обуславливает необходимость применения дополнительных методов диагностики.

Частота бессимптомного течения саркоидоза органов дыхания составляет в среднем от 30% (II-III стадии) до 80% (I стадия) случаев. При этом клинические проявления саркоидоза (сухой кашель, одышка, общая слабость, повышение температуры тела) являются неспецифичными, в связи с чем их присутствие не позволяет не только диагностировать, но даже заподозрить наличие саркоидоза.

По этой причине международное положение Statement on Sarcoidosis, опубликованное в 1999 году [1], предусматривало обязательную верификацию диагноза с помощью патогистологических методов исследования. Однако за 16 лет, прошедших от момента опубликования Положения, диагностические возможности КТ органов грудной полости возросли настолько, что, по результату морфологической диагностики интерстициальных заболеваний легких, КТ в настоящее время успешно конкурирует с методами патогистологического исследования. В связи с этим в Унифицированном клиническом протоколе «Саркоидоз» (приказ МЗ Украины от 08.09.2014 № 634) [2] показания к проведению биопсии легкого с целью верификации диагноза значительно сужены – биопсия показана только при наличии весомых оснований для исключения лимфаденопатии или легочной диссеминации другого происхождения.

Необходимо отметить, что даже качественно выполненная рентгенография органов грудной полости позволяет уверенно диагностировать саркоидоз примерно в 80% случаев – именно с такой частотой у больных саркоидозом органов дыхания встречается двусторонняя прикорневая лимфаденопатия (ДПЛ) [1, 3]. Если учесть, что симметричная ДПЛ у больных

с лимфомами наблюдается только в 3,8% случаев, при бронхогенной карциноме – в 0,8%, при злокачественных опухолях экстракардиальной локализации – в 0,2% [4], а дифференциальная диагностика с бронхаденитом туберкулезной этиологии не представляет особых трудностей, то можно заключить, что рентгенологический симптомо-комплекс ДПЛ является в высшей степени специфичным для саркоидоза.

Вместе с тем возможности рентгенографии в диагностике саркоидозного поражения паренхимы легких весьма ограничены, в связи с чем все больные с подозрением на саркоидоз органов дыхания должны быть обследованы методом КТ высокого разрешения.

В таблице представлены современные критерии КТ-диагностики саркоидоза органов дыхания [5], которые подразделяются на классические и атипичные.

К классическим относятся симптомы, характерные для саркоидоза и редко наблюдаемые при других заболеваниях. Например, симптомо-комплекс ДПЛ наблюдается у 80% больных саркоидозом и только у 4% пациентов с лимфомами. И наоборот, атипичные изменения чаще характерны для других заболеваний органов грудной полости и редко встречаются при саркоидозе.

Например, лимфаденопатия передних медиастинальных узлов характерна для лимфогрануломатоза и редко встречается при саркоидозе.

Атипичные КТ-признаки в большинстве случаев сочетаются с классическими высокоспецифичными симптомами. Однако в редких случаях атипичные КТ-симптомы являются единственными проявлениями заболевания, что обуславливает значительные трудности в диагностике саркоидоза.

Таблица. КТ-симптомика саркоидоза органов дыхания [5]

Классические изменения

Лимфаденопатия: билатеральная прикорневая, медиастинальная – увеличение нижних паратрахеальных лимфатических узлов справа, субкарнальных и аортопульмональных
Ретикуло-узелковый паттерн: микроузелки размером 2-4 мм, хорошо определяемые, с билатеральным распределением

Перилимфатическое распределение узелков (вдоль бронхо-сосудистых пучков, субплеврально, в междольковых перегородках)

Поражение паренхимы преимущественно в верхних и средних зонах

Атипичные изменения

Лимфаденопатия: односторонняя прикорневая, поражение передних и задних медиастинальных и околосердечных узлов

Ретикулярный паттерн

Изолированные полости

Участки «матового стекла» без микроузелков

Плевральный выпот, утолщение плевры, хилоторакс, пневмоторакс

Макроузелки >5 мм, соединяющиеся в конгломераты. «Galaxy»-симптом и «cluster»-симптом

Клинический случай 1

Пациентка М., 1963 года рождения, направлена в Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии (НИФП) им. Ф.Г. Яновского для уточнения диагноза.

Жалобы на умеренно выраженный сухой кашель, субфебрильную температуру тела, умеренную общую слабость и повышенную утомляемость.

Считает себя больной на протяжении трех месяцев. Начало заболевания малозаметное – появился незначительный сухой кашель, затем стала беспокоить общая слабость, повышенная утомляемость, через некоторое время появилась субфебрильная температура. Безуспешно самостоятельно лечилась антибиотиками и муколитическими средствами.

При рентгенографии была выявлена правосторонняя прикорневая лимфаденопатия, для уточнения диагноза больная была направлена в НИФП.

Хронических заболеваний органов дыхания в анамнезе нет. Не курит, работа с неблагоприятными производственными факторами не связана.

Кожа и периферические лимфатические узлы без изменений. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, звучные. ЧСС – 84 уд/мин. АД – 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Периферические отеки не определяются. Другие органы и системы – без видимой патологии.

Клинический анализ крови: Нб – 122 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $11,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 61 мм/ч.

Уровень ионизированного кальция в крови: 1,37 ммоль/л – гиперкальциемия (норма до 1,32 ммоль/л).

Многосрезовая КТ (МСКТ) органов грудной полости: правосторонняя прикорневая лимфаденопатия (рис. 1 слева) в сочетании с увеличением бифуркационных и нижних паратрахеальных узлов справа; мелкоузелковая диссеминация преимущественно в средних и верхних легочных полях.

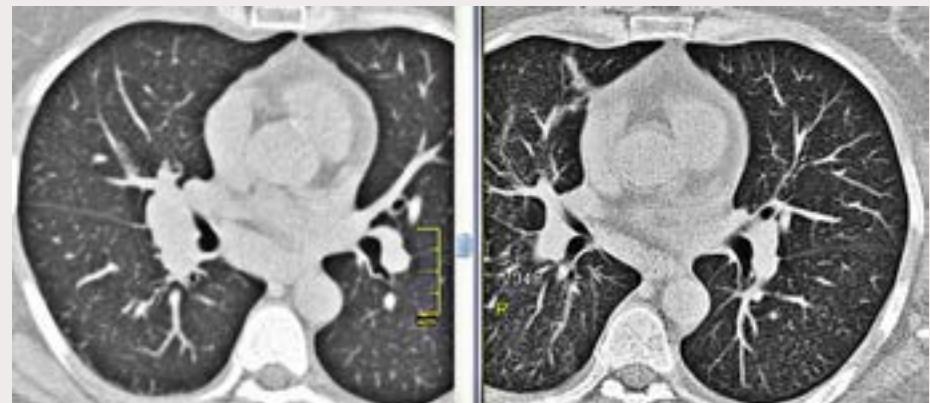


Рис. 1. МСКТ больной М., слева – до лечения: правосторонняя прикорневая лимфаденопатия, мелкоузелковая диссеминация легких; справа – после трехмесячной терапии метилпреднизолоном: регрессия лимфаденопатии, сохраняется необильная мелкоузелковая диссеминация.

Показатели легочной вентиляции в норме, снижение диффузационной способности легких (DLCO) – 66,6% от должного.

Учитывая то, что атипичное проявление саркоидоза (односторонняя прикорневая лимфаденопатия) сочеталось с гиперкальциемией и классическими КТ-изменениями (увеличение бифуркационных и нижних паратрахеальных узлов справа, микроузелковый паттерн легочной диссеминации), больной без применения дополнительных методов исследования был установлен диагноз: саркоидоз органов дыхания, впервые выявленный, II стадия. Назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 0,4 мг/кг массы тела в течение 8 недель с последующим снижением дозы до 0,2 мг/кг к концу третьего месяца.

На втором визите через 3 мес лечения: субъективные проявления заболевания исчезли; СОЭ – 18 мм/ч; уровень кальция в крови – 1,28 ммоль/л; DLCO – 74,5% от должного.

МСКТ: отмечается регрессия прикорневой лимфаденопатии (рис. 1 справа), уменьшение бифуркационных и нижних паратрахеальных узлов справа, сохраняется необильная мелкоузелковая диссеминация.

Диагноз: саркоидоз органов дыхания, II стадия, фаза регрессии.

Пациентке рекомендовано продолжение лечения метилпреднизолоном в режиме постепенного снижения дозы до 0,1 мг/кг к третьему визиту (конец 6-го месяца).

Клинический случай 2

Пациент П., 1993 года рождения, направлен в НИФП для уточнения диагноза после проведения профилактического рентгенологического исследования, на котором были выявлены патологические изменения легких и внутригрудных лимфатических узлов.

Жалоб нет. В анамнезе острые респираторные вирусные инфекции, хронических заболеваний внутренних органов не отмечает. Не курит, в контакте с неблагоприятными производственными факторами не работал.

При объективном обследовании: кожа обычной окраски, без высыпаний, периферические лимфатические узлы не увеличены. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС – 64 уд/мин, АД – 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, звучные. Другие органы и системы без видимой патологии.

МСКТ: значительное увеличение передних медиастинальных (рис. 2, слева) и бронхопульмональных (рис. 3, слева) лимфатических узлов. Билатерально в легких определяется мелкоузелковая диссеминация преимущественно в верхних и средних отделах с распределением узелков вдоль бронхо-сосудистых пучков.

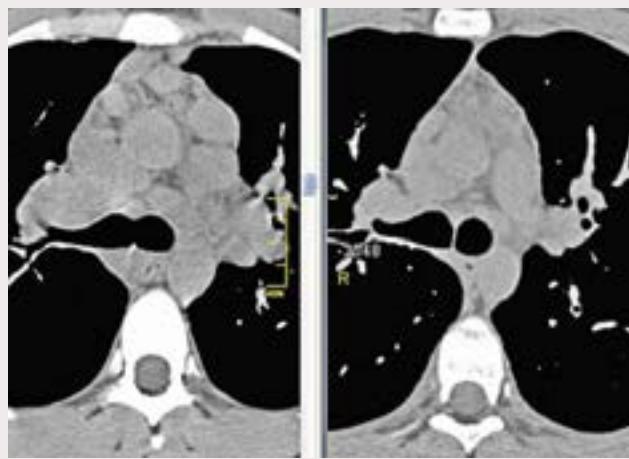


Рис. 2.
МСКТ больного П.
(мягкотканый режим),
слева – первичное
обследование:
значительное увеличение
передних
медиастинальных
лимфатических узлов,
расположенных
преимущественно вокруг
восходящего отдела аорты;
справа – после
трехмесячного периода
наблюдения: регрессия
лимфаденопатии.

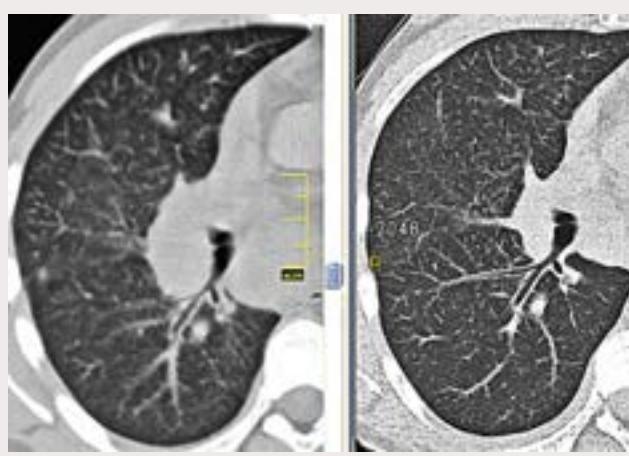


Рис. 3.
МСКТ больного П., слева –
первичное обследование:
мелкоузелковая
диссеминация паренхимы
легких, увеличение
прикорневых
лимфатических узлов;
справа – после
трехмесячного периода
наблюдения: регрессия
лимфаденопатии,
сохраняется
мелкоузелковая
диссеминация.

При бодиплетизографии отмечено незначительное уменьшение общей емкости и остаточного объема легких, показатели кривой форсированного выдоха в пределах нормы. DLCO – 72,7%.

Содержание кальция в крови – 1,31 ммоль/л.

В данном случае атипичное проявление (увеличение передних медиастинальных лимфатических узлов) также сочеталось с высокоспецифичными КТ-признаками саркоидоза (ДПЛ, микроузелковый паттерн диссеминации с распределением узелков вдоль бронхо-сосудистых пучков). Кроме того, отсутствовали клинические проявления лимфопролиферативного заболевания. В связи с этим больному без проведения дополнительных методов исследования был установлен диагноз: саркоидоз органов дыхания, впервые выявленный, II стадия.

Учитывая отсутствие клинических проявлений, изменений функции дыхания, нормальный уровень кальция в крови, лечение не назначалось, больному было рекомендовано контрольное обследование через 3 месяца.

При повторном обследовании на МСКТ органов грудной полости констатирована регрессия медиастинальной (рис. 2 справа) и прикорневой (рис. 3 справа) лимфаденопатии, при этом сохранялась мелкоузелковая диссеминация паренхимы. В соответствии с клиническим протоколом противовоспалительная терапия не назначалась, больному было рекомендовано очередное обследование через 3 месяца.

Клинический случай 3

Пациент К., 1977 года рождения, поступил в отделение интерстициальных заболеваний легких НИФП с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьбе по ровной местности), сухой кашель, выраженную общую слабость, повышенную утомляемость.

Заболевание началось три года назад без очевидных причин с малозаметной одышкой, которая медленно прогрессировала. Периодически отмечался сухой кашель. На протяжении последних двух месяцев одышка значительно усилилась, появилась выраженная общая слабость, в связи с чем впервые обратился к врачу.

В анамнезе частые ОРВИ, трижды болел пневмонией. Не курит. Работал водителем дальних рейсов, строителем.

Объективно: одышки в покое и при разговоре нет. Частота дыхания – 22 в 1 мин. При аусcultации дыхание с жестким оттенком, над базальными отделами билатерально – креpitирующие хрюканья. ЧСС – 104 уд/мин, АД – 130/90 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичны, приглушенны. Другие органы и системы при физикальном обследовании без изменений.

СОЭ – 15 мм/ч, содержание кальция в крови в пределах нормы (1,29 ммоль/л).

МСКТ (рис. 4 слева): диффузное снижение прозрачности паренхимы легких по типу «матового стекла», небольшое увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов с обеих сторон.

Функция внешнего дыхания: значительное уменьшение общей (44,7%) и жизненной (31,6%) емкости легких, резкое снижение диффузационной способности легких (DLCO – 22,6%).

Газовый состав крови: выраженная гипоксемия (PaO_2 – 44 мм рт. ст., SaO_2 – 82%).

Анализ результатов обследования не позволил уверенно предположить характер заболевания, при этом диагноз саркоидоза представлялся маловероятным по следующим причинам.

Симптом «матового стекла» без наличия мелкоузелковой диссеминации относится к перечню атипичных КТ-признаков саркоидоза и является не следствием альвеолита, а результатом атипичного диффузного распределения грануллем в интерстиции. Однако при саркоидозе феномен «матового стекла» обычно представлен отдельными изолированными участками, а в нашем случае наблюдалось диффузное снижение прозрачности паренхимы, что при саркоидозе встречается крайне редко.

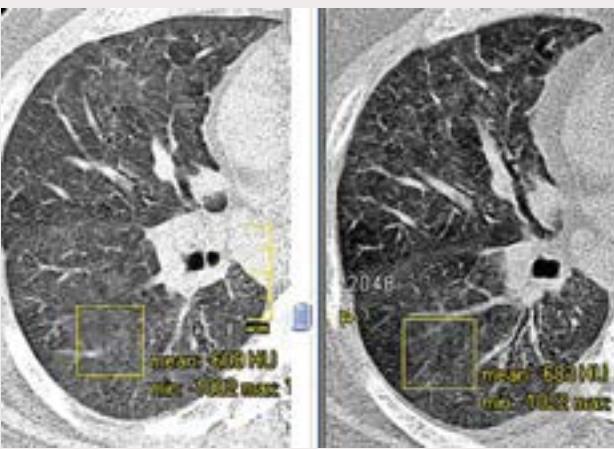


Рис. 4.
МСКТ больного К., слева –
первичное обследование:
диффузное снижение
прозрачности паренхимы
легких по типу «матового
стекла», плотность
паренхимы: -609 HU;
увеличение прикорневых
лимфатических узлов;
справа – через 12 мес
лечения: повышение
прозрачности паренхимы,
плотность паренхимы:
-683 HU; регрессия
лимфаденопатии.

Двустороннее небольшое увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов также имело сомнительную диагностическую ценность, поскольку при саркоидозе прикорневая лимфаденопатия обычно выражена в значительно большей степени.

Кроме того, клинические и функциональные симптомы тяжелой респираторной недостаточности несовместимы с диагнозом саркоидоза II стадии, они характерны для IV стадии заболевания – распространенного пневмосклероза.

Наиболее вероятным был диагноз: гиперсенситивный пневмонит неустановленной природы, хроническая форма. При этом заболевании КТ-признаки диффузного снижения прозрачности паренхимы в виде «матового стекла» в сочетании с умеренной и тяжелой респираторной недостаточностью наблюдаются достаточно часто.

Вместе с тем диагноз требовал верификации. С этой целью пациенту была проведена видеоторакоскопия с биопсией паренхимы легких и внутригрудного лимфатического узла. При патогистологическом исследовании выявлены эпителиоидноклеточные гранулемы, характерные для саркоидоза.

Таким образом, больному был установлен диагноз: саркоидоз органов дыхания, впервые выявленный, II стадия, легочная недостаточность II степени.

Больному был назначен метилпреднизолон по 24 мг/сут на протяжении 4 нед с последующим снижением дозы по схеме до 12 мг к концу 3-го месяца. Однако пациент самостоятельно снизил дозу до 2 мг/сут. При обследовании на визите 2 через 3 мес клиническая картина заболевания и КТ-симптомы сохранялись на прежнем уровне, в связи с чем доза метилпреднизолона была увеличена до 16 мг/сут на протяжении 4 нед с постепенным ее снижением до 8 мг/сут к концу 6-го месяца. Однако и на третьем визите (6 мес) улучшения клинического состояния больного и признаков регрессии изменений в легких при КТ-исследовании не наблюдалось. Дополнительно к лечению метилпреднизолоном (8 мг/сут) назначен гидроксихинолин по 200 мг 2 раза в сутки.

На визите 4 (12 мес) выявлены признаки регрессии саркоидоза – уменьшение бронхопульмональных лимфатических узлов и повышение прозрачности паренхимы (рис. 4 справа), при этом на фоне «матового стекла» стали отчетливо дифференцироваться бронхо-сосудистые структуры (рис. 5 справа). При исследовании функции внешнего дыхания отмечено увеличение жизненной емкости легких (35,6%), вместе с тем диффузиональная способность сохранялась на крайне низком уровне (21,8%).

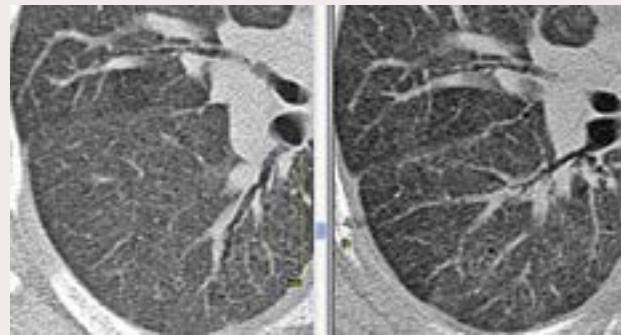


Рис. 5.
МСКТ больного К. (фрагмент
среза правого легкого в режиме
увеличения), слева – первичное
обследование: интенсивное
диффузное снижение
прозрачности паренхимы легких
по типу «матового стекла»;
справа – через 12 мес лечения:
повышение прозрачности
паренхимы, на срезе более
отчетливо дифференцируется
легочный рисунок.

Результаты газового состава крови свидетельствовали о существенном уменьшении степени артериальной гипоксемии (PaO_2 – 57 мм рт. ст., SaO_2 – 89%).

Вместе с тем темпы регрессии патологического процесса были явно недостаточны – сохранилось значительное снижение прозрачности паренхимы легких, были крайне низкими показатели легочной вентиляции и диффузии. В связи с этим больному была назначена иммunoисупрессивная терапия метотрексатом по 10 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой на фоне лечения метилпреднизолоном, рекомендовано наблюдение пульмонологом по месту жительства с целью мониторинга возможных побочных эффектов терапии и контрольное обследование в НИФП через 3 месяца.

Заключение

По нашим данным, атипичные проявления саркоидоза при КТ органов грудной полости в группе больных с поражением паренхимы наблюдаются с частотой от 0,7% (односторонняя прикорневая лимфаденопатия) до 36,5% (cluster-симптом – скопление микроузелков в виде куста или грозди). При этом классические высокоспецифичные симптомы регистрируются значительно чаще – от 67,1% (перилимфатическое распределение узелков) до 91,1% (ДПЛ). В связи с этим атипичные признаки, как правило, сочетаются с классическими (случаи 1 и 2) и не создают особых трудностей для диагностики. Однако примерно в 2% случаев атипичные КТ-симптомы являются единственными проявлениями заболевания, что иллюстрирует случай 3. Это обуславливает необходимость применения методов трансбронхиальной или хирургической биопсии.

Литература

- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 736–755.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» // Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
- Nunes H. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function / H. Nunes, Yu. Uzunhan, T. Gille et al. // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40. – P. 750–765.
- Winterbauer R.H. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy / R.H. Winterbauer, N. Belik, K.D. Moores // Ann. Intern. Med. – 1973. – Vol. 78. – P. 65–71.
- Veltkamp M. The pulmonary manifestations of sarcoidosis / M. Veltkamp, J.C. Grutters // Pulmonary sarcoidosis. M.A. Judson Editor. – Humana Press – brand of Springer, 2014. – P. 19–40.

ЛЕФЛОЦИН 750

5 дней

Кратчайший путь к цели

ЛЕФЛОЦИН

Левофлоксацин является
одним из наиболее безопасных
антибактериальных
препаратов, доступных сегодня

Короткие высокодозовые курсы
левофлоксацина официально
одобрены FDA

Многочисленными
исследованиями доказаны
клинические и
фармакоэкономические
преимущества левофлоксацина
перед препаратами других групп
в лечении инфекций различной
этиологии и локализации



Информация о лекарственном препарате ЛЕФЛОЦИН®. Состав: 1 мл раствора содержит левофлоксацин полигидрата 5 мг. Показания для применения. Левофлоксацин® для внутривенного введения назначается при лечении бактериальных воспалительных процессов у взрослых, если они вызваны бактериями, чувствительными к левофлоксацину: воспаление легких, осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе дисплонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, септицемия/бактериемия, интравагинальные инфекции. Способ применения и дозы. Левофлоксацин® вводят взрослым внутривенно капельно, в зависимости от тяжести хода инфекции и чувствительности возбудителя. Внегоспитальная пневмония 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-14 дней. Инфекции мочевыводящего тракта 250 мг 1 раз/д 7-10 дней. Инфекции кожи и мягких тканей 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-10 дней. Интравагинальные инфекции 500 мг 1 раз/д 7-14 дней. Побочное действие. Со стороны желудочно-кишечного тракта/обмен веществ. Часто: тошнота, понос. В некоторых случаях: отсутствие аппетита, рвота, боль в животе, расстройства пищеварения. Редко: кровавые поносы, которые иногда могут быть признаками воспаления кишечника, в том числе псевдомембранных колита. Очень редко: снижение уровня сахара в крови (гипогликемия), которая имеет, возможно, особенное значение для больных сахарным диабетом. Признаками гипогликемии могут быть повышенный аппетит, нервозность, потение, дрожание конечностей. Относительно других хинолонов известно, что они, возможно, способны вызывать приступы порфирии у больных с наличием порфирии. Это может касаться также и Левофлоксацина*. Со стороны печени и почек. Часто: повышенные показатели билирубина и креатинина сыворотки крови. Очень редко: печеночные реакции, такие как воспаление печени, ухудшение функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности. Например, в результате аллергических реакций (интерстициальный нефрит). Со стороны центральной нервной системы. В единичных случаях: головная боль, головокружение, сонливость, расстройства сна. Редко: неприятные ощущения, например, парестезия в кистах, дрожание, беспокойство, состояния страха, судорожные приступы и помутнение сознания. Очень редко: расстройства зрения и слуха, нарушения вкуса и обоняния, сниженное ощущение прикосновения, а также психотические реакции, такие как галлюцинации и депрессивные изменения настроения. Расстройства процессов движения, также во время ходьбы. Со стороны сердца и кровообращения. Редко: тахикардия, снижение кровяного давления. Очень редко: колапс, подобный шоку. Действие на мышцы, сухожилия и кости. Редко: поражение сухожилий, в том числе их воспаление, боли в суставах или мышцах. Очень редко: разрыв сухожилий (например, разрыв ахиллового сухожилия). Это побочное действие может проявиться в течение 48 часов от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особенное значение для больных тяжелой миастенией. Единичные случаи: поражение мускулатуры (радиомиолиз). Действие на кровь. В некоторых случаях: повышение количества определенных клеток крови (эозинофилия), уменьшение количества лейкоцитов (нейкопения). Редко: снижение количества определенных лейкоцитов (нейтропения), которое может привести к тяжелым симптомам болезни (длительная или рецидивирующая лихорадка, фарингит, выраженное болезненное самочувствие). Единичные случаи: снижение количества эритроцитов в результате их разрушения (гемолитическая анемия). Сниженное число всех видов клеток крови (панцитопения). Со стороны кожи и общих реакций повышенной чувствительности. В некоторых случаях: зуд и покраснение кожи. Редко: общие реакции повышенной чувствительности (анафилактические и анафилактоидные) стакими признаками, как крапивница, спазм бронхов и, возможно, тяжелое удушье, а также очень редко - отек кожи и слизистых оболочек (например, кожи лица и слизистой оболочки глотки). Очень редко: внезапное снижение кровяного давления и шок; удлинение QT - интервала, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению. Единичные случаи: тяжелые сыпи на коже и слизистых оболочках с образованием волдырей, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический гидраллергический некролиз (синдром Лайелла) и иссушательная многоформная эритема. Общие реакции: повышенная чувствительность могут иногда предшествовать более легким реакциям со стороны кожи. Такие реакции могут появиться уже после первой дозы в течение нескольких минут или часов после приема. Другие побочные явления. Часто: боль и покраснение в месте инфузии; воспаление вен (флейбет). В некоторых случаях: общая слабость (астения). Очень редко: лихорадка, аллергические реакции со стороны легких (аллергический пневмонит) или небольших кровеносных сосудов (васкулит). Применение каких-либо антибактериальных средств может привести к нарушениям, связанным с их влиянием на нормальную микрофлору человеческого организма. По этой причине может развиться вторичная инфекция, которая будет требовать дополнительного лечения. Противопоказания. Повышенная чувствительность к хинолонам, беременность, период кормления грудью, дети и подростки в возрасте до 18 лет, эпилепсия, жалобы на побочные реакции со стороны сухожилий после предыдущего применения хинолонов, удлинение интервала QT. По рецепту. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией для медицинского применения и общими предостережениями. РСМОЗ Украины №UA/8639/01/01 от 15.07.08. Разработка макета: 000 «Би-Брайт Медиа». Фото: Shutterstock.com

ЮРИЯ·ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Цефодокс

Сефрodoxime Proxetil

Дружній,
завдяки технології **Prodrug***



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мг суспензії містять цефпідоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефпідоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорини III покоління. Код ATC J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефпідоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підоозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загострення хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий післонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретріт. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніциліні, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глукози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальнюю функцією нирок рекомендовані такі дози: Інфекції ЛОР-органів: синусит - 200 мг двічі на добу, інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) - 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) - 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий післонефрит) - 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретріт - 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена дієкими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефпідоксиму, еозинофілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міальгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, язуха, плевральний віліт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, бліювання, диспесія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрізка, гастрит, виразки у роті, псевдомемброзний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, крапив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибковий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні висипання, сонячна еритема, пурпурна, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурия, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнuria, vagінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у поперек), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції, підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погрішання зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія; нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

Р.п.: №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

R. Cohen

Клиническая эффективность цефлодоксима при инфекциях дыхательных путей

Внебольничные респираторные инфекции, в частности острый средний отит (ОСО), синусит и тонзиллофарингит, являются одними из наиболее частых причин обращения к врачам общей практики. На эти заболевания приходится более 50% всех консультаций в педиатрической практике и более 75% амбулаторных назначений антибиотиков (S.M. Shappert, 1992). Наиболее значимыми бактериальными возбудителями ОСО и синусита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, а тонзиллофарингита – *Streptococcus pyogenes*. Поскольку к началу лечения, как правило, нет микробиологического подтверждения бактериальной этиологии инфекции, эмпирическая антибиотикотерапия должна назначаться с учетом основных возбудителей. Однако рост антибиотикорезистентности бактерий, особенно *S. pneumoniae* к пенициллинам и макролидам, вызывает обеспокоенность по поводу эффективности традиционных препаратов выбора для эмпирической терапии респираторных инфекций. Это побудило к поиску альтернативных эффективных методов лечения. Одной из альтернатив может быть пероральный цефалоспорин III поколения цефлодоксим. В этой статье рассмотрены данные о его клинической и бактериологической эффективности в лечении бактериального ОСО, синусита и тонзиллофарингита.

Острый средний отит

Быстрое эффективное лечение ОСО необходимо не только для облегчения симптомов, но и для предотвращения, насколько это возможно, долгосрочных последствий, таких как необратимое повреждение среднего уха и потеря слуха.

В настоящее время основным клинически значимым бактериальным возбудителем ОСО считается *S. pneumoniae*, поэтому в качестве препарата первой линии предлагается использовать амоксициллин. Однако следует принимать во внимание и возможную роль *H. influenzae*, особенно в случае рефрактерного к терапии отита. Есть основания полагать, что в связи с более широким применением вакцинации против пневмококковой инфекции гемофильная палочка может выходить на первый план как возбудитель ОСО. Таким образом, для достижения высокой бактериологической и клинической эффективности и предотвращения развития резистентности для лечения ОСО необходимо выбирать антибиотики, активные как в отношении *S. pneumoniae* (чувствительных к пенициллину штаммов и штаммов с промежуточным уровнем устойчивости), так и *H. influenzae*.

Результаты исследований *in vitro* показали, что цефлодоксим – пероральный цефалоспорин с широким спектром антибактериальной активности – может быть хорошим выбором для лечения бактериального отита, а также синусита, имеющего похожую этиологию. Цефлодоксим активен как в отношении чувствительных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* с минимальной подавляющей концентрацией (МПК₉₀) от <0,06 мг/л до <0,25 мг/л, так и штаммов с умеренной устойчивостью (МПК₉₀ 1-2 мг/л). Он также показал хорошую активность в отношении *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы) с МПК₉₀ от <0,03 мг/л до 0,13 мг/л. В исследовании, проведенном в США (B. Fulton, C.M. Perry, 2001), цефлодоксим продемонстрировал *in vitro* более высокую активность в отношении *S. pneumoniae*, чем цефаклор, цефуроксим, цефпрозил, цефиксим и лоракарбек. Кроме того, следует отметить хорошие фармакодинамические и фармакокинетические характеристики цефлодоксимиа при ОСО, поскольку эффективная концентрация этого антибиотика в жидкости среднего уха детей достигается при применении рекомендуемых доз.

Клинические исследования подтверждают, что цефлодоксим является

эффективным средством для лечения бактериального отита у детей. В таблице 1 суммированы результаты пяти многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивавших клиническую эффективность цефлодоксимиа с амоксициллином/claveуланатом, цефиксимиом и цефаклором, с участием в общей сложности 1202 детей. Продолжительность лечения цефлодоксимиом колебалась от 5 до 10 дней. В трех испытаниях цефлодоксим оказался

как минимум так же клинически эффективен, как препарат сравнения. В двух других исследованиях лечение цефлодоксимиом продемонстрировало значительно более высокую клиническую эффективность и частоту излечения, чем при применении цефиксими или амоксициллина/claveуланата.

Также были изучены результаты альтернативных методов оценки эффективности антибиотиков при ОСО,

Таблица 1. Результаты сравнительных клинических исследований по изучению эффективности цефлодоксимиа у детей с ОСО

Исследование	Режим терапии	Средний возраст, лет	Конечные точки	Клиническая эффективность
Mendelman et al. (1992) (n=229)	Цефлодоксим 10 мг/кг/сут, 10 дней Амоксициллин/claveуланат 40/10 мг/кг/сут, 10 дней	3,4 3,4	Излечение и улучшение	90/98 (92%) 42/48 (88%)
Cohen et al. (1994) (n=146)	Цефлодоксим 8 мг/кг/сут, 8 дней Цефиксим 8 мг/кг/сут, 8 дней	1,9 2,1	Излечение и улучшение	61/69 (88%) 52/71 (73%)
Gehanno et al. (1994) (n=262)	Цефлодоксим 8 мг/кг/сут, 8 дней Амоксициллин/claveуланат 40/10 мг/кг/сут, 8 дней	2,8 3,1	Излечение и улучшение Излечение Излечение и улучшение Излечение	112/118 (95%) 71/118 (60%) 100/105 (95%) 42/105 (40%)
Fernandez MacLoughlin et al. (1996) (n=167)	Цефлодоксим 10 мг/кг/сут, 5 дней Цефаклор 40 мг/кг/сут, 5 дней	3,5 3,6	Излечение и улучшение	73/78 (94%) 76/83 (92%)
Cohen et al. (1997) (n=398)	Цефлодоксим 8 мг/кг/сут, 5 дней Амоксициллин/claveуланат 80/10 мг/кг/сут, 8 дней	1,6 1,4	Излечение и улучшение	160/186 (86%) 153/184 (83%)

* Цефлодоксим vs цефиксим, p<0,05;

* Цефлодоксим vs амоксициллин/claveуланат, p<0,005

Таблица 2. Результаты сравнительных клинических исследований по изучению эффективности цефлодоксимиа у детей и взрослых с острым синуситом

Исследование	Режим терапии	Средний возраст, лет	Конечные точки	Клиническая эффективность
Gehanno et al. (1990) (n=267)	Цефлодоксим 400 мг/сут, 10 дней Цефаклор 1500 мг/сут, 10 дней	41,3 42,1	Излечение и улучшение Излечение Излечение и улучшение Излечение	116/122 (95%) 102/122 (84%) 106/114 (93%) 77/114 (68%)
Von Sydow et al. (1995) (n=286)	Цефлодоксим 400 мг/сут, 10 дней Амоксициллин 1500 мг, 10 дней	33 33	Излечение и улучшение	112/117 (96%) 103/113 (91%)
Autret et al. (1994) (n=116)	Цефлодоксим 8 мг/кг/сут, 10 дней Амоксициллин/claveуланат 40/10 мг/кг/сут, 10 дней	6,9 6,9	Излечение и улучшение	42/44 (95%) 23/28 (82%)
Sabater et al. (1995) (n=66)	Цефлодоксим 400 мг/сут, 5 дней Амоксициллин/claveуланат 1500/375 мг/сут, 8 дней	35,5 36,6	Излечение и улучшение	32/32 (100%) 32/33 (97%)

* Цефлодоксим vs цефаклор, p<0,05.

таких как «тест чувствительности *in vivo*» (исследование жидкости, полученной при тимпаноцентезе до и через несколько дней после лечения) и ретроспективный анализ случаев терапевтической неудачи. Эти методы подтвердили хорошую бактериологическую эффективность цефлодоксимиа в отношении *H. influenzae* и пенициллинчувствительных штаммов *S. pneumoniae* (J. Klein, 1993; R. Dagan et al., 1996 и др.).

Меньшая кратность приема цефлодоксимиа (2 раза в сутки) по сравнению с амоксициллином/claveуланатом или цефаклором (3 раза в сутки) является его дополнительным преимуществом.

Острый синусит

Лечение острого синусита затрудняется сложностью установления возбудителя. Если при ОСО отбор проб жидкости среднего уха с использованием тимпаноцентеза в некоторых странах является рутинной процедурой, то отбор проб из околоносовых пазух с помощью пункции является болезненной и редкой процедурой. Следовательно, при остром синусите предположительно бактериальной природы лечение назначается обычно эмпирически.

При выборе антибиотика следует учитывать наиболее вероятных возбудителей, региональные данные по резистентности и фармакокинетический профиль препарата.

Амоксициллин/claveуланат в настоящее время считается препаратом первой линии для терапии острого бактериального синусита. Однако рост распространенности резистентных штаммов среди основных возбудителей острого синусита указывает на необходимость поиска эффективных альтернатив.

Поскольку структура бактериальной этиологии острого синусита аналогична той, которая наблюдается при ОСО, цефлодоксим, демонстрирующий хорошую активность *in vitro* против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, может быть приемлемой альтернативой для лечения этого заболевания.

Клинические исследования показывают, что лечение цефлодоксимиом как минимум не уступает по клинической эффективности терапии амоксициллином или амоксициллином/claveуланатом у взрослых и детей. Частота клинического излечения у взрослых пациентов с острым синуситом была значительно выше после 10-дневного курса лечения цефлодоксимиом по сравнению с цефаклором (табл. 2).

Тонзиллофарингит

Самой частой бактериальной причиной острого тонзиллофарингита является β-гемолитический стрептококк группы А. Тонзиллофарингит, вызванный этим патогеном, в большинстве стран считается абсолютным показанием

Продолжение на стр. 34



Цетиризин в лечении аллергического ринита: вопросы и ответы

Аллергический ринит (АР) является наиболее частым заболеванием, с которым сталкиваются в своей практике все врачи-аллергологи. При этом нет оснований полагать, что ситуация с заболеваемостью АР в обозримом будущем изменится в лучшую сторону: согласно последним эпидемиологическим данным его распространенность в общей популяции уже превышает 20% (G. Ciprandi, G.A. Rossi, 2014) и по прогнозам продолжит расти. Фактически АР страдает как минимум каждый 5-й человек на планете, а в ряде стран клинические проявления АР отмечаются более чем у 50% населения (J. Bousquet et al., 2008).

Что нового в современных зарубежных рекомендациях по лечению АР? Каковы современные взгляды на целесообразность назначения антигистаминных препаратов (АГП) при этом заболевании?

На сегодняшний день основными направлениями в лечении АР по-прежнему остаются элиминационные мероприятия, направленные на устранение контакта с причинами аллергенами, медикаментозная терапия, а также специфическая иммунная терапия. Ключевые принципы фармакотерапии АР были сформулированы в рекомендациях ARIA, увидевших свет еще в 2010 г. Согласно этому документу при АР рекомендуются АГП II поколения, топические АГП, интраназальные кортикостероиды, топические кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, интратропия бромид и деконгестанты. При этом АГП могут использоваться у пациентов с АР любой степени тяжести: их назначение рекомендуется при легких интермиттирующих симптомах (могут применяться в режиме монотерапии), при легких и умеренных персистирующих симптомах, а также при тяжелом персистирующем (круглогодичном) АР (ПАР) в составе комплексной терапии. Как хорошо известно практикующим аллергологам, предпочтение отдается АГП II поколения, которые в отличие от АГП I поколения характеризуются незначительным проникновением через гематоэнцефалический барьер и в терапевтических дозах не оказывают седативного действия и отрицательного влияния на когнитивные функции. Однако помимо таких фундаментальных руководств, как рекомендации ARIA, в последние годы появляются и другие зарубежные рекомендации, рассматривающие лечение АР. Как свидетельствует анализ их основных положений, АГП II поколения продолжают сохранять свои ведущие позиции в лечении АР, и при их назначении клиницистам предлагается ориентироваться на превалирующие у конкретного пациента симптомы. Так, в последних рекомендациях по ведению пациентов с АР, опубликованных в этом году группой экспертов Американской академии отоларингологии и Фонда хирургии головы и шеи (American Academy of otolaryngology – Head and Neck Foundation, M.D. Seidman et al., 2015), прямо указывается, что «клиницисты должны рекомендовать пероральные АГП II поколения пациентам с АР и преимущественными жалобами на чихание и зуд». При пероральном приеме АГП II поколения эффективно купируют все основные симптомы АР: интраназальный зуд, ринорею, чихание и симптомы со стороны глаз. Особое место среди АГП II поколения занимает цетиризина гидрохлорид, синтезированный в 1987 г.

Сегодня в распоряжении аллергологов имеется очень большой выбор оригинальных и генерических АГП, в том числе – препаратов цетиризина. Каковы основания выбора в пользу назначения пациентам с АР именно препарата Цетрин?

Прежде всего, врачам следует обратить внимание на многолетний опыт клинического применения препарата Цетрин в Украине. Этот высококачественный генерический препарат производства известной фармацевтической компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd. успешно используется украинскими врачами с 2000 г. Таким образом, за последние 15 лет был накоплен без преувеличения очень значительный опыт постстратификационного применения препарата Цетрин, который не выявил каких-либо серьезных нареканий на его эффективность, безопасность и качество. Более того, в 2012 г. Цетрин был удостоен награды конкурса «Фавориты успеха», став фаворитом экспертов среди противоаллергических средств. Завоевать доверие украинских врачей и пациентов он смог благодаря таким неспоримым преимуществам, как способность

воздействовать на раннюю и позднюю стадии аллергической реакции, мощный противовоспалительный и противовоспалительный эффект, быстрая разработка клинического эффекта (через 20–60 мин), длительное действие (на протяжении >24 ч), позволяющее принимать препарат один раз в сутки, отсутствие седативного эффекта и взаимодействия с другими лекарственными средствами. Кроме того, неоспоримыми достоинствами препарата Цетрин являются высокое качество и доступная цена.

Какова эффективность цетиризина в купировании симптомов АР, в том числе по сравнению с другими АГП?

В многочисленных клинических исследованиях с участием взрослых пациентов было убедительно продемонстрировано, что **цетиризин в дозе 10 мг значительно снижал выраженность симптомов АР по сравнению с плацебо** (S.M. Panayotopoulos, E.S. Panayotopoulou, 1990; C.J. Falliers et al., 1991; H.C. Mansmann Jr et al., 1992; Bousquet et al., 1996; J.J. Murray et al., 2002; M.J. Noonan et al., 2003). Так, в одном крупном многоцентровом исследовании с участием 415 пациентов с симптомами интермиттирующего (сезонного) АР – ИАР (чихание, ринорея, зуд в области глаз, носа и неба, слезотечение и покраснение глаз) с общей оценкой их выраженности ≥6 баллов было показано, что прием цетиризина в дозе 5, 10 или 20 мг один раз в сутки на протяжении одной недели в конце лета и в начале осени достоверно более эффективно купировал симптомы заболевания (C.J. Falliers et al., 1991). J.J. Murray и соавт. (2002) в исследовании с участием 862 пациентов продемонстрировали, что лечение цетиризином в дозе 10 мг на протяжении 2-х недель приводило к достоверно более выраженному улучшению оценок качества жизни у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом. В последующем исследовании с участием 400 пациентов с симптомами ИАР Noonan и соавт. (2003) подтвердили эти результаты.

Ранние исследования сравнивали эффективность астемизола (R.B. Berkowitz et al., 1996), терфенадина (R.F. Lockey et al., 1996) или эбастина (P. Gehanno et al., 1996) с такой же у цетиризина при симптомном ИАР у подростков и взрослых амбулаторных больных во время сезона пыления. Несмотря на то что между цетиризином и астемизолом не было выявлено значимого различия в степени уменьшения общей тяжести симптомов, достоверно большее количество пациентов, получавших цетиризин (65%), указали на свою удовлетворенность лечением в сравнении с больными, получавшими лечение астемизолом (51%; p<0,05) (R.B. Berkowitz et al., 1996). Аналогичным образом исследования, сравнивающие эффективность терфенадина в дозе 60 мг два раза в сутки (R.F. Lockey et al., 1996) или

эбастина в дозе 10 мг один раз в сутки (P. Gehanno et al., 1996) с приемом цетиризина в дозе 10 мг один раз в сутки на протяжении 2 недель, показали, что согласно оценке пациентов и исследователей цетиризин был столь же эффективен в устранении симптомов ринита, как терфенадин и эбастин. Meltzer и соавт. (1996) продемонстрировали, что в сравнении с лоратадином или плацебо цетиризин обеспечивал достоверно более выраженное среднее ослабление комплекса основных симптомов ИАР у подростков и взрослых (спустя первые 24 ч изменение составило –4,1 балла для цетиризина vs –2,3 балла для лоратадина, p<0,01, и –7,5 vs –6,2 балла на момент окончания исследования соответственно; p<0,05). Более того, цетиризин продемонстрировал достоверно более быстрое начало действия (<2 ч) и более выраженное ослабление симптомов в течение 24 ч, а также получил достоверно лучшую оценку своей эффективности пациентами в сравнении с лоратадином (73,6% пациентов в группе цетиризина в сравнении с 56,5% – в группе лоратадина; p<0,05).

В ходе двух исследований, изучавших влияние лоратадина 10 мг, цетиризина 10 мг и плацебо на индуцированные аллергеном симптомы АР, было продемонстрировано, что однократная доза цетиризина 10 мг была достоверно более эффективна, чем лоратадин 10 мг и плацебо в обеспечении как облегчения симптомов, так и снижения показателей общей балльной оценки тяжести симптомов (J.H. Day et al., 1998, 2001). Аналогичным образом сравнение однократных доз фексофенадина 180 мг и цетиризина 10 мг у пациентов с ИАР продемонстрировали, что цетиризин 10 мг достоверно превосходил фексофенадин 180 мг и плацебо по эффективности ослабления симптомов АР в течение всего исследуемого периода после приема начальной дозы (J.H. Day et al., 2004, 2005).

Могу ли я уверенно назначать Цетрин не только взрослым пациентам, но и детям, а также подросткам с АР?

Цетрин можно назначать детям с 2-летнего возраста в дозе 2,5 мг/сут (при необходимости – до 5 мг/сут). У детей школьного возраста (начиная с 6 лет) и подростков Цетрин может применяться без ограничений в той же дозе, что и у взрослых – 10 мг (1 таблетка) в сутки. Следует отметить, что применение цетиризина у детей с АР широко изучалось в ходе многочисленных клинических исследований. Так, была убедительно доказана его способность достоверно уменьшать выраженную клинические симптомы и степень воспалительной инфильтрации слизистой оболочки носа, а также улучшать качество жизни как у детей, так и у подростков с различными формами АР (Ciprandi et al., 1997, 2004; L. Fasce et al., 1996; L. Allegra et al., 1993; M. Masi et al., 1993; D.S. Pearlman et al., 1997; S. Jobst et al., 1994; S.A. Gillman et al.,

2002). Также было показано, что у детей с АР цетиризин обеспечивает более выраженное ослабление симптоматики, чем лоратадин (J.J. Sienra-Monge et al., 1999) и кетотифен (D.S. Lai et al., 2002). Кроме того, на сегодня цетиризин является единственным антигистаминным препаратом, имеющим опыт непрерывного применения у детей в течение свыше 18 мес – столь длительно препарат применялся в ходе исследования ETAC у малышей в возрасте 1,5–2 лет. В этом исследовании было продемонстрировано, что препарат не оказывал никаких неблагоприятных эффектов на неврологическое развитие и поведение детей, а также не влиял на процессы роста, прибавки массы тела, развитие крупной и мелкой моторики и речи (F.E. Simons, 1999). Очевидно, что это является одним из наиболее ярких свидетельств высокого профиля безопасности цетиризина.

Можно ли в настоящее время считать цетиризин золотым стандартом антигистаминной терапии АР с позиций доказательной медицины?

В метаанализе L. Zhang и соавт. сделан вывод о том, что существует значительный объем доказательств, демонстрирующих, что цетиризин является высокоэффективным и быстродействующим антигистаминным препаратом, который характеризуется хорошей переносимостью и улучшает качество жизни детей, подростков и взрослых пациентов, страдающих умеренным и тяжелым АР. Действительно, один из недавних обзоров АГП II поколения свидетельствует о том, что цетиризин является наиболее изученным и одним из наиболее мощных доступных сегодня антигистаминных препаратов. Он может подойти пациентам с доказанным отсутствием ответа на другие антигистаминные препараты и больным с наиболее тяжелыми симптомами, которые могут получить пользу от терапии наиболее мощными антигистаминными препаратами с возможностью титрации их дозы до максимальной (L.K. Golightly, L.S. Greos, 2005). Доказательства, представленные в вышеупомянутом обзоре L. Zhang и соавт. (2013), также демонстрируют, что, несмотря на то что цетиризин является одним из первых АГП II поколения, разработанным более двух десятилетий назад, он остается наиболее широко применяемым во всем мире пероральным антигистаминным препаратом, и его использование в настоящее время рекомендуется фактически всеми основанными на доказательствах международными руководствами по лечению АР (J. Bousquet et al., 2008). Сравнение цетиризина с другими АГП II поколения (старыми и новыми) в целом продемонстрировало, что цетиризин имеет более приятный фармакологический профиль и обладает как минимум аналогичной или более высокой эффективностью, чем многие эти препараты, в уменьшении выраженности симптомов АР и улучшении связанныго со здоровьем качества жизни у пациентов с ИАР и ПАР. Помимо результатов, полученных в отношении фармакологических профилей и показателей клинической эффективности различных АГП II поколения, в отношении большинства ранних испытаний и многих относительно недавно проведенных исследований с участием пациентов с ИАР и ПАР, было сделано интересное наблюдение о том, что при изучении других АГП II поколения именно цетиризин зачастую использовался в качестве основного препарата сравнения – независимо от того, использовалось ли плацебо или нет (L. Zhang et al., 2013). На основании доказательств, полученных в ходе исследований, изучавших клиническую эффективность традиционных и нетрадиционных средств фармакотерапии при АР, и наблюдения о том, что цетиризин обычно использовался в качестве активного препарата сравнения в исследованиях по оценке других АГП II поколения, можно предположить, что этот препарат вполне может выступать адекватным эталоном/золотым стандартом для оценки безопасности и эффективности инновационных средств медикаментозного лечения АР.

Подготовила Елена Терещенко



СУЧАСНА ФТИЗІАТРІЯ

Неважаючи на деякий прогрес, який був досягнутий за останні роки в боротьбі з туберкульозом (ТБ) в світі, ця хвороба залишається постійною проблемою в країнах Східної Європи, до яких належить Україна, в Африці, Азії та Південній Америці. Попри значні зусилля та кошти, які витрачають на боротьбу з ТБ, майже у 9 млн людей щороку розвивається ця недуга, а 1,4 млн осіб помирають.

Туберкульоз на сьогоднішній день є одним з основних інфекційних захворювань, які є причиною смерті, ніж будь-коли в історії людства.

Нинішні протитуберкульозні препарати першого ряду, які використовуються понад 40 років, є відносно неефективними в боротьбі з ТБ в умовах поширення хіміорезистентних штамів мікобактерій ТБ (МТБ). Так, кількість випадків мультирезистентного ТБ (МРТБ), за інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), збільшилася від 29 до 53 тис. у період 2008-2010 рр., але реальна цифра, за даними оцінками, може наблизатися до 300 тис.

Після проголошення в 1993 році ВООЗ ТБ як глобальної небезпеки було створено декілька неприбуткових громадських організацій, які розпочали процес розробки нових методів лікування ТБ. Однією з таких організацій є Глобальний альянс з розробки протитуберкульозних препаратів (Global Alliance for TB Drug Development), центральний офіс якого розташований у м. Нью-Йорку. ТБ-Альянс було засновано в лютому 2000 р. на засіданні, присвяченому протидії ТБ, в м. Кейптауні (Південна Африка), де зібралися 120 представників з академічних, промислових, великих державних установ, неурядових організацій та донорів, щоб обговорити проблемні питання щодо лікування ТБ у зв'язку з поширенням мультирезистентних форм захворювання. Учасники підкреслили необхідність розробки нових протитуберкульозних препаратів і проведення наукових досліджень щодо впровадження нових схем лікування. В результаті прийнятої «Декларації у Кейптауні» було складено дорожню карту для розробки нових протитуберкульозних препаратів і відзначено необхідність для створення ТБ-Альянсу, який є некомерційним державно-приватним партнерством. Він функціонує як віртуальна біотехнологічна фірма, співпрацюючи з науково-дослідними інститутами та фармацевтичними компаніями. Зберігаючи нагляд за проектами розробки нових протитуберкульозних препаратів, ТБ-Альянс передає розробку нових протитуберкульозних засобів державним та приватним партнерам, забезпечуючи фінансування та наукове керівництво. Залежно від проекту ТБ-Альянс як співінвестор і співрозробник фінансиє і управлює проектом або є власником інтелектуальної розробки чи ліцензії на протитуберкульозні препарати.

Місією ТБ-Альянсу є забезпечення доступу до ефективного лікування ТБ в країнах,

Таблиця 1. Нові протитуберкульозні препарати

Потенційний новий препарат	Фармакологічна група	Механізм дії	МІК (мг/л)	Стан розробки
Бедаквілін TMC207	Діарилхінолон	Бактерицидна. Порушує синтез білку шляхом інгібування протонної помпи АТФ-синтази МТБ	0,03-0,12	III фаза
РА-824 Претоманід	Нітроімідо-оксазин	Бактерицидна. Порушує синтез міколових кислот	0,06-0,53	III фаза
Деламанід OPC57683	Нітроімідо-оксазин	Бактерицидна. Порушує синтез міколових кислот	0,006-0,024	III фаза

Ю.І. Фещенко, академік НАН України, д.м.н., професор, С.О. Черенсько, д.м.н., професор, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАН України», м. Київ

Нові перспективи подолання туберкульозу: Україна приєдналась до клінічних випробувань нової схеми лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз

що розвиваються, як тільки розробки буде завершено. Для цього ТБ-Альянс співпрацює з національними та міжнародними партнерами.

На сьогодні завершено клінічні випробування 3-х нових протитуберкульозних препаратів – бедаквіліну, деламаніду і претоманіду (табл. 1).

Ці препарати мають високу активність щодо МТБ, відмінний від відомих препаратів механізм дії.

Бедаквілін був першим за 40 останніх років протитуберкульозним препаратом. Він затверджений Food and Drug Administration (FDA, США) за прискореною процедурою в грудні 2012 року (після 2-ї фази клінічних випробувань) «у складі комбінованої терапії для лікування дорослих з ТБ з множинною лікарською стійкістю, коли інші варіанти недоступні». В червні 2013 року ВООЗ опублікувала керівництво щодо застосування бедаквіліну. Зважаючи на механізм дії та високу активність щодо мікобактерій на різних стадіях життєвого циклу, препарат розглядається як потенційний для скорочення тривалості лікування хворих на МРТБ.

Деламанід затверджено в квітні 2014 року Європейським агентством лікарських засобів (EMA) «як компонент відповідного режиму для лікування дорослих хворих на МРТБ, коли ефективну схему лікування в іншому випадку неможливо забезпечити, виходячи з міркувань резистентності МТБ або переносимості», в жовтні 2014 року опубліковано рекомендації ВООЗ із застосування деламаніду. Препарат передбачений для підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ у відомих схемах хіміотерапії. Його механізм дії (високоактивний відносно внутрішньоклітинних мікобактерій в макрофагах) не дозволяє скоротити 20-місячний курс лікування.

Претоманід, відомий як РА-824, досі не рекомендовано до широкого застосування, тому що на сьогодні він випробовується в короткострокових схемах лікування хворих на МРТБ (6 міс замість 20 міс). Його унікальний механізм дії залишається після 2-х міс лікування, комбінацією відомих протитуберкульозних препаратів I ряду – ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду і етамбутолу. Все це робить зазначений препарат унікальним у сенсі можливого скорочення терміну лікування хворих на ТБ.

В Україні нові протитуберкульозні препарати ще не зареєстровані.

Для лікування ТБ необхідно застосовувати комбінацію декількох лікарських засобів з різним механізмом дії для попередження розвитку медикаментозної резистентності МТБ і забезпечення виліковування.

Нові протитуберкульозні препарати в клінічних випробуваннях застосовувались у складі старих схем лікування і показали додатковий клінічний ефект порівняно з базовим лікуванням. Базове лікування чутливого ТБ передбачає застосування 4 протитуберкульозних препаратів I ряду протягом 6 місяців, а МРТБ – 5-6 препаратів I і II ряду протягом 20 місяців. Таке лікування сьогодні недостатньо ефективне і підтримує епідемію ТБ. Низька ефективність лікування протитуберкульозними препаратами I ряду обумовлена поширенням хіміорезистентних штамів МТБ, а II ряду – їх недостатністю активністю щодо збудника ТБ, а також поширенням резистентності до них.

За даними ВООЗ, на сьогодні ефективність лікування МРТБ у світовій когорті дуже низька і становить 46% за показником «ефективне лікування». У решти пацієнтів лікування невдає, і вони поповнюють джерела інфекції, що сприяє передачі МРТБ у популяції. Більшість з цих пацієнтів помирають протягом 1-5 років.

Однією з головних причин розвитку медикаментозної резистентності МТБ до відомих протитуберкульозних препаратів є низька прихильність до лікування з боку хворих. Тривале лікування супроводжується дослідом його припиненням через небажання приймати велику кількість ліків тривалий час (20 міс) і побічні реакції. Зазвичай для лікування МРТБ пацієнт повинен приймати як мінімум 11 таблеток і 1 внутрішньом'язову ін'єкцію щоденно. Препарати мають побічні реакції, які тяжко переносяться пацієнтами, що призводить до пропуску добових доз і переривання лікування.

Зважаючи на низькі результати лікування хворих на ТБ, для викорінення цього захворювання потрібні розробки



Ю.І. Фещенко



С.О. Черенсько

нових схем з такою комбінацією протитуберкульозних препаратів, яка б дозволила скоротити основний курс лікування. Перспективними в цьому плані є розробки схем з новими високоактивними протитуберкульозними препаратами, які, за даними 3-х фаз клінічних випробувань, довели додатковий ефект на 20-30%.

Одночасно в світі зараз випробовується 12 схем лікування, з яких 2 найбільші перспективні схеми випробовує ТБ-Альянс (табл. 2). В ці схеми входять 3 протитуберкульозні препарати, з яких один новий – бедаквілін або претоманід. В Україні стартивали клінічні випробування схем лікування з претоманідом (РА-824). Окрім претоманіду в схему лікування входять відомі протитуберкульозні препарати – моксифлоксацин і піразинамід. Зазначенна комбінація забезпечує бактерицидну дію на всі форми МТБ в будь-якій фазі їх метаболічної активності – ті, що активно розмножуються і розташовані позаклітинно; ті, що знаходяться у кислому середовищі макрофагів; ті, що персистують і не розмножуються. Назва дослідження – STAND, номер протоколу: NC-006-(M-Pa-Z). Для чутливого ТБ тривалість

Таблиця 2. Клінічні випробування нових схем лікування чутливого і МРТБ

Назва дослідження та організація, що його проводить ¹	Тривалість	Режим лікування і препарати, що в нього входять ²	Мета дослідження		
			Скоротити тривалість	Покращити переносимість	Збільшити виліковування
C213 DLM (Otsuka)	24	DLM + Базовий режим			X
NeXT (MRC-SA)	6-9	BDQ+Lzd+Lfx+Z+Et/H	X		X
End-TB (UNITAID)	9	BDQ+Lzd/Cfz+Mfx+Z DLM+Lzd/Cfz+Mfx+Z	X	X	
STAND (GATB)	6-9	PRT+Mfx+Z	X	X	
NIX-TB (GATB)	6-9	BDQ+PRT+LZD	X	X	
TB-PRACTECAL (MSF)	6	BDQ+PRT+Lzd+Mfx/Cfz BDQ+PRT+Lzd	X	X	
STREAM (USAID)	9	Cfz+E+Mfx+Z+4 (H+Km+Pt)	X		
STREAM (USAID)	6 9	BDQ+Lfx+Cfz+Z+2 (H+Km) BDQ+Cfz+E+Lfx+Z+4 (H+Pt)	X X	X X	
Novartis	24	Cfz + Базовий режим			X

Примітки: 1 – Otsuka – японська фармацевтична компанія, розробник деламаніду; GATB – громадська організація «Глобальний альянс з розробки протитуберкульозних препаратів»; MRC-SA – медичний дослідницький центр Південної Африки; MSF – громадська міжнародна організація «Лікарі без кордонів»; USAID – громадська міжнародна організація «Агентство з міжнародного розвитку США»; Novartis – фармацевтична компанія. 2 – DLM – деламанід, BDQ – бедаквілін, PRT – претоманід, Lzd – лінезолід, Mfx – моксифлоксацин, Lfx – левофлоксацин, Z – піразинамід, Et – етіонамід, H – ізоніазид, Cfz – клофазимін.

лікування становить 4 місяці замість 6 місяців при лікуванні звичайними схемами і 6 місяців для лікування МРТБ замість 20 місяців. При цьому пацієнт буде приймати 5 замість 12 таблеток для чутливого ТБ та 5-6 таблеток (залежно від дозування претоманіду) замість 11 таблеток і 1 ін'єкції – для МРТБ.

Це дослідження було розглянуто комісією з питань етики при лікуванально-профілактичному закладі та державним підприємством «Державний експертний центр» Міністерства охорони здоров'я України відповідно до медичних та етичних стандартів, а також було отримано всі необхідні позитивні висновки відповідно до чинного законодавства України. Дослідження проводиться згідно положень Гельсінської декларації, принципів належної клінічної практики, прийнятих на Міжнародній конференції з гармонізації (ICN-GCP), та згідно з чинним законодавством України. Ці правила, крім іншого, гарантують захист учасників наукових досліджень.

Цей проект, на відміну від інших, які проводилися щодо випробування нових протитуберкульозних препаратів, оцінює не один препарат, а їх комбінацію, що дозволить виявити найбільш ефективну схему лікування ТБ. Нова схема дозволяє зменшити смертність та захворюваності у 6 разів і буде в 10 разів дешевшою, ніж за нинішнього режиму лікування МРТБ, – зазначив М. Спігельман – президент ТБ-Альянсу. Нова комбінація може також зменшити кількість препаратів для лікування МРТБ в 33 рази (від 12 600 до 360 таблеток на курс) і усунути потребу в ін'єкційному введенні препаратів.

Ці клінічні випробування узгоджуються з новою стратегією ВООЗ «Подолати туберкульоз» (End TB), в якій встановлено амбітні цілі для повного викорінення ТБ в світі до 2035 року (рис.).

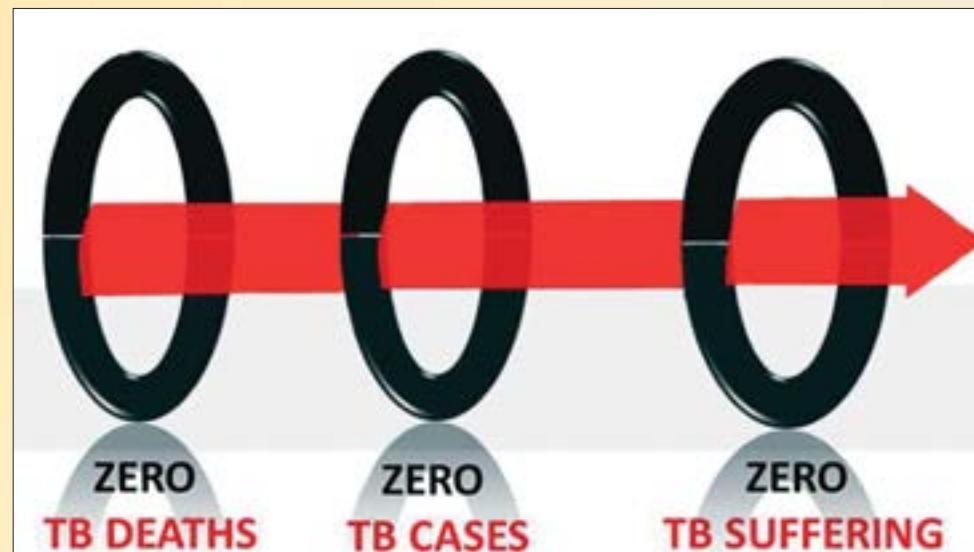


Рис. Стратегія ВООЗ «Подолати туберкульоз»

Бачення цієї стратегії – світ вільний від ТБ: 0 смертей, 0 випадків захворювання, 0 страждань. Загальна мета нової стратегії – покласти кінець епідемії ТБ у світі. До 2025 р. очікується зменшення на 75% смертності від ТБ, зменшення на 50% захворюваності на ТБ, а також планується запобігти витратам для сім'ї, що страждають від ТБ. Кінцева мета стратегії у 2035 році – зменшення на 95% захворюваності та смертності від ТБ.

Стратегія включає 3 компоненти: інтегровану, орієнтовану на пацієнта протитуберкульозну допомогу; сильну політичну підтримку; інтенсифікацію досліджень та інновацій. Вона спирається на 4 принципи: керівництво та відповідальність з боку держави, проведення моніторингу та оцінки протитуберкульозних заходів; тісна співпраця з громадськими організаціями та місцевими громадами; захист та дотримання прав людини, етичних норм та справедливості, адаптації стратегії та цільових показників на рівні країн при глобальній співпраці.

Без впровадження нових схем лікування, які дозволяють суттєво скоротити тривалість лікування та підвищити кількість вилікуваних пацієнтів, нова стратегія не буде ефективною, і поставлені орієнтири не будуть досягнутими до 2035 року. Всі клінічні випробування нових схем лікування завершаться до 2020 року, після чого ВООЗ буде рекомендувати нові схеми лікування ТБ на підставі результатів цих досліджень.

В Україні, яка разом з Південною Африкою першою стартувала в цих дослідженнях, набір пацієнтів буде завершено восени 2016 року. Після 2-річного періоду спостереження за хворими за кількістю рецидивів захворювання будуть зроблені остаточні висновки щодо впровадження нових короткострокових схем лікування.

В Україні ці дослідження проводяться на базі Державної установи «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» та Київської туберкульозної лікарні №1.

Дослідження відкрите, в нього без обмежень включаються всі пацієнти, які відповідають критеріям включення/вилючення. Для отримання більш детальної інформації можна телефонувати за номером (044) 275 41 33.

Основними вимогами для участі у дослідженні є:

- відсутність попереднього лікування з приводу ТБ – тобто нові неліковані випадки захворювання;
- або попереднє лікування ТБ проводилося більше 3-х років тому – тобто рецидив ТБ, який не розпочали лікувати;
- ТБ з бактеріовиділенням, яке визначається методом мікроскопії мазка мокротини;
- здатність зібрати 3 мл мокротиння для дослідження;

• у дослідженні також можуть брати участь пацієнти з резистентним до рифампіцину ТБ, який виявили за допомогою молекулярно-генетичного тесту – РифТБ+.

На вимогу ТБ-Альянса для забезпечення рівного доступу до участі в дослідженні громадян України громадський супровід цього дослідження здійснює українська громадська організація – Фундація «Громадський рух «Українці проти туберкульозу» (www.stoptb.org.ua). Мета цього супроводу – інформування лікарів України та пацієнтів про можливість брати участь у нових інноваційних проектах, які забезпечують виліковування від ТБ у короткі терміни.

Лідерство громадських організацій у розробці нових протитуберкульозних препаратів та схем лікування спідчить про гуманітарну спрямованість цих розробок, а поява нових високоактивних протитуберкульозних препаратів – це надія на подолання ТБ, реалізація якої залежить від наполегливості та послідовності країн світу у боротьбі з цим захворюванням.

3

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.**

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Пульмонология, аллергология, риноларингология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район

улица

дом

корпус

квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Також даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компаний, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Пульмонология, аллергология, риноларингология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Пульмонология, аллергология, риноларингология»?

На какую тему?

.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении

врачебной квалификации?

.....

Ін'єкційна ефективність в таблетках*

при респіраторних
інфекціях



Антибіотики Солютаб®

у формі диспергованих
таблеток

Для раціональної терапії
інфекцій дихальних шляхів



* Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, №6, стр. 4-6

Представництво компанії «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» в Україні:
04050, м. Київ, вул. Пимоненка, д. 13, корп. 7В, оф. 41
Тел/факс +38 044 490-68-25

Інформація для фахівців охорони здоров'я.

Є протипокази. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.Drz.Kiev.Ua>

Антибактеріальна терапія при інфекціях ЛОР-органів: дотримуватись принципу розумної досстатності

Переважну більшість пацієнтів на прийомі у отоларингологів і певну їх частину у лікарів загальної практики становлять хворі з інфекційно-запальною патологією ЛОР-органів. При цьому кожного разу перед лікарями постають два важливих питання – чи призначати антибіотик і, якщо так, то який саме?

Основні правила раціональної антибіотикотерапії, які дозволяють досягти максимальної клінічної ефективності при мінімальному ризику небажаних наслідків, учасникам Національного конгресу «Людина та Ліки – Україна-2015» нагадав головний позаштатний спеціаліст МОЗ України з отоларингології, завідувач кафедри отоларингології Івано-Франківського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович.

– На певному етапі розвитку медицини запалення та бактеріальна інфекція сприймалися як споріднені поняття, тому для лікування будь-яких запальних процесів широко застосовували антибіотики. Але згодом завдяки клінічним спостереженням та експериментальним роботам стало зрозуміло, що значна кількість випадків запальних захворювань викликана вірусами, при яких призначення антибіотиків не ефективне. Разом з тим надмірно активне застосування антибіотиків сприяло росту резистентності мікроорганізмів. Отже, клініцисти дійшли важливого висновку: антибіотики слід використовувати більш обґрунтована та раціонально.

У практиці отоларингологів найчастіше зустрічаються такі запальні захворювання, як гострий риносинусит, гострий отит та гострий тонзиліт. Вони становлять майже половину усіх призначень антибіотиків, хоча у більшості випадків на ранніх етапах мають вірусну етіологію і не потребують протимікробної терапії, навіть профілактичної, адже ризик небажаних наслідків такого втручання значно вищий за можливу користь. У той же час віруси можуть створювати сприятливе тло для розвитку вторинної бактеріальної інфекції, а в деяких випадках вона спостерігається з самого початку. В таких клінічних ситуаціях антибіотикотерапія вправдана, а іноді навіть життєво необхідна.

Отже, перед лікарем при зверненні пацієнта з інфекцією ЛОР-органів стоять важливі задачі: диференціювати вірусну та бактеріальну інфекцію та своєчасно виявити бактеріальні ускладнення при початковому вірусному захворюванні. Основними клінічними критеріями диференційної діагностики мають бути хронологічний компонент та тяжкість перебігу. Так, загальними рисами вірусних респіраторних інфекцій є бурхливий розвиток запальних (катаральних) проявів і так само швидке їх згинання, а також, як правило, легкий або середньої тяжкості перебіг без значного погіршення самопочуття та вираженої інтоксикації. Також слід зазначити, що вірусна інфекція, як правило, має більш ніж одну локалізацію, тобто одночасно вражає слизову оболонку носової порожнини, біляносових пазух, носоглотки, гортані, середнього вуха тощо. Відповідно клінічна картина включає цілу низку симптомів – виділення з носа, охриплість голосу, біль у горлі, кашель, кон'юнктивіт тощо.

При вірусному риносинусіті симптоматика зазвичай досягає максимальних проявів на 2-4 добу захворювання, і вже на 6-7 добу пацієнт почуває себе здоровим. Якщо ж клінічна картина погіршується після 5 днів захворювання або симптоми зберігаються більше 10 діб, слід запідозрити бактеріальну етіологію процесу. Щодо тяжкості захворювання, то у

більшості випадків вірусний риносинусит супроводжується такими симптомами, як ринорея, незначне підвищення температури тіла, утруднення носового дихання. Якщо до перелічених симптомів приєднуються порушення загально-го самопочуття, головний біль, значне підвищення температури тіла, існує велика вірогідність бактеріальної інфекції, що потребує призначення антибіотиків. Але критерій тяжкості перебігу обов'язково слід враховувати одночасно з хронологічним компонентом. Якщо виражена інтоксикація спостерігається на 2-3 добу захворювання, то це, скоріше за все, тяжкий перебіг вірусної інфекції.

Диференціювати гострий бактеріальний та катаральний (вірусний) середній отит слід перш за все за тяжкістю перебігу. Гострий середній отит легкого та середнього ступеня тяжкості лікується без призначення антибіотикотерапії, але зі спостереженням за хворим протягом 48-72 годин. При тяжкому перебігу, а також дітям у віці до 6 місяців слід призначати антибіотики.

На бактеріальну природу тонзиліту вказує його лакунарний або фолікулярний характер, що зазвичай супроводжується сильною інтоксикацією. Призначення антибіотиків у таких випадках абсолютно необхідне. При катаральній формі тонзиліту та легкому чи середньому ступені тяжкості ми, скоріше за все, маємо справу з вірусним тонзилітом, що не потребує призначення антибіотиків.

Основна мета протимікробної терапії – знищенння інфекційного агента у вогнищі запалення. Неадекватна антибіотикотерапія (невідповідна тривалість курсу, недостатня доза, неправильно підібраний антибіотик чи шлях його введення) не тільки стає причиною терапевтичної невдачі, але й сприяє формуванню та поширенню резистентних штамів бактерій. Отже, антибіотикотерапія має використовуватись обґрунтовано (за показами) і раціонально.

При виборі схеми антибіотикотерапії лікар має враховувати цілу низку критеріїв: збудник захворювання (визначений чи потенційний), глобальні та регіональні дані щодо резистентності вірогідних патогенів чи результати антибіотикограми, особливості пацієнта (вік, наявність супутньої патології, вагітність тощо), зручність терапії та її вплив на прихильність до лікування, фармакоекономічні аспекти та ін.

Існує два основні підходи до вибору антибіотиків: цілеспрямований (заснований на даних мікробіологічного дослідження та антибіотикограми конкретного пацієнта) та емпіричний (заснований на епідеміологічних даних щодо найбільш розповсюджених збудників та їх чутливості до антибіотиків). Перший підхід вимагає певного часу для проведення мікробіологічного дослідження та фінансових витрат. У більшості випадків

гострих інфекцій використовується емпіричний підхід, адже антибіотики слід призначати терміново, не очікуючи кілька днів на результати аналізів.

Найчастішими збудниками гострого бактеріального риносинуситу є *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. Тому препаратами вибору для стартової емпіричної терапії цього захворювання є бета-лактамні антибіотики, що мають високу природну активність щодо цих патогенів та одночасно є доступними та безпечними. Але у зв'язку з достатньо високою частотою резистентних штамів *H. influenzae* та *M. catarrhalis*, що набули здатності виробляти фермент бета-лактамазу, незахищенні бета-лактамазами не завжди забезпечують потрібний клінічний ефект. Вирішенням проблеми є використання амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою, яка блокує бета-лактамази й запобігає руйнуванню антибіотика. Захищені бета-лактами, наприклад Флемоклав Солютаб®, слід у першу чергу призначати за наявності факторів ризику резистентних штамів, наприклад у разі нещодавного прийому антибіотиків з приводу іншого захворювання.

Іноді використання бета-лактамів протипоказане (алергія) чи недоцільне (атиповий характер мікрофлори). Запідозрити інфекцію, яка викликана атиповими збудниками (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), за клінічними ознаками не дуже просто. Слід зважати не тільки на симптоматику, а й на анамнез та епідеміологічне оточення. Висока вірогідність атипової мікрофлори спостерігається при гостром риносинусіті, що розвинувся на тлі гострої або хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, ХОЗЛ) чи бронхіальної астми. Альтернативними препаратами для лікування гострого бактеріального риносинуситу у тих випадках, коли призначення бета-лактамів протипоказане чи недоцільне, є макроліди, цефалоспорини та фторхіолони. Перевагу слід надавати препаратам з вищим рівнем безпеки. Серед макролідів заслуговує на увагу джозаміцин (Вільпрафен Солютаб). Цей антибіотик характеризується низьким ризиком побічних ефектів та мінімальною частотою лікарських взаємодій.

Збудниками гострого гнійного отиту є ті самі мікроорганізми, що й при гострому бактеріальному риносинусіті, тому для його лікування використовують ті ж антибіотики. Більш того, отит дуже часто розвивається на тлі гострого риносинуситу, тому їх лікування збігається.

При гострому тонзиліті препаратами першого вибору для емпіричної терапії також є бета-лактами (зокрема Флемоклав Солютаб®), оскільки основний бактеріальний збудник цього захворювання – бета-гемолітичний стрептокок групи А – високочутливий до цих антибіотиків. Слід зазначити, що дослідження



В.І. Попович

ПЕГАС за 10 років спостереження не виявило юдиного штаму піогенного стрептококу, резистентного до пеніцилінів, отже немає необхідності переживати за набуту стійкість збудника. Макроліди (Вільпрафен Солютаб) слід призначати тільки у разі неможливості використання пеніцилінів і обов'язково з подальшим клінічним наглядом пацієнтів, адже ці антибіотики через бактеріостатичний механізм дії менш ефективні у профілактиці ревматичних ускладнень повірняно з бета-лактамами.

Важливим критерієм вибору антибіотика, що впливає на комплаєнс, є лікарська форма та шлях введення. Згідно з сучасними рекомендаціями у більшості випадків респіраторних інфекцій незалежно від ступеня їх тяжкості слід надавати перевагу пероральним препаратам, і лише у разі неможливості їх застосування (наприклад, розлади свідомості, серйозна патологія шлунково-кишкового тракту з порушенням всмоктування, порушення ковтання тощо) призначати парентеральні антибіотики. Зручною у використанні є диспергована форма Солютаб. Крім того, вона забезпечує вищу біодоступність та більш прогнозовану фармакокінетику (Н. Sourgens et al., 2001), а також знижує залишкову концентрацію антибіотика у кишечнику й частоту шлунково-кишкових побічних явищ. За даними досліджень, небажані реакції з боку травної системи розвивалися майже утрічі рідше при терапії Флемоклавом Солютаб® порівняно з традиційною лікарською формою амоксициліну/клавуланату. Перевага диспергованих таблеток визнана експертами ВООЗ.

Щодо вибору дози антибіотику, слід одночасно враховувати як особливості мікроорганізму (щоб забезпечити ерадикацію збудника), так і можливості макроорганізму (токсичний вплив). Баланс між цими факторами називається терапевтичним інтервалом, який дає змогу призначати безпечною антибіотикотерапію. Недостатня доза сприяє селекції резистентних штамів, надмірна – може зашкодити пацієнту.

Отже, раціональна антибіотикотерапія інфекцій ЛОР-органів, що передбачає адекватний вибір препарату, оптимальну дозу, шлях введення та лікарську форму, забезпечує максимальний терапевтичний ефект при мінімальному ризику побічних ефектів.

Підготував В'ячеслав Килимчук

XII з'їзд оториноларингологів України —

Наприкінці весни у культурній столиці України, м. Львові, відбувся один із найбільших медичних форумів цього року — XII з'їзд оториноларингологів України, який проходить лише один раз на кілька років. Організаторами заходу виступили Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Українське наукове медичне товариство оториноларингологів, Департамент охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького та Львівське обласне товариство оториноларингологів. Як і раніше, з'їзд зібрал кілька сотень лікарів з усіх куточків України, а наукова програма включила всі актуальні питання сучасної оториноларингології. З коротким оглядом деяких цікавих доповідей, що прозвучали на з'їзді, пропонуємо ознайомитися нашим читачам.

Оскільки вже півтора року на території України проходять бойові дії, багатьом лікарям, особливо у прифронтових регіонах та військових шпиталях, довелося на практиці освоїти надання медичної допомоги пораненим. В останні місяці майже на всіх вітчизняних медичних конференціях першими у програмі стоять саме доповіді, присвячені військовій медицині. Не став винятком і XII з'їзд оториноларингологів України, на якому провідні вітчизняні фахівці нагадали принципи організації надання медичної допомоги пораненим у бойових діях та поділилися власним досвідом.



Доктор медичних наук, професор кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Федір Олексійович Тишко розповів учасникам з'їзду про алгоритм надання медичної допомоги при пошкодженнях ЛОР-органів в умовах військових конфліктів.

Доповідач зазначив, що у воєнних конфліктах пошкодження голови, ший та їх органів (носа, приносових пазух, органа слуху, органа зору, глотки, гортані, трахеї, стравоходу, щитоподібної залози, нервів та магістральних судин) вогнемальною зброєю є масовими, здебільшого комбінованими, забрудненими та небезпечними як у період поранення, так і у віддалений період. Особливо небезпечними є вогнепальні (пульові, осколочні) поранення, що не дозволяють надати невідкладну допомогу вчасно. Смерть настає від бальового шоку, асфіксії, масивних кровотеч, поранення мозку та інших причин. Травми голови і шиї нерідко поєднуються з травмами кінцівок та внутрішніх органів.

Алгоритм надання медичної допомоги, в тому числі хірургічної, передуває у прямій залежності від обставин, стану пацієнта, характеру та локалізації травми та прогнозу.

Невідкладна допомога надається в зоні бойових дій та складається з таких етапів: боротьба з шоком, туалет ран, зупинка кровотечі, накладання стерильних пов'язок, профілактика правця.

Пораненим в ділянку шиї з пошкодженням гортані, трахеї, стравоходу в першу чергу проводять:

- відновлення адекватного дихання шляхом введення трахеоканюлі в гортань чи трахею через рановий канал або трахеостомії (коніко- чи кріоконікотомії) із введенням трахеоканюлі;
- санацию дихальних шляхів за допомогою аспірації (крові, слизу) тощо;
- відновлення гемодинаміки за рахунок переливання крові та її замінників, усунення гіповолемії, введення серцевих глікозидів та ін.;
- введення гастро-езофагального зонда для харчування.



В подальшому проводиться підготовка до евакуації поранених у прифронтові госпіталі, де надається загальнолікарська та спеціалізована медична допомога в такому порядку:

- встановлюється характер пошкодження та проводиться етапне лікування;
- надається спеціалізована допомога (за можливості);
- здійснюються профілактичні заходи, спрямовані на боротьбу з ускладненнями (антибактеріальна терапія, усунення гіповолемії, відновлення серцево-судинної діяльності, дихання, харчування);
- за необхідності проводиться підготовка до подальшої евакуації поранених у тилові (фронтові) госпіталі для реабілітації в спеціалізованих госпіталях типу «Голова і шия», де є відповідні спеціалісти.

Лікування в умовах тилових госпіталів проводиться у відділеннях за відповідним профілем і спрямоване на реабілітацію постраждалих.



Завідувач кафедри оториноларингології Дніпропетровської медичної академії, доктор медичних наук, професор Володимир Васильович Березнук розповів про особливості пошкодження органа слуху в умовах сучасних бойових дій, що тривають в Україні, та основні принципи надання медичної допомоги таким пацієнтам.

Професор звернув увагу на те, що у бійців АТО досить часто виникають пошкодження органа слуху. Лікування бойових травм зовнішнього, середнього та внутрішнього вуха необхідно розпочинати з надання медичної допомоги на полі бою (зупинка кровотечі, пов'язка) та продовжувати поетапно в медичних закладах (первинна хірургічна обробка, аудіологічна та рентгенологічна діагностика, консервативне чи хірургічне лікування). У випадку розривів зовнішнього слухового проходу необхідна профілактика рубцевих стеноzів на всіх етапах надання медичної допомоги. У разі численних поранень та тяжкого стану необхідно запідозрити наявність акубаротравми у всіх без виключення пацієнтів та провести акуметрію при відновленні свідомості.

Із 1338 поранених в зоні АТО, що потрапили у Дніпропетровську обласну клінічну лікарню ім. І.І. Мечникова, у 171 було діагностовано акубаротравму (повітряна контузія). Туговухість I ступеня (до 40 дБ) мала місце у 37% пацієнтів, II ступеня (до 55 дБ) — у 32%, III ступеня (до 70 дБ) — у 23%, IV ступеня (більше 71 дБ) — у 8%. При акубаротравмі порушення функції органа слуху зумовлені місцевими змінами у вусі, в центральній нервовій системі та психіці хворого. Вони мають дифузний характер та охоплюють весь слуховий аналізатор від його периферичної частини до кори головного мозку. Проведення аудіограми свідчило про порушення звукосприйняття

у всіх пацієнтах. В ранній період кістково-повітряний інтервал становив 20-30 дБ на всіх частотах та поступово зменшувався протягом 10-15 днів. У двох пацієнтах було діагностовано втрату слуху центрального генезу (глухота за результатами радіограми за наявності стапедіальних рефлексів, реєстрації отоакустичної емісії та коротко латентних слухових викликаних потенціалів). Ці пацієнти продовжили лікування у психіатра та невролога з подальшим відновленням слухової функції.

Перфорація барабанної перетинки була виявлена у 32 пацієнтів, у 4 хворих мала місце лікворея. Було відмічено, що у хворих із пошкодженням барабанної перетинки був менш виражений нейросенсорний компонент. Можливо, це пов'язано з тим, що при цілісній барабанній перетинці по системі слухових кісточок на внутрішнє вухо передається надлишковий звуковий тиск, що і призводить до більш вираженого пошкодження внутрішнього вуха.

Принципи реконструктивно-відновних втручань у постраждалих із травматичними ушкодженнями лицьового скелета висвітлила в своїй доповіді **провідний науковий співробітник ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», доктор медичних наук Діана Дмитрівна Заболотна**.

Вона підкреслила, що найбільша група пацієнтів, що звертаються за допомогою з приводу посттравматичних дефектів, — це особи з деформацією зовнішнього носа. Ці дефекти найчастіше формуються при переломах таких структур, як скат носа та носова перетинка. У випадку перелому обох скатів носа та носової перетинки формується сідловидний дефект, одного зі скатів — сколіз носу. При множинних переломах часто зустрічається сколіз у поєднанні з сідловидною або горбовидною деформацією.

Оперативне лікування деформації зовнішнього носа полягає у репозиції стінок носової піраміди, однак певні анатомічні структури (покривні тканини носа, верхньолатеральні хрящі, носова перетинка) перешкоджають проведенню одномоментної репозиції. Тому оперативне втручання складається з таких етапів, як відшарування покривних тканин, роз'єдання елементів хрящової частини спинки носа, резекція деформованих ділянок носової перетинки. Корекція форми носа без попередньої септопластики є грубою помилкою, що зумовлено значним впливом носової перетинки на форму носа, а також носове дихання.

Корекція горбовидної деформації полягає в резекції деформованих хрящових та кісткових тканин сідловидного дефекту з їх подальшою заміною за допомогою аутохряща (реберний, септальний аутохрящ або аутохрящ вушної раковини), силіконового імпланту або з політетрафоретилену. На підставі власного досвіду доповідач рекомендувала при горбовидній деформації надавати перевагу ринопластиці з використанням фрагментів септального аутохряща чи силіконового імпланту.

Ключова подія року



Про особливості лікування тонзиллярних флегмон ший розповів **доктор медичних наук, професор кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Валерій Михайлович Васильєв.**

Як зазначив доповідач, запальні процеси глотки (паратонзиліти та парафарингіти) є домінуючою причиною розвитку флегмон ший. Існують різні підходи до хірургічного лікування цієї патології, які потребують обговорення та напрацювання практичних рекомендацій.

У клініці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, що є головним центром ургентної оториноларингології м. Києва, за багато років набуто значного досвіду лікування таких хворих. За 10-річний період у клініці пролікували 76 хворих із флегмонами ший різного генезу. Аденофлегмана ший (обмежений процес) була діагностована у 39 пацієнтів, розлита флегмана ший – у 37 хворих (відмічалося значне поширення гнійного процесу, що охоплював майже всі поверхневі та глибокі відділи ший). У 9 пацієнтів з розлитою флегманою ший діагностували медіастеніт: 7 випадків – локалізація процесу у верхньому межистінні, 2 випадки – розлитий медіастеніт.

Для лікування тонзиллярних флегмон ший застосовували три етапи хірургічного лікування: абсцестонзилектомія, розкриття парафарингеального абсцесу через мигдаликову нішу, зовнішній розтин флегмони ший. В післяоперативний період використовували дренування порожнини абсцесу: при запальних аденофлегманах – проточне промивання вогнищ запального процесу (закритий спосіб), при розлитих процесах – проточне промивання та відкритий спосіб (у разі ускладненого перебігу). Паралельно призначали антибактеріальну терапію з використанням комбінацій антибіотиків, проводили активну дезінтоксикаційну, дегідратаційну, симптоматичну терапію, контролювали стан тканин межистіння.

Летальніх випадків серед хворих з тонзиллярними флегмонами ший, пролікованих в ЛОР-клініці, не було. Строк перебування хворих у стаціонарі становив в середньому $12 \pm 2,4$ дні.

З метою профілактики виникнення тонзиллярних флегмон ший рекомендовано своєчасне лікування ангін, широке застосування абсцестонзилектомії при паратонзиллярних абсцесах та призначення адекватної антибактеріальної терапії.



Головний спеціаліст МОЗ України з оториноларингології, завідувач кафедри отоларингології Івано-Франківського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович поділився досвідом профілактики раку горяні у хворих з облігатними передраковими процесами.

В Івано-Франківській області щороку реєструється більше 200 випадків злокісних пухлин ЛОР-органів, серед яких більшість (понад 65%) припадає на пухлини горяні. До передракових захворювань із найвищим ризиком малігнізації належить хронічний рецидивуючий папіломатоз горяні, що є типовим представником облігатних передракових процесів. Адекватне лікування рецидивуючого папіломатозу та інших передракових процесів вважається найбільш ефективним заходом первинної профілактики раку.

На сьогодні широко застосовується комбіноване лікування, що включає видалення папілом з призначенням місцевих та системних протизапальних препаратів. Проте зберігається висока частота рецидивування і малігнізації папілом. Метою роботи доповідача з колегами було вивчити частоту рецидивів папіломатозу горяні в умовах адекватного лікування. В дослідження було включено 12 пацієнтів із діагнозом рецидивуючий папіломатоз горяні. У всіх пацієнтів факт інфікування папіломавірусами типів 6 та 11 було підтверджено за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) після видалення папілом, а морфологічно діагностувалася дисплазія епітелію 2-3-го ступеня. Всім пацієнтам після

виписки зі стаціонару і вищання явищ післяопераційного ларингіту призначалася комплексна імунотерапія, спрямована на підвищення ефективності гуморального (через збільшення продукції ендогенних α - і γ -інтерферонів) та клітинного імунітету (через активацію «кисневого вибуху» в імунних клітинах та диференціювання Т- та В-лімфоцитів). Тривалість лікування становила 4 тижні, з двома повторними курсами через 4-4,5 міс. Протягом двох років спостереження у всіх пацієнтів спостерігалася стійка клінічна ремісія захворювання. Ларингоскопічно відмічалася стабілізація папіломатозного процесу зі збереженням післяопераційного його стану.

Таким чином, комплексний вплив на гуморальну та клітинну ланки неспецифічного імунітету сприяє стабілізації перебігу часто рецидивуючого папіломатозу горяні. Такий підхід рекомендовано для диспансерного спостереження і контролю над захворюванням в амбулаторних умовах.



Особливості лікувальної тактики у дітей з рецидивуючими риносинуситами на тлі аденоїдних вегетацій представив кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Ярослав Володимирович Шкорботун.

Він наголосив на тісному патогенетичному взаємозв'язку між гіпертрофією аденоїдів та рецидивами риносинуситу. Перш за все, аденоїди є резервуаром умовно-патогенних мікроорганізмів, які викликають риносинусит, про що свідчить майже 90% збіг штамів, виділених з ділянки остіо-меатального комплексу (ОМК) та поверхні аденоїдів. По-друге, аденоїдні вегетації викликають обструкцію дихальних шляхів і, відповідно, порушують евакуацію слизу з порожнини носа та біляносових пазух, що сприяє рецидивуванню інфекційно-запального процесу.

У більшості випадків зупинити низку рецидивів риносинуситу можна лише за допомогою аденоотомії. Проте така операція стає вирішенням проблеми не у всіх пацієнтів. У певної частині хворих причиною рецидивів можуть бути не аденоїди, а патологія ОМК, наприклад додаткове співуття в задній фонтанеллі, через яке здійснюється рециркуляцію слизу у верхньощелепному синусі. В таких випадках рецидиви виникатимуть і після аденоотомії. З метою виявити цю патологію та запобігти подальшому рецидивуванню риносинуситу пацієнтам перед аденоотомією чи принаймні під час її проведення слід виконати ендоскопічну ревізію ОМК та за необхідності – провести його пластику.



Завідувач кафедри оториноларингології Одеського державного медичного інституту, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Пухлік розповів про сучасні можливості лікування гострого риносинуситу у поєднанні з алергічною патологією.

Він підкреслив, що наявність алергічного риніту суттєво знижує резистентність до інфекційних агентів. Навіть у період ремісії алергічного риніту у верхніх дихальних шляхах зберігається так зване мінімальне персистуюче запалення, що створює сприятливе тло для інвазії респіраторних патогенів. Тому лікування пацієнтів із гострим риносинуситом та обтяженням алергологічним анамнезом має ряд особливостей, зокрема терапію доцільно доповнювати препаратами, що блокують алергічне запалення.

Історична довідка

У 1935 році з ініціативи професора О.М. Пучковського було створено Українське оториноларингологічне товариство й був розроблений Статут, згідно з яким правління товариства міг обрати тільки з'їзд. Тимчасове правління очолював професор О.М. Пучковський, а після його страти у 1938 році – професор С.М. Компанієць.

На I з'їзді оториноларингологів України, що відбувся у м. Харкові у 1938 році, головою правління було обрано професора С.М. Компанійця.

Довгі роки війни перервали роботу товариства й наступний з'їзд було проведено лише у 1948 році. Згодом з'їзди проходили з різним інтервалом, а його делегатів приймали Київ, Донецьк, Львів і в останні роки Судак.

Отже, цього року м. Львів вже вдруге за історію товариства гостинно вітало оториноларингологів на всеукраїнському з'їзді.



Про перспективи біологічної регенерації внутрішнього вуха розповів член-кореспондент НАН України, керівник відділу ЛОР-патології дитячого віку ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломайченка НАН України», доктор медичних наук, професор Григорій Елізарович Тімен.

Доповідач зазначив, що, за даними ВООЗ, приблизно 6,5% населення земної кулі, або майже півмільярда людей, мають туговухість різного ступеня чи глухоту. Лікування та реабілітація хворих на сенсоневральну туговухість та глухоту залишається серйозною і значною мірою невирішеною проблемою сучасної оториноларингології. Єдиним справжнім надбанням у цьому напрямі є протезування кохлеарним імплантом і дещо сумнівним успіхом – електроакустична корекція слуху. Ідеальним варіантом лікування цього захворювання могла бстати біологічна регенерація внутрішнього вуха. Професор навів теоретично можливі варіанти такої терапії.

- Пересадка у внутрішнє вухо попередників волоскових і стовбурових нейрональних клітин з надією на хоумінг та їх подальшу диференціацію за місцем.
- Стимулювання розмноження та диференціації збережених структур внутрішнього вуха за допомогою специфічних гормоноподібних факторів (за типом гормону росту) або активування відповідних генів. Для цього, перш за все, слід розробити об'єктивну аудіологічну діагностику збережених елементів завитки.
- Клонування завитки (подібно клонуванню інших органів).
- Вирощування завитки за допомогою капілярно-судинних 3D-технологій.
- Відновлення функціональної активності клітин, що перебувають у парабіозі.

На жаль, перераховані варіанти, як зауважив доповідач, на сьогодні виглядають науковою фантастикою, за винятком хіба що першого з них. Зарубіжним вченим вже вдалося отримати ріст волоскових клітин. Залишається «навчити» клітини зупиняти розмноження та диференціювати звуки у всьому їх різноманітті.

Водночас професор висловив сподівання, що у не дуже віддаленому майбутньому паралельно із загальним розвитком медицини оториноларингологи навчаться відновлювати внутрішнє вухо людини.

Підготував В'ячеслав Кілімчук

В пілому наукова програма з'їзу була дуже насиченою – за три дні пролунало понад 150 доповідей, присвячених найбільш актуальним проблемам оториноларингології. Було представлено доповіді з історії розвитку цієї галузі медицини, розглянуто питання алергології та імунології в оториноларингології, ринології та ринопластики, ларингології та фоніатрії, хірургії ший, лазерної хірургії, ендоскопії, отології, аудіології, вестибулогії та кохлеарної імплантациї, ЛОР-онкології, травматичних уражень ЛОР-органів. На жаль, через обмежений об'єм публікації ми не маємо можливості висвітлити всі цікаві доповіді, а їх було дуже багато!



Чемний антибіотик

бездоганні манери в кишечнику чітко за протоколом

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

Склад: 1 таблетка містить цефуроксиму аксетилу еквівалентно 125, 250 або 500 мг цефуроксиму. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорини другого покоління. Код АТС J01D C02. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефуроксиму мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів: середній отит, синусит, тонзіліт і фарингіт; інфекції дихальних шляхів: пневмонія, гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту; інфекції нирок і сечовивідних шляхів: піелонефрит, цистит та уретрит; інфекції шкіри та м'яких тканин: фурункульоз, піодермія та імпетиго, рання стадія хвороби Лайма та наступне попередження пізніх проявів хвороби у дорослих та дітей старше 12 років; гострий неускладнений гонококовий уретрит та цеврицит, гонорея. Цефутил® ефективний у постідовному лікуванні пневмонії та загострень хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуроксиму натрію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, до антибіотиків цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Способ застосування та дози: застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Препарат приймають після їди. Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу. При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу. При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу. При піелонефриті – по 250 мг 2 рази на добу. При неускладній гонореї – одноразово 1 г препарату. При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів. При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 3 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг). Середня тривалість лікування визначається тяжкістю інфекції та станом хворого. Максимальна добова доза Цефутил® для пацієнтів літнього віку та хворих з порушенням функції нирок, у тому числі хворих, які знаходяться на гемодіалізі, становить 1 г. Побічні реакції: зрідка – пропасниця; були зареєстровані випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та реакції гіперчутливості, що включають в себе шкірний висип, крапив'янку, свербіж, медикаментозну гарячку, поодинокі випадки анафілаксії; сироваткова хвороба; у невеликої кількості пацієнтів виникають гастроenterологічні розлади, такі як діарея, нудота та блювання; при тяжкій діареї слід брати до уваги, що це може бути спричинений антибіотиками псевдомембрanozний коліт; головний біль, запаморочення; у пацієнтів із захворюваннями печінки може спостерігатись тимчасове зростання рівня печінкових трансаміназ у сироватці та сироваткового білірубіну, жовтяниця, гепатит; еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, зниження гемоглобіну, тромбоцитопенія позитивний тест Кумбса, гемолітична анемія; кандидоз.

Р.п.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.

K. Stelter, отделение оториноларингологии, хирургии головы и шеи,
Медицинский центр Гроссхадерн, г. Мюнхен (Германия)

Тонзилліт і тонзиллофарингіт у дітей

Діагностика

Діагноз острого тонзиллита ставиться, як правило, на основі клінічної картини, однак іноді буває складно відрізнити вірусну та бактеріальну інфекцію. При вірусному тонзиллофарингіті в додаток до болів у горлі та лихорадки зустрічаються звичайні кашель, сухота та ринорея, а при бактеріальному тонзилліті – поглиблення лімфатичних вузлів та нальот на миндалинах.

Підтвердити діагноз бактеріального тонзиллита можна з допомогою теста на стрептококковий антиген. Його специфічність в порівнянні з стрептококками досягає 98%, однак він не дуже чутливий. Поэтому виробники рекомендують випробування повторно. Ці тести прості використанні, швидкі (10 хвилин) та недорогі. Однак важко згадати, що експрес-тести цілесообразні тільки у дітей з симптомами тонзиллита, визначення етіології якого тільки за клінічною картиною затруднено. Без наявності симптомів тест проводити не слід, так як близько 10% здорових дітей зустрічаються бессимптомними хронічними носителями стрептококків та стрептококків, які відповідають на лікування.

Консервативне лікування

Основними компонентами схеми лікування острого тонзиллита є кортикоステроїди (наприклад, дексаметазон), нестероїдні противовоспалювальні препарати (наприклад, ібупрофен) та бета-лактамні антибиотики (наприклад, пенициллін або цефуроксим).

Антибактеріальна терапія

Согласно результатам систематичного обзора Кокрановського співробітництва, присвяченого антибактеріальній терапії острого тонзиллита та включившого 7 відповідних досліджень (C.B. Del Mar et al., 2006), антибактеріальна терапія з використанням бета-лактамні антибиотиків є обґрунтованою при клінічно явному або лабораторно підтвердженні бактеріального тонзиллита. Вона зменшує тривалість захворювання в середньому на один день, а також зменшує вираженість лихорадки та болі в горлі по порівнянню з плацебо, найменше очевидно на третій день після початку лікування. Крім того, лікування бета-лактамні антибиотиками забезпечує достатньо надійну захисту від подальших осложнень острого стрептококкового тонзиллита – ревматизму та гломерулонефрита, які часто приводять, особливо в країнах третього світу, до розвитку артрита, міокардита та навіть смерті. Крім того, деяльні дослідження показали, що антибактеріальна терапія може запобігти розвитку таких осложнень, як перитонзиллярний абсцес, отит та острий синусит.

Ще один обзор Кокрановського співробітництва був присвячений ефективності різних антибиотиків при острому стрептококковому тонзиллофарингіті у дорослих та дітей (M.L. van Driel et al., 2013). Автори не відзначили суттєвих розніць між пеницилліном та цефалоспоринами в порівнянні зі швидкістю заслання симптомів. В то ж час діагностичний аналіз показав, що у дітей віком до 12 років та при рецидивуючому хронічному тонзилліті цефалоспорини більш ефективні, ніж пенициллін, але забезпечують більшу частоту ерадикації стрептококків (J.R. Casey, M.E. Pichichero, 2004). Макроліди та кліндаміцин у дітей викликають більше побочних ефектів при сопоставимій ефективності та, слідовательно, повинні бути зарезервовані тільки для пацієнтів з алергією на пеницилліни.

Не відзначено розніць по частоті зцілення, рецидивів або розвитку стійкості між краткосрочним та стандартним 10-дневним курсом протибактеріальної терапії. С іншої сторони, тільки 10-дневний курс антибактеріальної терапії доказав свою ефективність в запобіганні ревматизму та гломерулонефрита.

Вспомогательна терапія

Пероральне або внутримышечне застосування кортикоสเตроїдів у дітей та підлітків показало значительне зменшення вираженості симптомів при мінімальній частоті побочних ефектів та відсутності

негативного впливу на течію захворювання (G. Hayward et al., 2009, 2012). Найкращі результати були отримані у пацієнтів з підтвердженим стрептококковим фарингітісом при застосуванні дексаметазону 10 мг, бетаметазону 8 мг або преднизолона 60 мг, що проявлялося в значному зменшенні вираженості болі та недомогання як при острому тонзилліті, так і при фарингіті.

Нестероїдні противовоспалювальні препарати успішно використовуються для облегчення болі у дітей на протяженні більше 40 років. При острому тонзилліті ібупрофен показав найбільшу ефективність з мінімальною частотою побочних ефектів по порівнянню з парацетамолом та ацетилсаліциловою кислотою (J.N. van den Anker et al., 2013). Іншою перевагою ібуuprofена є більша тривалість дії (6-8 год) по порівнянню з парацетамолом. Терапевтичний діапазон обох препаратів є широким, і при правильній дозуванні їх профілі безпечної сравними. В то ж час випадок передозування парацетамола може призвести до пошкодження печінки, що дуже важко лікувати.

Ацетилсаліциловая кислота вызывает значительно больше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и к тому же не должна использоваться при остром тонзиллите с вероятностью последующей тонзиллэктомии из-за выраженного ингибирования агрегации тромбоцитов.

Диклофенак та ібупрофен у дітей метаболізуються швидше, тому їх доза повинна бути коригована (більші дози, ніж у дорослих). У постоперативний період ці препарати виконують певну роль у скороченні потребності в опіоїдних аналгетиках, але в якості першої лінії терапії тонзилліту в педіатрическій практиці вони не підходять.

Метамізол не рекомендується в якості обезболювального засобу першої чи другої вибірки у дітей через небольшого ризику агрегації тромбоцитів.

Антисептики на основі хлоргексидина або бензідіна для полоскання рта були вивчені в дублюючому контролюваному дослідженні та показали зменшення вираженості симптомів у дітей та дорослих (C. Cingi et al., 2010, 2011).

Средства для полоскання рта на растительной основе увлажняют и защищают слизистые оболочки. Однако многие из них содержат этиловый спирт в качестве растворителя для экстракции и не одобрены для детей младше 12 лет.

В своєй книзі «Естественное лечение тонзиллита», виданої в 1918 році, Roeder описав метод, який і сучасні часто використовується в ЛОР-практиці, – вакуумне промивання миндалин. Оно забезпечує видалення детрита, масаж та покращення лімфодренажу. Після цієї процедури миндалини обробляють антисептиком. К сожалінню, у дітей не завжди можна використати цей метод через його болезненность.

Хірургічне лікування

Тонзиллэктомія (рис. 1) дітям до шести років показана тільки в тих випадках, коли дитина страдає рецидивуючим острим бактеріальним тонзиллітом. Согласно сучасним рекомендаціям тонзиллэктомія у дітей оправдана при 7 або більше хороших документованих епізодів за минулий рік, або 5 або більше таких епізодів в кожному з двох попереджуючих років, або 3 або більше епізодів в рік впродовж трьох років підряд (критерії Paradise).



Рис. 1. Внешний вид зева после тотальной тонзиллэктомии

Тотальна екстракапсулярна тонзиллэктомія показана дітям з рецидивуючим тонзиллітом при наявності алергії на антибіотики, иммуносупресії, синдрому PFAPA (періодична лихорадка, афтозний стоматит, фарингіт та шийний лімфаденіт) та перитонзиллярного абсцеса.

При перитонзиллярному абсцесі чи односторонньому тонзилліті слід тщательно взвесити «за» та «против» видалення миндалин на здоровій стороні, оскільки при цьому підвищується ризик геморагіческих осложнень.

В усіх інших випадках (то єсть при гіперплазії миндалин) першою лінією терапії повинна бути частична тонзиллэктомія (тонзиллітомія). Вираженість постоперативної болі та ризик кровотечів значично нижче при тонзиллітомії, ніж при тотальній тонзиллэктомії. Ця операція може виконуватися з допомогою лазера, радіочастотної абляції, кобляції, шейвера та ін. та передбачає збереження частини миндалин (рис. 2). Приблизно в 15% випадків після тонзиллітомії може виникнути повторний рост миндалин, але це дуже рідко викликає клінічно значущі проблеми. Опасенням є лише ризик рецидивів чи розвиття перитонзиллярного абсцеса після тонзиллітомії необосновані, оскільки всі крипти після цієї операції залишаються відкритими.



Рис. 2. Внешний вид зева после частичной тонзиллэктомии (тонзиллітомії)

Мононуклеоз не є показанням до екстракапсулярної тонзиллэктомії (табл.).

Таблиця. Рекомендації по лікуванню різької патології небних миндалин

Патологія миндалин	Лікування
Острый бактериальный тонзиллит	Аналгезия (ибупрофен, местный анестетик), кортикостероиды, бета-лактамные антибиотики, например пенициллин или цефуроксим
Острая респираторная вирусная инфекция с тонзиллофарингитом	Аналгезия и кортикостероиды
Рецидивирующий острый гнойный тонзиллит с частыми эпизодами (5-7 в год)	Тотальная экстракапсулярная тонзиллэктомия
Гиперплазия небных миндалин с ронхопатией	Частичная тонзиллэктомия (тонзиллітомія)
Перитонзиллярный абсцесс	Дренирование абсцесса, тонзиллэктомия, бета-лактамные антибиотики, метронидазол, кортикостероиды и аналгезия
Мононуклеоз	Аналгезия, кортикостероиды, постельный режим, УЗИ селезенки и печени, возможно парентеральное питание

Список літератури знаходить в редакції

GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2014 Dec 1; 13: Doc07.

Сокращений переклад з англ. Наталія Мищенко

С.М. Пухлик, д.м.н., професор, заведуючий кафедрою оториноларингології;
О.В. Титаренко, В.В. Колесниченко, Одеський національний медичний університет

Фармакотерапія ЛОР-заболевань у бременних

Врач любой специальности сталкивается с проблемой выбора безопасной лекарственной терапии при лечении беременных женщин и кормящих матерей. По данным статистики, не менее 5% всех врожденных аномалий связано с приемом лекарственных средств (ЛС). По данным современной отечественной и зарубежной статистики, значительное количество женщин имеют на момент беременности или переносят в различные ее сроки экстрагенитальную патологию, требующую назначения ряда ЛС. Следствием является тот факт, что до 80% женщин за этот период принимают хотя бы один препарат. В среднем каждая беременная принимает 4 лекарственных вещества, не считая витаминов и препаратов железа. Проникновение препаратов через плаценту зависит от их физико-химических свойств, состояния плаценты и плацентарного кровотока. В связи с этим при возникновении необходимости использования ЛС в процессе лечения следует учитывать, что большинство из них проникают через плацентарный барьер, а скорость их инактивации и выведения у эмбриона и плода недостаточно высока, что повышает опасность неблагоприятного их влияния на плод.

Основным неблагоприятным фактором, влияющим на течение беременности и развитие плода, может быть нежелательное воздействие ЛС, особенно системного действия (например, нестероидных противовоспалительных, антибактериальных, антигистаминных средств, транквилизаторов, местных анестетиков и др.). Во время беременности увеличивается объем циркулирующей крови и клубочковой фильтрации, повышается активность печеночных ферментов, что может повлиять на объем распределения ЛС, их метаболизм и элиминацию, то есть на фармакокинетику, что, в свою очередь, способно изменить их активность и токсичность. Отмечено снижение в период беременности связывания ЛС с белками плазмы крови, в результате концентрация свободной их фракции, циркулирующей в крови, увеличивается, что оказывает влияние на распределение лекарств в системе «беременная-плод». Более низкая концентрация белков плазмы у плода снижает способность их тканей связывать ЛС, увеличивается содержание их свободной фракции и возрастает риск поражения плода.

Лекарственные препараты могут вызывать эмбриотоксическое, эмбриолетальное, тератогенное и фетотоксическое действие

Эмбриотоксический и эмбриолетальный эффекты – повреждение неимплантированного бластоциста, приводящее к гибели эмбриона (эмбриолетальное действие), а при его сохранении – к рождению ребенка с множественными пороками развития (эмбриотоксическое действие).

Тератогенный эффект – структурно-функциональные и биохимические изменения, проявляющиеся аномалиями развития плода.

Фетотоксический эффект – морфофункциональные нарушения отдельных клеточных систем зрелого плода, но, в отличие от тератогенного эффекта, не приводящие к развитию аномалий.

Масштабы и серьезность воздействия ЛС на развитие и жизнеспособность плода в основном определяются следующими факторами: гестационным возрастом плода, активностью препарата и полученной дозой, степенью опасности ЛС для плода, а также наличием предрасполагающих факторов. Вероятность развития порока зависит не только от назначаемого беременной женщины препарата, но и от ее возраста (вероятность возрастает, если беременная моложе 17 или старше 35 лет), от состояния ее здоровья, функционирования органов элиминации ЛС, генетической предрасположенности к развитию того или иного порока.

Принято выделять критические периоды эмбриогенеза, во время которых

воздействие внешнего неблагоприятного фактора наиболее опасно.

1-й критический период (первые 3 нед) – предимплантационный период эмбриогенеза, когда действует закон «все или ничего», поэтому использование ЛС в этот период может приводить либо к гибели зародыша и прерыванию беременности, либо благодаря высокой регенерационной способности эмбрион может продолжать развиваться, но беременность может закончиться рождением ребенка с тяжелыми, нередко множественными пороками. Эмбриотоксические эффекты возможны при применении беременной женщиной салицилатов, антибиотиков, сульфаниламидов и других ЛС.

2-й критический период (начинается после 3-й недели и завершается на 12-16-й неделе внутриутробной жизни) – наиболее опасный срок между 3-й и 8-й неделями гестации; этот период характеризуется интенсивной дифференцировкой тканей эмбриона.

Используемое в это время при лечении беременной женщины ЛС может:

- не оказать видимого воздействия на плод;
- вызвать самопроизвольный выкидыш;
- вызвать грубую сублетальную аномалию развития того органа, который наиболее интенсивно развивался в момент приема матерью лекарства (истинный тератогенный эффект);
- стать причиной не столь значительного, но необратимого обменного или функционального нарушения (скрытая эмбриопатия), которое может проявиться в дальнейшем в течение жизни.

Тератогенный эффект может быть обусловлен не только непосредственным влиянием попавшего в организм эмбриона лекарства, но и теми нарушениями метаболизма и кровоснабжения матки, которые оно вызвало в организме матери.

3-й критический период (между 18-й и 22-й неделей гестации) – период окончательного формирования плаценты, когда применение ЛС может приводить к повреждению органов, но не вызывать аномалий развития. Фетотоксическое действие – результат влияния лекарств на зрелый плод, сказывающийся на жизнеспособности не только плода, но и новорожденного.

В I триместре беременности следует избегать применения любых ЛС и вакцин, если только их назначение не является важным для сохранения здоровья и жизни матери.

Механизмы неблагоприятного влияния на плод ЛС, полученных от матери во время беременности:

- изменение функциональной активности плаценты (сужение сосудов) с нарушением газообмена и обмена питательными веществами между матерью и плодом;
- нарушение динамики биохимических процессов в материнском организме, влияющее косвенно на физиологическое состояние плода;
- нарушение гормонального, витаминного, углеводного и минерального балансов в организме беременной женщины, негативно влияющее на плод.

Факторы, предрасполагающие к развитию нежелательных эффектов у матери, плода, новорожденного при лечении беременной или кормящей пациентки:

- повторная беременность, особенно у многорожавшей женщины;
- возраст беременной женщины (старше 25 лет);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- анамнез, отягощенный соматической патологией, особенно заболеваниями органов элиминации (печень, почки, кишечник);
- беременность, протекающая с токсикозом;
- использование препаратов, проникающих через плаценту и в грудное молоко;
- значительная доза препарата;
- особенности нервно-психического статуса пациентки и ее негативное отношение к беременности и предстоящим родам.

В настоящее время существует ряд классификаций по опасности применения препаратов при беременности. Наиболее объективными рекомендациями, определяющими возможность применения ЛС при беременности, являются рекомендации, разработанные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Согласно указанным рекомендациям все ЛС делятся на 5 категорий – A, B, C, D и X.

A – Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют об отсутствии риска неблагоприятного действия ЛС на плод в I триместре беременности, данные о подобном риске в последующих триместрах отсутствуют.

B – Изучение репродукции на животных не выявило неблагоприятного действия ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

C – Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Однако потенциальная польза



С.М. Пухлик

применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.

D – Имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. Однако потенциальная польза применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.

X – Испытания на животных или клинические исследования выявили нарушения развития плода, и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. При этом риск, связанный с применением ЛС у беременных, превалирует над потенциальной пользой.

Однако простое отнесение ЛС к той или иной группе еще не решает проблемы, если не учитывается срок беременности.

По степени опасности развития тератогенного эффекта ЛС делят на 3 группы (T. Mazzei, 1984).

К 1-й группе веществ, чрезвычайно опасных для развивающегося плода и поэтому абсолютно противопоказанных беременным женщинам, относятся: талидомид, антифолиевые препараты (метотрексат, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол), андрогены, диэтилстильбестрол и гормональные пероральные противозачаточные средства. Прием последних рекомендуют прекращать не менее чем за 6 месяцев до планируемой беременности.

Ко 2-й группе несколько менее опасных для плода средств относят ЛС, называемые больным эпилепсией, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, и некоторые другие. Хронически протекающие заболевания, безусловно, являются фактором, предрасполагающим к возникновению тератогенного эффекта, однако велика и потенциальная опасность тератогенного действия ЛС этой группы, к которой принадлежат: противоэпилептические средства (дифенин, гексамидин, фенобарбитал, вальпроевая кислота), алкилирующие противоопухолевые препараты (эмбихин, допан, сарколизин, хлорбутин), пероральные противодиабетические средства, а также этанол и прогестерон.

К 3-й группе отнесены препараты, вызывающие пороки развития при предрасполагающих к этому условиям: I триместр беременности, возраст беременной, высокие дозы препарата и т.д. Этую группу ЛС составляют: салицилаты, антибиотики групп левомицетина и тетрациклина, противотуберкулезные средства, хинин, мелипрамин, фторотан

Таблица. Рекомендации по применению антимикробных препаратов у беременных женщин и кормящих матерей			
Препараторы	Категория FDA	Применение при беременности	Применение при грудном вскармливании
1	2	3	4
Антибактериальные препараты			
Пенициллины	B	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Цефалоспорины	B	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь. Не изучена безопасность цефексима и цефтибутина
Карбапенемы			
Имипенем	C	В исключительных случаях, если потенциальная польза превалирует над риском. Есть данные о тератогенном действии у животных	Не рекомендуется
Меропенем	B	В исключительных случаях, если потенциальная польза превалирует над риском	В исключительных случаях, если потенциальная польза превалирует над риском
Монобактамы			
Азtreонам	B	С осторожностью	С осторожностью
Макролиды			
Азитромицин	B	Возможно применение при хламидийной инфекции у беременных	С осторожностью. Нет данных о проникновении в грудное молоко
Джозамицин Мидекамицин Рокситромицин	-	Безопасность не изучена	Джозамицин и мидекамицин проникают в грудное молоко в высоких концентрациях
Кларитромицин	C	Не рекомендуется. Есть данные об эмбриотоксическом действии у животных	Не рекомендуется. Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Спироамицин	-	С осторожностью	Не рекомендуется. Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Эритромицин	B	С осторожностью	С осторожностью. Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Аминогликозиды			
Амикацин Канамицин Нетилмицин Стрептомицин Тобрамицин	D	Применяются по жизненным показаниям. Высокий риск ототоксичности	С осторожностью. Проникают в грудное молоко в низких концентрациях
Гентамицин	C	Применяется по жизненным показаниям	С осторожностью. Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Неомицин	-	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Тетрациклины	D	Не рекомендуются. Накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности	Не рекомендуются. Проникают в грудное молоко. Возможно нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, влияние на кишечную микрофлору, кандидоз
Хинолоны	-	Не применяются	Не применяются. Проникают в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможно развитие гемолитической анемии с желтухой, повышение внутричерепного давления
Фторхинолоны	C	Не рекомендуются. Высокий риск артритотоксичности	Не рекомендуются. Проникают в грудное молоко. Высокий риск артритотоксичности
Гликопептиды			
Ванкомицин	C	Применяется по жизненным показаниям. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных	Применяется по жизненным показаниям. Проникает в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка
Тейкопланин	-	Не рекомендуется	Не рекомендуется. Нет объективных данных
Линкозамииды	-	Не рекомендуются. Возможна кумуляция в печени плода	Не рекомендуются. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка
Нитроimidазолы			
Метронидазол	B	Не рекомендуется в I триместре, со II триместра беременности – с осторожностью	Проникает в грудное молоко. Грудное вскармливание в период приема препарата должно быть отменено. Возобновлять грудное вскармливание следует не ранее чем через 48 ч после отмены приема препарата
Тинидазол Орnidазол	-	Не рекомендуется в I триместре, в другие периоды – если потенциальная польза превалирует над риском	Не рекомендуются. Нет объективных данных

1	2	3	4
Нитрофураны			
Нитрофурантоин	B	С осторожностью. Имеются сообщения о развитии гемолитической анемии у новорожденных	С осторожностью. Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно развитие гемолитической анемии
Фуразидин	-	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Фуразолидон	-	С осторожностью	С осторожностью
Сульфаниламиды	C	С осторожностью. При назначении в I триместре возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек. Сульфаниламиды вытесняют билирубин из связи с альбуминами плазмы. Несвязанный билирубин проникает через плаценту и может приводить к энцефалопатии у плода	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможна ядерная желтуха у грудных детей. При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – гемолитическая анемия
Триметоприм/сульфаметоксазол	C	Не рекомендуется. См. Сульфаниламиды. Триметоприм проникает через плаценту в высоких концентрациях. Триметоприм – активный антиагонист фолиевой кислоты. Повышается риск врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы, ЦНС, задержка роста плода	Не рекомендуется. См. Сульфаниламиды. Триметоприм проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Полимиксины	B	С осторожностью	С осторожностью
Препараты разных групп			
Диоксидин	-	Не рекомендуется. Эмбриотокическое и мутагенное действие у животных	Не рекомендуется
Линезолид	C	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Нитроксолин	-	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Рифампицин	C	С осторожностью. Проникает через плаценту. Описаны случаи неблагоприятного действия на плод. При назначении на поздних сроках возможны постнатальные кровотечения	С осторожностью. Проникает в грудное молоко
Спектиномицин	B	С осторожностью. Рекомендован для лечения гонореи у беременных при аллергии на β-лактамы	С осторожностью. Нет данных о проникновении в грудное молоко. Начальная доза 1 г в/в, затем каждые 6 часов до родоразрешения; нежелательные реакции у детей не описаны
Фосфомицин трометамол	B	С осторожностью	С осторожностью
Фузидовая кислота	-	Назначается при крайней необходимости. Может вытеснять билирубин из связи с белками и приводить к развитию энцефалопатии у плода	Назначается при крайней необходимости. Проникает в грудное молоко
Хлорамфеникол	-	Не рекомендуется. Возможно развитие «серого синдрома» или угнетение костного мозга, особенно при назначении на поздних сроках беременности	Не рекомендуется. Проникает в грудное молоко
Противотуберкулезные препараты			
Изониазид	C	С осторожностью. Возможна последующая задержка психомоторного развития ребенка, миеломeningоцефалия, гипоспадия, геморрагии (за счет гиповитамина K)	С осторожностью. Проникает в грудное молоко. Возможно развитие гепатита и периферического неврита у ребенка
Пиразинамид Этамбутол	C	С осторожностью. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Отрицательного влияния не выявлено
Протионамид	-	С осторожностью. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет.	С осторожностью
Рифабутин	B	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Этионамид	-	Не рекомендуется. Тератогенное действие у животных	С осторожностью. Начальная доза 1 г в/в, затем каждые 6 часов до родоразрешения
Капреомицин Циклосерин	C	Не рекомендуется. Капреомицин обладает тератогенным действием у животных	Не рекомендуется
ПАСК Тиоацетазон	-	Не рекомендуется	Не рекомендуется

Продолжение на стр. 46

С.М. Пухлик, д.м.н., професор, заведуючий кафедрою оториноларингології;
О.В. Титаренко, В.В. Колесниченко, Одесський національний медичний університет

Фармакотерапія ЛОР-заболевань у бременних

Продовження. Начало на стр. 44

1	2	3	4
Противогрибкові препарати			
Амфотерицин В	B	С остережностью. Нет данных о проникновении в грудное молоко	
Гризофульвін	-	Не рекомендуется. Эмбриотокическое и тератогенное действие у животных	Не рекомендуется. Нет данных о безопасности
Итраконазол	C	Не рекомендуется. Эмбриотокическое и тератогенное действие у животных	Не рекомендуется. Начальная доза 1 г в/в, затем каждые 6 часов до родоразрешения. Проникает в грудное молоко
Кетоконазол	C	Не рекомендуется. Эмбриотокическое и тератогенное действие у животных	Не рекомендуется
Нистатин	-	С остережностью. Неблагоприятные эффекты не описаны	С остережностью
Тербинафин	B	Системный прием не рекомендуется	Системный прием не рекомендуется. Проникает в грудное молоко
Флуконазол	C	Не рекомендуется. Эмбриотокическое и тератогенное действие у животных. Возможна нарушение синтеза эстрогенов	С остережностью. Высокие уровни в грудном молоке. Возможно влияние на кишечную флору ребенка
Флуцитозин	C	В исключительных случаях, если потенциальная польза превалирует над возможным риском	Не рекомендуется. Нет данных о безопасности

(опасен для работников анестезиологических отделений), антагонисты витамина K, мепробамат, нейролептики, мочегонные средства, пропранолол.

Следовательно, при назначении ЛС беременным следует учитывать следующие факторы:

- Ни одно ЛС (даже для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, так как плацентарный барьер пропускает большинство ЛС с молекуллярной массой до 1000 Д, а в ряде случаев и более крупные молекулы за счет пиноцитоза; проницаемость плаценты возрастает до 32-35-й недели беременности. Стрессы, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, а с другой – снижает их содержание в оттекаемой крови.
- Потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный риск для беременной и плода от их побочных эффектов.
- Фармакодинамические эффекты ЛС у беременных и плода могут существенно различаться.
- Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.
- Изменения фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяют необходимость проведения соответствующей коррекции разовой дозы, кратности назначения и пути введения.

Длительность действия ЛС у плода (в том числе и нежелательных эффектов) существенно больше, чем у женщины,

что связано с низкой скоростью их инактивации и выведения.

На концентрацию ЛС в организме плода влияют:

- режим дозирования ЛС – разовая доза, кратность приема, путь введения, длительность лечения;
- функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени, почек беременной и плода, плаценты;
- физико-химические свойства ЛС – молекулярная масса, липофильность, ионизация, связывание с белками плазмы крови, распределение;
- особенности фармакокинетики ЛС в организме плода.

- Женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции не следует назначать ЛС из категории X.

Осторожность в выборе ЛС следует соблюдать и в период кормления новорожденного ребенка грудью. Переход в грудное молоко лекарств, циркулирующих в крови матери, во многом зависит от их физико-химических свойств и фармакокинетики. Слабые щелочки, например эритромицин, местные анестетики и др., обычно плохо переходят в материнское молоко, а органические кислоты (пенициллин, сульфаниламиды и др.) – легко, в результате их применение кормящей женщиной может стать причиной нежелательных эффектов у ребенка.

Особенности антибактеріальної терапії у бременних

По данным исследований, частота назначения антимикробных средств беременным женщинам составляет 12,3%. Большинство антибактериальных препаратов имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые

с концентрацией препарата в крови у матери. Вопрос безопасности воздействия антибиотиков разных групп на плод исследован не окончательно.

Пеницилліни

Антибиотиками выбора во время беременности являются пенициллины, которые наряду с цефалоспоринами, монобактамами и карбапенемами относятся к группе β-лактамных антибиотиков, обладающих бактерицидными свойствами благодаря разрушению пептидогликана – мукопептида клеточной стенки бактерий. Пенициллины в обычных терапевтических дозах не оказывают токсического воздействия на плод и наиболее безопасны для него. Данные различных исследований подтверждают отсутствие тератогенных, эмбрио- и фетотоксических свойств пенициллинов. Пенициллины, особенно полусинтетические, проникают через плаценту, определяются в амниотической жидкости и тканях плода в терапевтической концентрации, не оказывая при этом токсического воздействия на плод. Способность пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы. Единственной проблемой, которая может возникнуть при лечении пенициллинами, является развитие аллергических реакций у беременных.

Сульбактам і тазобактам являются ингибиторами β-лактамаз, которые используются в комбинации с β-лактамными антибиотиками, такими как ампициллин или цефалоспорины. **Клавуланова кислота** также является ингибитором β-лактамаз и используется в сочетании с амоксициллином. β-лактамные антибиотики и β-лактамазы проникают через плаценту и могут быть обнаружены в высоких концентрациях у плода. Скорость их выведения из организма выше во время беременности. Нет никаких доказательств тератогенного или других неблагоприятных эффектов на исход беременности после использования β-лактамаз.

Цефалоспорини

Цефалоспорины, как и пенициллины, относятся к категории В по классификации FDA и считаются антибиотиками выбора для лечения беременных. В настоящее время в арсенале врачей 4 поколения цефалоспоринов, при необходимости их назначения следует выбирать те, которые давно используются в клинической практике. Не следует применять цефаксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований.

Макролиди

Макролиды – антибиотики, ингибирующие синтез бактериальных протеинов и обладающие бактериостатической активностью. Основным преимуществом макролидов является их активность в отношении внутриклеточных возбудителей – микоплазм, хламидий, легионелл, а также уреаплазм, спирохет, риккетсий и других. Макролиды активны также в отношении грамположительных кокков, некоторых анаэробов. Макролиды плохо проникают через плаценту и создают низкие концентрации в системе кровообращения плода. Макролиды могут применяться в качестве альтернативных средств при наличии аллергической

реакции на пенициллин. Эритромицин, который всегда считался безопасным и эффективным антибиотиком, остается препаратом выбора среди макролидов при назначении лечения во время беременности. В III триместре беременности отмечается замедление всасывания эритромицина, что приводит к субтерапевтическим концентрациям препарата в плазме крови и снижению эффективности терапии. Во II и III триместрах беременности не следует назначать эритромицин в форме пропионилового эфира (эротромицина эсталот), поскольку данные литературы свидетельствуют о повышении риска поражения печени у женщин, получавших такое лечение во второй половине беременности, при этом нет сведений о нарушении фетального развития. Такие макролиды нового поколения, как кларитромицин, азитромицин, джозамицин и рокситромицин, являются макролидами второго выбора.

Вместе с тем требуется серьезная настороженность при применении кларитромицина, поскольку, по данным некоторых исследователей, у экспериментальных животных, в частности у крыс, в ряде опытов выявлены кардиоваскулярные дефекты.

Использование азитромицина, как показывают результаты экспериментов на животных и клинических исследований, не ассоциировано с повышенным риском врожденных пороков, но данные о безопасности препарата в период беременности лимитированы.

Джозамицин, который используют при хламидийной инфекции у беременных, также не вызывает врожденных аномалий развития, что было продемонстрировано как в лабораторных экспериментах, так и при анализе данных о лечении женщин в период гестации. Однако для абсолютной уверенности опубликованных данных еще недостаточно.

Spiramycin – препарат выбора в лечении токсоплазмоза в течение I триместра гестационного периода.

Аміноглікозиди

Аміноглікозиди (стрептомицин, амікацин, канаміцин, гентаміцин) в період беременности назначаються по жизненным показаниям. Среди побочных эффектов препаратов отмечаются повреждение почек у матери, а также поражение VIII пары черепных нервов у матери и плода, различные нарушения в строении костей скелета у плода. Вероятность осложнений наиболее высока при использовании стрептомицина. Применять данные препараты необходимо только по жизненным показаниям.

Тетрациклини

Эта группа препаратов в период беременности не применяется. В I триместре беременности они оказывают неблагоприятное воздействие на развитие мускулатуры плода и угнетают рост его скелета. Во II триместре тетрациклины могут вызвать катаркт, оказывать гепатотоксическое действие. При парентеральном введении препаратов в III триместре тетрациклины могут вызывать острую желтушную дистрофию печени и острый панкреатит у беременной.

Рекомендации по применению антибиотиков у беременных женщин и кормящих матерей представлены в таблице.

Список литературы находится в редакции. 3

Місцеві антисептики в оториноларингології: не варто нехтувати можливостями

Місцеві антисептики широко й успішно використовуються в різних галузях медицини. Не є виключенням і оториноларингологія.

Які ж можливості надають антисептичні засоби у лікуванні інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів?

Яким антисептикам надавати перевагу і як їх доцільно використовувати? Відповідам на ці запитання присвячено цей огляд.

Обґрунтування використання місцевих антисептиків в оториноларингологічній практиці

Інфекції верхніх дихальних шляхів можуть бути викликані як бактеріальними збудниками, так і вірусами. У першому випадку показана системна антибіотикотерапія, у другому – вона не просто не доцільна, але й протипоказана, адже її ризики значно перевищують переваги, зокрема вона асоціється з системними побічними ефектами та підвищує ризик резистентності. Ситуація ускладнюється тим, що диференціювати бактеріальну й вірусну інфекцію за клінічними ознаками досить непросто. Що робити в таких випадках, коли напевно визначити етіологію респіраторної інфекції неможливо? Одним з можливих рішень є використання місцевих антисептиків, які, з одного боку, знищують збудника інфекції, а з іншого – є безпечнішими за системну антибіотикотерапію, бо діють тільки локально й не всмоктуються у кровотік.

Доцільним є застосування місцевих антисептиків і в таких випадках, коли наявність бактеріальної інфекції є очевидною й вимагає призначення системних антибіотиків. Використання місцевого антисептика при гнійно-запальних захворюваннях дозволяє зменшити тривалість і дози системної антибіотикотерапії, що істотно підвищує економічну ефективність лікування. Крім того, антисептик може бути активним проти резистентних збудників і додатково підвищувати їх чутливість до системного антибіотика.

Й нарешті, деякі антисептики мають додаткові властивості, які допомагають прискорити одужання при інфекційно-запальних респіраторних захворюваннях (противірусними, протизапальними, імуномодулюючими тощо).

10 аргументів на користь Декасану

Одним із найбільш популярних антисептиків на українському фармацевтичному ринку є Декасан®, що представляє собою 0,02% ізотонічний розчин декаметоксина. Він має низку переваг.

1. Декаметоксин є протимікробним засобом з дуже широким спектром дії. Він характеризується вираженою бактерицидною дією на більшість грампозитивних, грамнегативних та анаеробних мікроорганизмів (стафілококи, стрептококи, дифтерійну, синьогнійну палички та ін.).

2. Природних умовах не виявлено циркуляції резистентних до декаметоксина штамів мікроорганизмів. В лабораторних умовах формування стійкості до цього антисептику відбувається дуже повільно, при цьому мінімальна подавляюча концентрація все одно залишається у багато разів нижчою за лікувальні дози препарата.

3. Декаметоксин активний щодо збудників, стійких до інших антибіотиків, у тому числі полірезистентних, отже він підстраховує системну антибіотикотерапію.

4. Корисною властивістю Декасану слід також вважати його здатність підвищувати чутливість мікроорганизмів до антибіотиків. В експериментальних роботах у присутності суббактеріостатичних доз декаметоксина підсилювалась дія канаміцину, гентаміцину, стрептоміцину, еритроміцину, пеніциліну, тетрацикліну та інших антибіотиків. Можливими механізмами такого ефекту, за думкою експертів, є здатність зменшувати адгезивні властивості

бактерій та підвищувати проникність клітинної стінки.

5. Крім антибактеріального ефекту для Декасану характерні також фунгіцидна (на дріжджові гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деякі види плісеневих грибів) та антимікробна дія (на трихомонади, лямблії тощо).

6. Особливої уваги заслуговує противірусна дія декаметоксина. В дослідах на культурі тканин і на експериментальних тваринах доведена здатність Декасану зупиняти репродукцію вірусів групи A і B, вірусу простого герпесу та ін. (Fedchuk et al., 2003). Ця властивість значно підвищує цінність препарату в лікуванні респіраторних інфекцій, адже, як було зазначено вище, достатньо важко диференціювати бактеріальну та вірусну інфекцію, а також можлива змішана бактеріально-вірусна інфекція.

7. Серед додаткових переваг слід зазначити імуномодулюючі властивості. Згідно з результатами експериментальних робіт Декасан® позитивно впливає на природну і специфічну імунологічну реактивність, викликає статистично достовірне нарощання титру комплементу.

8. Також доведено наявність у Декасану протизапальної дії, механізм якої пов'язаний з пригніченням продукції серотоніну прозапальними клітинами і пов'язаним з цим антиексудативним (протиабрекактивним) ефектом.

9. Декасан® високо безпечний. Він не всмоктується у кровотік через неушкоджені слизові оболонки і шкіру і тому не викликає системних побічних ефектів. Декаметоксин селективний щодо мікроорганизмів й не руйнує клітини організму людини. Це пов'язано з тим, що стінка бактеріальної клітини складається з коротких ліпідних ланцюжків, які швидко руйнуються під впливом декаметоксина, тоді як довгі ліпідні ланцюжки клітин людини не піддаються дії його молекули. Й нарешті, Декасан® не викликає подразнення й не-приємних відчуттів при використанні, отже не знижує прихильність до лікування.

10. Фасування препарату в зручну упаковку з різним об'ємом від 50 мл до 1 л задовольняє потреби споживача.

Порівняння ефективності Декасану з іншими місцевими антисептиками

Багато років основним місцевим антисептиком у різних галузях медицини був фурацилін. Але за цей час лікарі виявили істотні недоліки цього препарату: недостатній рівень протимікробної активності щодо грамнегативних бактерій, випадки низької клінічної ефективності, мутагенна та канцерогенна дія сполуки. Були навіть зареєстровані випадки, коли в стаціонарах урологічного і комбустіологічного профілю розчини фурациліну ставали резервуаром госпітальної інфекції через низький антимікробний ефект.

Г.К. Палій та співавт. (2010) провели дослідження, в якому порівняли мікробіологічну ефективність фурациліну та декаметоксина (Декасану). Вони виявили, що на досліджувані штами стрептококів і ентерококків розчин фурациліну взагалі не чинив згубного впливу, а виявляв лише бактеріостатичний ефект. У той же час до Декасану ці види мікроорганизмів виявили високий рівень чутливості. У розчині Декасану епідермальні стафілококи, вихідна кількість яких становила $5,7 \times 10^4$ КУО/мл,

загинули повністю через 3 хв після внесення, і розчин виявився стерильним. У 0,02% розчині фурациліну початкова концентрація стафілококів зберігалася протягом 1 год. Лише після 90 хв контакту кількість стафілококів у популяції зменшилась у 1,8 разу, а після 24 год – у 3,8 разу. Наведені дані не тільки позбавляють сенсу рекомендацію щодо використання фурациліну для полоскання горла й промивання носа при інфекціях ЛОР-органів, але й вказують на небезпеку використання розчину фурациліну у стаціонарних умовах стосовно ризику госпітальних інфекцій.

Ще одна робота Г.К. Палій та співавт. була присвячена порівнянню Декасану й більш сучасного, ніж фурацилін, місцевого антисептика мірамістину. Вони дійшли висновку, що Декасан® і мірамістин суттєво відрізняються за протимікробною активністю з відчутною перевагою на користь Декасану. Результати переважної більшості досліджень виявили значно вищу чутливість умовно-патогенних мікроорганизмів до декаметоксина, ніж до мірамістину.

Коли і як застосовувати Декасан® у оториноларингології?

Декасан доцільно застосовувати у оториноларингологічній практиці у таких випадках:

- при риносинуситі;
- при тонзиліті;
- при ларингіті;
- при аденойдіті;
- у післяопераційному періоді;
- для дезінфекції.

Декасан застосовують у вигляді полоскань, зрошування носоглотки, промивання лакун, промивання носової порожнини, промивання по Проетцу («кукушка»), промивання біляносових пазух через катетер, за допомогою небулайзера.

В останні роки широко застосовується небулайзерна терапія, причому при патології не тільки нижніх дихальних шляхів, але й ЛОР-органів. За допомогою небулайзерів забезпечується рівномірний розподіл аерозолю лікарської речовини по поверхні слизової оболонки й проникнення зі струмом повітря в усі відділи ЛОР-органів, що сприяє швидкому досягненню терапевтичного ефекту навіть при застосуванні невеликої дози лікарського препарата, чим знижується ризик розвитку побічних ефектів.

Для зручності застосування компанія «Юрія-Фарм» пропонує використовувати Декасан® за допомогою сучасних компресійних небулайзерів «Юлайзер». Доступні вітчизняні небулайзери представлені в кількох модифікаціях: Ulaizer® Pro для професійного використання у лікувальних закладах, Ulaizer® Home – для самостійного використання в домашніх умовах та ультракомпактна модель Ulaizer® First Aid для бригад швидкої допомоги, а також його зручно брати з собою у відрядження, відпустку тощо. Індивідуальні набори для юлайзерної терапії забезпечують безпеку використання.

Для підвищення ефективності юлайзерної терапії за наявності густого секрету до Декасану доцільно додавати ацетилцистеїн у вигляді розчину для ін'єкції (Інгаміст). Сульфгідрильні групи у структурі ацетилцистеїну сприяють розриву дисульфідних зв'язків кислих мукополісахаридів, що призводить до деполяризації мукопротеїдів і зменшення в'язкості

слизу. Препарат зберігає активність за наявності гнійного секрету. Крім того, ацетилцистеїн має антиоксидантну дію, обумовлену наявністю нуклеофільної тіюлової SH-групи, що легко відає водень, нейтралізуючи окисні радикали.

Висока зназаражувальна активність Декасану, підтверджена результатами експериментальних досліджень, відкриває перспективи застосування препарату з метою дезінфекції шкіри рук медперсоналу, гумових рукавичок та інструментів під час обстеження хворих і виконання медичних маніпуляцій. У згаданому аспекті особливою уваги заслуговують результати експериментальних досліджень щодо противірусної активності Декасану, у тому числі щодо ВІЛ, вірусів гепатиту В і С, герпесу. Хімічна інертність Декасану позбавляє небезпеки пошкодження діагностичних приладів із металів, скла та полімерних матеріалів у процесі дезінфекції.

Практичний досвід використання Декасану в оториноларингології

Українські фахівці мають немалі досвід застосування Декасану в оториноларингології. Опубліковано результати кількох клінічних досліджень з цієї теми.

Так, наприклад, Я.В. Хижня та співавт. (Сумська міська клінічна лікарня) вивчили можливості застосування Декасану у 68 хворих на хронічний тонзиліт. Пацієнти частіше за все зверталися до лікаря на 2-3 день захворювання. Першими проявами хвороби були біль при ковтанні та зниження апетиту. При бактеріологічному дослідженні були виділені S. aureus – у 43,5%, S. pyogenes – у 33,7%, S. mitis – у 4,9%, M. catarrhalis – у 3,8 %. Декасан® застосовували для промивання лакун піднебінних мигдаликов. Курс лікування тривав 10 діб. Автори зазначають, що застосування цього препарату прискорює зменшення запальних явищ мигдаликов, скорочує терміни лікування на 2-3 дні, запобігає виникненню рецидивів, дозволяючи подовжити період ремісії.

В.І. Ігнатьєва та співавт. застосували 0,02% розчин антисептика Декасан® у комплексному лікуванні хворих із загостреним хронічного поліпозно-гнійного гаймороестоміditу. Препарат використовували у вигляді 3-кратної санації гайморових пазух при лікувальній пункції і щоденної санації носоглотки 2-3 рази на добу. Такий підхід дозволив підвищити ефективність терапії, що проявилося у більш ранній нормалізації клініко-рентгенологічних показників, даних риноманометрії та ерадикації за даними бактеріологічного дослідження.

Висновки

Всеобчне експериментальне вивчення і численні дослідження клінічної ефективності вітчизняного антисептичного засобу Декасан® свідчать про його високу протимікробну активність та терапевтичну ефективність. Препарат добре переноситься хворими і не викликає побічних реакцій. Його застосування при гнійно-запальніх захворюваннях ЛОР-органів дозволяє підвищити ефективність системної антибіотикотерапії та скоротити її обсяги, що істотно підвищує економічну ефективність лікування. Широкий спектр дій забезпечує ефективність Декасану не тільки при бактеріальних (у тому числі резистентних до системної антибіотикотерапії), а й при грибкових, протозойних та вірусних інфекціях.

Підготувала Наталія Міщенко



Подих життя

**Ulaizer® — ефективне лікування
застуди для всієї родини**



ПРЕПАРАТИ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ



ДЕКАСАН® 0,02% 2 мл. Інгаляційний антисептик. Антибактеріальна, протизапальна та фунгіцидна дія. Додаткові ефекти: спазмолітична дія; потенціює дію антибіотиків; протизапальна дія; десенсибілізуюча дія.



AKK® Надійний бәр'єр від грипу та застуди! Має противірусну дію — блокує проникнення вірусів грипу А і В, парагрипу і аденоіруїс в клітини. Підсилює імунну відповідь при імунізації грипозними вакцинами. Використовувати для лікування і профілактики ГРВІ.



НЕБУТАМОЛ® 2 мл розчину сальбутамолу для інгаляцій. Бронхорозширюючий препарат з групи селективних агоністів β_2 -адренорецепторів. Швидко купує напад бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легенів. Швидка допомога при загостренні БА та ХОЗЛ.



НЕБУФЛЮЗОН (міжнародна та хімічна назва — флютіказона пропіонат) — новітній інгаляційний глюкокортікоїд. Базисна терапія лікування БА та ХОЗЛ.



НАТРИЮ ХЛОРИД 0,9% 2 мл.

За додатковою інформацією
звертайтесь на горячу лінію:
0 800 500 323

www.ulaizer.com

С.В. Зайков, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ; **А.Є. Богомолов**, к.м.н.,
О.В. Катілов, к.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Нові можливості контролю та лікування хронічної крапив'янки

Крапив'янка – це шкірне захворювання, що часто супроводжується свербінням і проявляється еритематозними (червоними, рожевими), безболісними висипаннями, які зникають протягом 24 год і залишають після себе чисту шкіру. Вона належить до 20 найпоширеніших хвороб шкіри, має мультидисциплінарний характер, оскільки з нею стикаються не тільки алергологи і дерматологи, а й терапевти, педіатри та лікарі інших спеціальностей.

Залежно від тривалості крапив'янку поділяють на дві форми: гостру (ГК) і хронічну (ХК). Поширеність ГК у загальній популяції населення становить близько 15-20% випадків протягом періоду життя людини. ГК частіше має алергічне походження і виявляється у випадках атопії. Поширеність ХК, що визначається як епізодичні або щоденні епізоди уртикарного висипання тривалістю 6 тиж і більше, становить приблизно 1,8% серед дорослого населення. Крім того, ХК спостерігається у 0,1-0,3% дітей. Наявність крапив'янки негативно позначається на якості життя відповідних категорій хворих, спричиняючи тривалі перерви в навчанні та роботі. У 50% тих, хто переніс це захворювання, може знову виникнути його загострення навіть після тривалої ремісії. Жінки хворіють на крапив'янку частіше за чоловіків, а діти – частіше за дорослих.

Вважається, що симптоми крапив'янки насамперед пов'язані з активізацією опасистих клітин (ОК) шкіри. Механізм, за яким вони зумешені виділяти гістамін та інші медіатори, тривалий час залишався загадкою для дослідників. Виявлення і опис «реагінових» IgE вченім Ishizaka дозволили пояснити розвиток ГК і епізодичної алергічної крапив'янки за негайним типом реакцій (тип I реакцій за Gell і Coombs), які супроводжуються з'язуванням IgE з ОК шкіри і специфічними алергенами, що призводить до вивільнення відповідних медіаторів алергічної реакції. Але останніми роками з'явилися дані, в яких стверджується можлива роль коагуляції крові в патофізіології цього захворювання. Так, відомо, що при активації каскаду згортання формуються вазоактивні речовини, такі як тромбін, які призводять до збільшення судинної проникності за рахунок стимуляції ендотелію. У пацієнтів з ХК виявлена активізація каскаду коагуляції через дії тканинного фактора, який експресується еозинофілами і викликає інфільтративні шкірні висипання.

На сьогодні вже опубліковано багато досліджень, які підтверджують роль аутореактивності і атоантитіл (анти-IgE і анти-FcεRIα) при атоімунній крапив'янці, про що додатково буде зазначено далі. Вважається, що з'язування цих функціональних атоантитіл з IgE або високоафінними рецепторами IgE на ОК може призводити до дегрануляції останніх і виділення медіаторів. Наприкінці 2011 р. Bossi і співавт. опублікували цікаві результати дослідження сироватки у пацієнтів з ХК. Автори оцінили роль медіаторів здорових та ендотеліальних клітин у збільшенні проникності судинної стінки. Ними було виявлено, що у багатьох пацієнтів дегрануляція ОК не пов'язана із стимуляцією високоафінних IgE-рецепторів і виникла за IgE- і IgG-непов'язаними механізмами. Це відкриває додаткові можливості для розуміння патогенезу ХК, який і досі остаточно

не з'ясований, а також виявлення нових гістамінвільняючих та інших факторів, особливо у хворих без наявності аутореактивних та циркулюючих атоантитіл.

Етіологічні фактори розвитку крапив'янки

Наразі тривають численні дослідження, спрямовані на визначення різноманітних етіологічних чинників крапив'янки. Нижче наведено основні результати деяких з них, що демонструють той факт, наскільки ще недостатньо вивчена ця проблема.

1. Інфекційні захворювання і крапив'янка

Роль інфекції при різних формах крапив'янки обговорюється вже більше 100 років і донині згадується в більшості наукових оглядів. Передбачається, що виникнення крапив'янки при інфекціях пов'язане з участю ОК у захисті від дії інфекційних агентів. Проте точний механізм цього поки не з'ясованої. Крім того, важко встановити причинний зв'язок крапив'янки з інфекцією, оскільки досі неможливо провести провокаційний тест з підохрюванням патогеном. Незважаючи на те що дотепер зв'язок ХК з багатьма інфекційними захворюваннями остаточно не доведений, існує досить велика кількість наукових досліджень, спостережень і повідомлень, в яких продемонстровано поліпшення перебігу або настання ремісії ХК після ерадикації інфекційного процесу. З 1940 по 2011 р. існували лише кілька згадок про випадки інфекційних захворювань, імовірно пов'язаних з виникненням крапив'янки у дорослих пацієнтів: абсцес зуба (9 випадків), синусит (3), холецистит (3), простатит, ректальний абсцес (по 1) та інфекції сечостатевого тракту (2). В інших дослідженнях такий зв'язок був менш достовірним. Наприклад, у дослідженні 1964 р. за допомогою рентгенографічного дослідження в 32 з 59 пацієнтів з ХК був виявлений синусит, а у 29 з 45 – стоматологічна інфекція. При цьому у багатьох хворих інфекційний процес мав асимптоматичний перебіг.

За результатами опублікованого в жовтні 2011 р. ретроспективного спостереження за 14 дорослими пацієнтами з ХК і стрептококовим тонзилітом було висловлено припущення про причинно-наслідковий зв'язок між цими двома захворюваннями. У більшості хворих відзначався високий титр антістрептолізину-О і циркулюючих імунних комплексів, а також спостерігалася регресія симптомів крапив'янки після проведення антибіотикотерапії або тонзилектомії, завдяки чому автори дослідження дійшли висновку, що тонзиліт міг бути первинною причиною розвитку крапив'янки. У дослідженні, опублікованому в 1967 р., у 15 з 16 дітей з ХК були виявлені рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів (фарингіт, тонзиліт,

синусит, отит), викликані стрептококовою або стафілококовою інфекцією. Деякі фахівці вважають, що причинно-наслідковий зв'язок між локальними бактеріальними інфекціями і ХК скороїше випадковий, ніж постійний. Крім того, в міжнародних рекомендаціях EAACI/GALEN/EDF/WAO з лікування крапив'янки не дається точних вказівок щодо ролі бактеріальної інфекції у розвитку цього захворювання. Проте все ж таки багато фахівців вважають за необхідне після виключення інших причин ХК проводити дослідження на наявність тієї чи іншої інфекції і призначати антибіотики у разі її виявлення.

Участь у розвитку ХК *Helicobacter pylori* почала розглядатися ще в 1980-ті роки, що було пов'язано з її повсюдним поширенням і частим виявленням у пацієнтів з ХК. Так, вважається, що інфікування *H. pylori* у загальній популяції більшості країн світу становить приблизно 50% випадків і має місце як мінімум у 30% пацієнтів з ХК. В одних роботах було показано, що у частини пацієнтів з ХК і виразковою хворобою, обумовленою *H. pylori*, антигелікобактерна терапія сприяла не тільки загоєнню виразок, а й зникненню симптомів крапив'янки, в інших – позитивний зв'язок між ерадикацією цього мікроорганізму і ХК був відсутній. Проте варто зазначити, що після ерадикації *H. pylori* у деяких пацієнтів без виразкової хвороби також спостерігалася ремісія крапив'янки або поліпшення її перебігу.

На сьогодні існують 13 ретельно спланованих і проведених досліджень, в яких було підтверджено явний і статистично значущий вплив ерадикації *H. pylori* (проведена 322 пацієнтам) на перебіг ХК, і 9 робіт, у яких такого ефекту (ераадикація проведена 164 пацієнтам) виявлено не було. Оцінюючи всі дослідження в сукупності (як «за», так і «проти»), частота ремісії крапив'янки після ерадикації *H. pylori* спостерігалася у 61,5% (257/447) пацієнтів порівняно з 33,6% (43/128), коли його ерадикація не проводилася. При цьому частота ремісії у контрольній групі пацієнтів з ХК і без інфікування *H. pylori* становила 29,7% (36/121). Автори відповідного метааналізу зробили висновок про те, що ремісія ХК після ерадикації *H. pylori* спостерігалася вдвічі частіше ($p < 0,001$), що вказує на явний позитивний вплив такого лікування для пацієнтів з крапив'янкою.

Таким чином, незважаючи на те що роль *H. pylori* як етіологічного фактора ХК ще не підтверджена остаточно, фахівці рекомендують всім лікарям-клініцистам після виключення інших причин крапив'янки: 1) призначати тестування на виявлення *H. pylori*; 2) проводити лікування відповідними антибіотиками, якщо така інфекція виявлена; 3) обов'язково отримувати підтвердження, що ерадикація інфекції проведена успішно.

В окремих дослідженнях автори пропускали зв'язок ХК з певними вірусними



С.В. Зайков



А.Є. Богомолов



інфекціями, такими як віруси гепатитів (А, В, С), Епштейна-Барра, простого герпесу (рецидивуючий геніталійний герпес), норовірусом та ВІЛ-інфекцією. Вважається, що для гепатитів В і С більш характерне поєдання з уртикарним висипом, ніж із ХК. Іноді на початку деяких гострих інфекційних захворювань, в тому числі вірусних гепатитів та інфекційного мононуклеозу, відзначають появу швидко зникаючих уртикарних висипань, що зазвичай не прогресують до розвитку ХК. Більше того, поки що немає переконливих доказів такої асоціації між вірусами гепатиту та ГК.

У деяких роботах зазначається виникнення крапив'янки при хронічних паразитарних інфекціях, таких як *Blastocystis hominis* і *Giardia lamblia*. Вважається, що інші паразити, наприклад *Trichinella spiralis*, *Trichomonas vaginalis*, *Toxocara canis*, *Echinococcus granulosus*, також можуть викликати ХК, але значно рідше. При цьому слід зазначити, що висока еозинофілія крові слугуває головним діагностичним маркером паразитарної інвазії.

Інфекція кишечнику дріжджовими грибами роду *Candida albicans* також вивчалася як можлива причина розвитку ХК, але після проведення ерадикаційної антіфунгальної терапії підтвердження цьому отримано не було. У дослідженнях турецьких авторів передбачалася роль мікроспоридій у розвитку ОК і ГК. Проте поки немає переконливих даних, що грибкова інфекція може бути етіологічно пов'язана з розвитком ХК.

2. Атоімунна крапив'янка

Непрямий доказ того, що ХК може мати атоімунну природу, існував багато років. Так, ще в 1983 р. Leznof et al. встановили зв'язок між атоімунним тиреоїдитом і ХК, а в 1989-му ті ж автори виявили поєдання синдром – атоімунне захворювання щитоподібної залози та ХК у 15% пацієнтів з наявністю в крові антимікрозомальних і антитиреоглобулінових антитіл, що підтвердило припущення про можливу роль атоімунних порушень при цьому захворюванні. Однак ця гіпотеза потребує подальшого вивчення.

Оскільки утворення пухирів при ХК пов'язане з виділенням гістаміну та інших медіаторів з ОК шкіри, висувається гіпотеза про те, що ХК може бути результатом дії циркулюючих у крові гістамінвільняючих факторів, зокрема атоантитіл. Припущення про причинно-значущу роль атоантитіл при ХК з'явилось ще в 1962 р., коли шведський дерматолог Rorsman повідомив про виражену базопенію (зниження числа базофілів в крові менше $0,01 \times 10^9/\text{l}$) у деяких пацієнтів з ХК і відсутність такого феномену при фізичних крапив'янках. Він також уточнив, що така базопенія може бути пов'язана з можливими

реакціями антиген-антитіло, що супроводжується дегрануляцією базофільних лейкоцитів. Grattan і співавт. в 1986 р. зробили важливий опис появи реакції «пухир-гіперемія-свербіж» при внутрішньошкірному введенні сироватки деяких (але не всіх) пацієнтів з ХК цим же особам в неуражені ділянки шкіри. Автори встановили позитивну відповідь у 7 з 12 пацієнтів і зазначили, що такий результат може бути отриманий тільки в активній фазі крапив'янки. Результати попередніх досліджень цієї реакції дозволили припустити її зв'язок з гістамінвільняючими атоантитілами, які відповідають характеристикам анти-IgE. Вважається, що у пацієнтів з позитивною відповідю на аутологічну сироватку появляють пухирів зумовлена здатністю цих атоантитіл перехресно реагувати з IgE, пов'язаними з ОК шкіри, що викликало їх активацію з подальшим вивільненням гістаміну та інших біологічно активних речовин.

Непрямий доказ участі антитіл класу G до FcεRI-рецепторів ОК в патогенезі ХК спостерігається при позитивному пасивному перенесенні та проведенні тесту з аутологічною сироваткою, що підтвердило думку про те, що ці антитіла є причиною утворення пухирів і свербіння у тих пацієнтів, у кого вони визначалися в крові.

З урахуванням наведених даних на практиці все частіше почав вживатися термін «аутоімунна крапив'янка», особливостями якої є: більш тяжкий перебіг, більша тривалість захворювання, відсутність або слабка відповідь на лікування антигістамінними препаратами. Водночас проведення внутрішньошкірного тесту з аутологічною сироваткою і тесту вивільнення гістаміну з базофілів донорів під впливом

сироватки хворого вважається золотим стандартом діагностики цього виду крапив'янки.

Крім того, ХК, що пов'язана з аутоімунними реакціями, часто схильна до тривалого хронічного перебігу порівняно з іншими формами ХК. Також у пацієнтів з аутоімунною крапив'янкою іноді виявляють інші аутоімунні захворювання, наприклад аутоімунний тиреоїдит, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вітіліго, перніциозну анемію, целіакію, інсульнозалежний цукровий діабет тощо. Частота цих хвороб і виявлення характерних аутоімунних маркерів вище у пацієнтів з підтвердженою наявністю гістамінвільняючих атоантитіл, ніж без них. Аутоімунний тиреоїдит і ХК часто супроводжують одне одного, але поки немає доказів, що тиреоїдні атоантитіла мають першорядне значення в механізмі розвитку ХК. Важливість зв'язку цих двох захворювань полягає в окремому аутоімунному механізмі, який присутній при обох станах і який ще належить вивчити. Також на сьогодні немає переважливих доказів, що лікування порушення функції щитоподібної залози може змінювати перебіг супутньої крапив'янки.

3. Крапив'янка, пов'язана з непереносимістю їжі та ліків

Пацієнти часто звертаються до лікаря з підозрою, що симптоми ХК у них пов'язані з вживанням тих чи інших харчових продуктів. Сьогодні більшість фахівців схиляються до думки, що «справжня» харчова алергія вкрай рідко є причиною ХК або ангіонабряку, проте є певні докази того, що харчова непереносимість може призводити до загострення ХК. Так, у декількох дослідженнях показано, що у третини пацієнтів

з псевдоалергічними реакціями на їжу призначення дієти з виключенням харчових добавок полегшує перебіг крапив'янки, що, можливо, пов'язане зі зміною проникності гастроудоенальних слизових оболонок для окремих компонентів їжі. Що стосується лікарських засобів, то, як і у випадку з їжею, деякі з них зазвичай розрізнюються не як причинні, а як провокуючі агенти розвитку ХК (наприклад, аспірин та інші нестероїдні протизапальні препарати), які призводять до загострення цього захворювання за неімунними механізмами.

4. Фізичні крапив'янки

Існує досить велика кількість фізичних форм крапив'янки, які одні фахівці відносять до ХК, інші – виділяють в окрему групу. Це такі захворювання, як симптоматичний дермографізм (дермографічна крапив'янка), холодова, холінергічна, уповільнена від тиску, теплова, вібраційна, адренергічна крапив'янка, які докладно розглядалися в багатьох публікаціях. Причинним фактором при таких формах ХК, які одночасно можуть мати місце в одного пацієнта, є вплив того чи іншого фізичного стимулу на шкіру з подальшим вивільненням гістаміну та інших біологічно активних речовин.

5. Інші причини крапив'янки

Вважається, що ХК приблизно вдвічі частіше виникає у жінок, ніж у чоловіків, до чого можуть призводити різні гормональні порушення, пов'язані зі статевими гормонами. До них належать ендокринопатії, менструальний цикл, вагітність, менопауза і застосування пероральних контрацептивів або замісної гормональної терапії. Описано реакції гіперчутливості на ендогенні або

екзогенні жіночі статеві гормони у вигляді крапив'янки, асоційованої з естрогенами (естрогеновий дерматит), і аутоімунного прогестеронового дерматиту.

У літературі існують окремі повідомлення про різні злюкісні захворювання, наприклад хронічний лімфолейкоз, що виникає у пацієнтів з крапив'янкою. Проте у великому шведському ретроспективному епідеміологічному дослідженні не було виявлено чіткого зв'язку між крапив'янкою і раком, а в недавньому тайванському дослідженні, навпаки, підтвердилася схильність до більш частого виникнення раку, особливо злюкісних гематологічних пухлин, у пацієнтів з ХК.

Роль захворювань шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи в розвитку ХК обговорюється вже досить давно. Відповідно до опублікованого в World Allergy Organization Journal (січень 2012 року) резюме, хронічні запальні процеси, такі як гастрит, виразкова і гастроезофагеальна рефлюксна хвороби, запалення жовчних протоків і жовчного міхура, повинні розрізнюватися як можливі причинні фактори крапив'янки, з приводу чого хорим необхідно призначати відповідне лікування за чинними стандартами.

Аугазапальні синдроми також розглядаються як можливі причини розвитку крапив'янки. Підозра на наявність відповідного синдрому повинна виникати при появі у дитини в неонатальній період персистуючої крапив'янки та лихоманки. При цих синдромах спостерігається збільшення рівня прозапального інтерлейкіну IL-1, тому для лікування захворювань в таких випадках часто

Продовження на стор. 52

Алерзин
левоцетиризин

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

- Діти 6–12 міс:** 1,25 мг або 5 крапель 1 раз на добу
- Діти 1–6 років:** 1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу
- Дорослі та діти старші 6 років:** 5 мг або 20 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин.
Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта.
Побічні реакції. Сонливість, стоміюваність, головний біль, сухість у роті та інші.
Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно.
Виробник. Фармацевтичний завод ЕГС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Приймати 1 раз на добу

можна застосовувати протягом року

для дорослих та дітей від 6 місяців

для лікування алергії

потужний та безпечний*

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

EGIS

Нові можливості контролю та лікування хронічної крапив'янки

Продовження. Початок на стор. 50

застосовується антагоніст IL-1 – анакірин.

Загальний варіабельний імунодефіцит теж розглядається як можливий чинник розвитку крапив'янки. У досліженні, опублікованому в 2002 р., у шести дорослих пацієнтів з комбінованим варіабельним імунодефіцитом першим проявом захворювання була ХК. У чотирьох із них в анамнезі були рецидивуючі інфекції і спостерігалося зниження загального рівня IgM, а у решти – зниження загального рівня IgG і IgA. При цьому чотирьом пацієнтам проводилася терапія внутрішньовенним препаратом імуноглобулінів, після чого прояви симптоматики крапив'янки у них суттєво зменшилися.

Синдром Шнітцлера вперше був описаний Schnitzler в 1972 р., і відтоді в літературі згадується багато випадків цього захворювання. Крім ХК, для нього є характерними гарячка, біль у кістках, збільшення рівня ШОЕ і макроглобулінемія. У більшості пацієнтів із синдромом Шнітцлера прогноз сприятливий, хоча в окремих хворих ця патологія може трансформуватися в лімфопроліферативні захворювання.

6. Хронічна ідіопатична крапив'янка

Крапив'янка визначається як ідіопатична, якщо причина її розвитку не виявляється після ретельного аналізу даних анамнезу, фізикального огляду і результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження. При цьому вважається, що близько 90% випадків ХК належать до ідіопатичних. У деяких дослідженнях у 40-60% пацієнтів з ХК передбачалася аутоімунна природа захворювання, яка була підтверджена введенням аутологічної сироватки і за допомогою тестів *in vitro*. В інших випадках ідіопатичної крапив'янки причина залишається нез'ясованою, хоча у частині таких осіб насправді також могла бути аутоімунна крапив'янка, діагноз якої не підтвердений через псевдонегативні результати або недостатню чутливість зазначених тестів. Проте у більшості пацієнтів з ХК захворювання все-таки перебігає за іншими, поки що невідомими, механізмами.

Нові підходи до лікування хронічної крапив'янки

Збільшення доз антагоністів H₁-рецепторів (антигістамінних засобів) другого покоління (левоцетиризин, дезлоратадин) до чотирикратної від стандартних для дорослих, як було показано, зменшує симптоми приблизно у 75% пацієнтів з ХК (у тому числі хворих із супутньою фізичною крапив'янкою). Так, у групі з 80 рандомізованих пацієнтів з «важкою для лікування» ХК були включені 58 (72,5%) осіб, які отримували пероральні кортикостероїди протягом попередніх 3 тижнів. При цьому у пацієнтів не було досягнуто контролю над симптомами ХК при застосуванні стандартних доз антагоністів H₁-рецепторів першого і/або другого покоління. Дизайн дослідження був рандомізованим, сліпим. Лікування пацієнтів розпочалося з використання або левоцетиризину, або дезлоратадину, починаючи з дози 5 мг препаратів. З однотижневими інтервалами дозування антагоністів H₁-рецепторів було збільшено до 10 мг, потім до 20 мг, якщо не було досягнуто контролю над

симптомами захворювання. Якщо симптоми ХК зникали протягом 3 днів, то пацієнтам доза антагоністів H₁-рецепторів надалі не підвищувалася. При цьому збільшення дози препаратів було ефективним в обох групах спостереження, але в групі левоцетиризину результати лікування виявилися ефективнішими (у 22 з 40 осіб) порівняно із застосуванням дезлоратадину (у 12 з 37). Аналогічні дані були отримані іншими дослідниками стосовно цетиризину, збільшення дози якого лише вдвічі (до 20 мг) виявилось ефективним у значній частині пацієнтів з ХК. Таким чином, антагоністи H₁-рецепторів другого покоління традиційно залишаються препаратами першої лінії в лікуванні хворих на крапив'янку з можливістю підвищення в середньому через 2 тиж (в разі необхідності) їх стандартної дози в 2-4 рази, що належить уже до другої лінії терапії відповідних категорій хворих.

Омалізумаб є ефективним у лікуванні резистентних до іншої терапії випадків ХК і, за існуючими стандартами, належить до третьої лінії терапії хворих на крапив'янку. На відміну від лікування стійкої до лікарських засобів бронхіальної астми,

шкірного тесту із сироваткою крові, більш імовірно позитивно реагують на додавання до стандартної терапії зафірлукасту або монтелукасту. Водночас в іншому подвійному сліпому перехресному плацебо-контрольованому дослідженні не було виявлено жодної різниці між застосуванням у хворих на крапив'янку монтелукасту в дозі 10 мг і плацебо (в тому числі у пацієнтів із супутньою непереносимістю аспірину). Автори систематичного огляду (2009) дійшли висновку, що монтелукаст може бути ефективним при ХК, пов'язаній з непереносимістю аспірину або харчових добавок, які мають з ним перехресні антигенні властивості, а також в осіб з позитивним результатом аутологічного шкірного тесту із сироваткою крові. Ефективність антагоністів лейкотріенів має бути оцінена протягом перших 3 тиж їх застосування. Якщо зазначена група препаратів не виявляє бажаної терапевтичної дії, то їх прийом припиняється. Особливо такі препарати становлять інтерес для пацієнтів з деякими видами фізичних крапив'янок, таких як первинна холодова, уповільнена від тиску, а також симптоматичний дермаграфізм.

(після місяця зростання вищеповеденного показника), то приймається рішення про припинення відповідного методу лікування. Мофетилу мікофенолат, який не викликає ниркову недостатність, але може збільшити ризик розвитку інфекцій, має початкову дозу 1000 мг двічі на день. Азатіоприн, який може викликати гострий біль у животі, нудоту, артралгії, аномальні порушення функції печінки і цитопенії, також може бути ефективним в якості монотерапії. Його доза у дорослих зазвичай становить 100 мг на день. Лабораторні тести у пацієнтів, яким він призначений, повинні проводитися кожні 2 тиж протягом перших 2 міс, а потім і частіше, якщо пацієнт виявляє позитивну відповідь на лікування азатіоприном. Добова доза такролімуза, який теж може використовуватися у пацієнтів з неконтрольованим перебігом крапив'янки, становить в середньому 0,05-0,07 мг/кг двічі на день протягом 4 тиж, після чого вона знижується на половину протягом 6 тиж. Зрештою, дозування препарату становить 1 мг на день. Через розвиток побічних ефектів (біль у животі, діарея, головний біль тощо) рекомендовано починати лікування з дози в 5 мг щодня або 1 мг двічі на день для дорослих, щоб визначити переносимість і безпеку такролімуза.

Ефективність трициклічного антидепресанту доксепіну була вивчена в двох подвійних сліпих контрольованих дослідженнях. Він, як і раніше, виявився потужним антагоністом H₁- і H₂-рецепторів, але характерна для антагоністів H₁-рецепторів побічна дія дозволяє використовувати його лише у деяких пацієнтів з нестерпним свербінням та безсонням. Отже, доксепін та інші трициклічні антидепресанти, такі як нортріптилін, можуть бути корисними у випадках ХК, що резистентна до інших видів терапії. Кортикоステроїди системної дії також входять до стандартів лікування хворих на крапив'янку, але як препарати третьої лінії. Їх рекомендується призначати коротким курсом (щонайбільше протягом 10 днів) при загостренні цього захворювання. Частині пацієнтів з ХК можна рекомендувати антагоністи туморнекротичного фактора альфа, проте вони не зареєстровані в Україні.

Фототерапія може бути використана у пацієнтів з мастоцитозом і як допоміжна терапія в осіб з резистентними до лікування формами крапив'янки та симптоматичним дермаграфізмом.

Слід також враховувати особливі ситуації при веденні пацієнтів з крапив'янкою, до яких належать курячі дітей, вагітних і жінок, що годують груддю. Стандарти лікування дітей включають застосування як першої лінії терапії антагоністів H₁-рецепторів першого (до 6-місячного віку), а старшим дітям – препаратів другого покоління. Для жінок у вищезазначеному стані препаратами першої лінії є також антагоністи H₁-рецепторів, але другого покоління.

Таким чином, крапив'янка має найрізноманітніші форми та варіанти клінічного перебігу, часто є симптомом безлічі захворювань, що потребує від практикуючих лікарів вибору правильних підходів до діагностики, лікування, профілактики рецидивів і досягнення контролю над її перебігом у випадках хронізації патологічного процесу в шкірі.

Антагоністи H₁-рецепторів другого покоління традиційно залишаються препаратами першої лінії в лікуванні хворих на крапив'янку з можливістю підвищення в середньому через 2 тиж (в разі необхідності) їх стандартної дози в 2-4 рази, що належить уже до другої лінії терапії відповідних категорій хворих

при якій динаміку стану пацієнт може оцінити лише через 4-6 міс, після призначення омалізумабу зниження вираженості свербіння та інших проявів крапив'янки відбувається протягом 1 тиж після одноразового підшкірного введення препарату в дозі 150 або 300 мг. Омалізумаб також продемонстрував ефективність (за даними звітів про окремі випадки і невеликих серій спостережень) в лікуванні холінергічної, холодової, сонячної, теплової та уповільненої від тиску крапив'янки, симптоматичного дермаграфізму. При цьому омалізумаб виявився ефективним навіть в дозах від 150 до 300 мг на місяць і часто незалежно від рівня загального сироваткового IgE. Крім того, препарат продемонстрував також достатній рівень безпечності при його застосуванні у хворих на крапив'янку.

Антагоністи рецепторів лейкотріенів (зафірлукаст і монтелукаст) також належать, за чинними стандартами, до третьої лінії терапії хворих на крапив'янку, особливо в тих випадках, коли в патогенезі захворювання наявнє утворення пухиря, еритеми тощо. Так, у двох великих плацебо-контрольованих дослідженнях додавання зафірлукасту в дозі 20 мг двічі на день до цетиризину в дозі 10 мг на день показало помірне скорочення термінів вираженості симптомів крапив'янки за візуальною аналоговою шкалою при оцінці протягом 3 тиж порівняно з монотерапією цетиризином. У ретроспективі ті пацієнти, які мали позитивний результат аутологічного

АНТИЛЕЙКОТРІЕНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ ЦИСТЕЇНЛЛЕЙКОТРІЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



МОНТЕЛ



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

ВИРОБНИК: ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ»
03680 УКРАЇНА, м. Кіїв, вул. Мирку, 17
ТЕЛ.: (044) 205-41-23

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.
Монтел, табл. жувальні, 5 мг Р.Л. № РЛ. № UA/12217/01/01 від 11.05.2012; Монтел, табл. 10 мг Р.Л. № UA/12217/02/01 від 11.05.2012. Склад: 1 таблетка містить монтеукасту 5,0 мг або 10,0 мг. Фармакотерапевтична група: Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотріенових рецепторів. Код ATC R03DC03. Показання: Додаткове лікування персистуючої бронхіальної астми (БА) легкого та помірного 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 алтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами, що застосовуються у життєвих дозах у пацієнтів з персистуючою БА, легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів астми, що потребували перорального прийому кортикостероїда, 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 від 6 до 14 років; Монтел, табл. 10 мг - у дорослих та дітей з 6 років. Протипоказання: Гіперчувствливість до монтеукасту або до ін. компонентів препарату. Побічні реакції: Інфекції верхніх дихальних шляхів, тенденція до посилення кровоточивості; реакції гіперчутливості; порушення сну.

дразівливість, тривога, гнів, будження, тремор, депресія, ін.; головний біль, міяєвість, заламороччя, парестезії/інсестезії, ін.; відчуття сердебіття; носові кровоточі; дисплексія, ін.; підвищена рівень кровяного трансфармінгу (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестатичний, гепатоцитарний та ураження печінки змішаного типу); антионітотичні набряки, сематоми, кроплинка, свербіж, висипання, вулканів еритема; артраплегія, міягкість; астенія, відчуття дискомфорту, набряки, перехис, відчуття спраги. Категорія відпуску: За рецептром. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (фасування із форми «in bulk» фирм-виробників: Сітон БВ, Нідерланди/Саніко Н.В., Бельгія). Зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

СОЛОДКИ КОРЕНЯ СИРОП

ліки Ведмедика БО

ПОЛЕГШУЄ КАШЕЛЬ ТА ВІДХОДЖЕННЯ МОКРОТИННЯ

ДЛЯ ДІТЕЙ ВІД 1 РОКУ ТА ДОРОСЛИХ

ЄДИНІЙ БЕЗ СПИРТУ*

*Єдиний з зареєстрованих сиропів кореню солодки в Україні (на 2015 р.) не містить спирту та застосовується у дітей від 1 року.

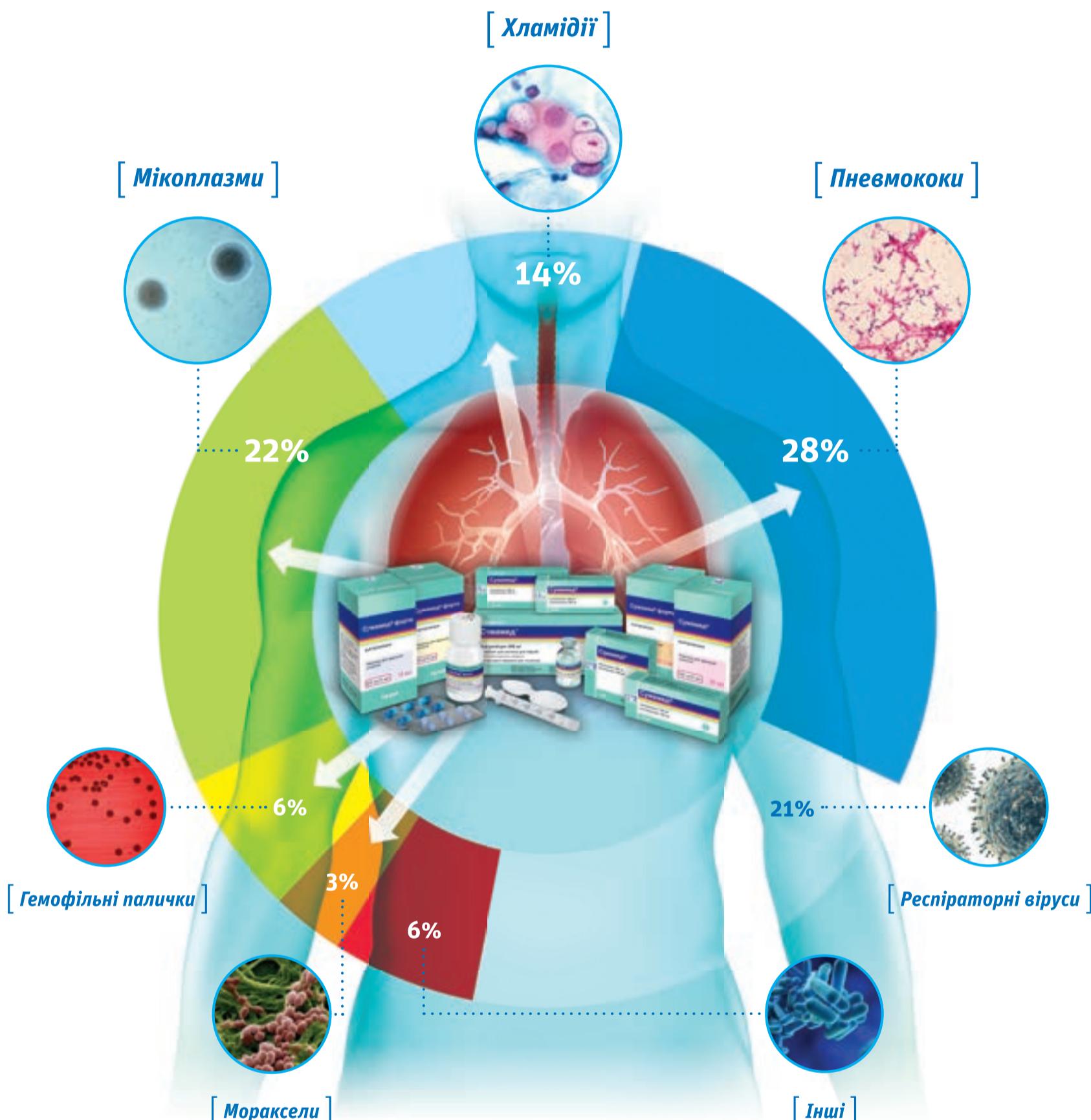
www.vedmedikBo.com.ua

Інформація про лікарські засоби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
СОЛОДКИ КОРЕНЯ СИРОП. Фармакотерапевтична група: Препарати, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Відкарбувальні засоби. Код ATC R05C A. Склад: 5 мл сиропу містять солодки кореня екстракту сухого - 250 мг. Сироп кореня солодки має відкарбувальну дію. Стимулює активність вічівчастого епітелію трахеї та бронхів, післяпові секреторну функцію слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Провалює спазмопатичну дію на гладенькі м'язи дихальних шляхів та протизапальні (кортикостероїдо-допідбійні) ефекти. Показання: Кашель та утруднено відходження мокротиння у складі комплексної терапії інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів (хронічні та гострі бронхети, бронхінгімонія, бронхоспазматична хвороба). Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість, порушення функції печінки та нирок; гіпокаліємія, артеріальна гіпертенсія, тяжка ступінь східниці, період вагітності або подування грудю.

Способ застосування та дози. Препарат призначають дітям віком від 1 року та дорослим. Приймати здійно інструкції з медичного застосування. Побічні реакції: Моктіві алергічні реакції. При тривалому застосуванні у надмірних дозах може виникнути порушення водно-електролітного балансу і привести до утворення набряків, розвитку плокаліємії. Упаковка: По 100 г у флаконах та пакеті разом з ложкою дозувальною. Зберігати у недоступному для дітей місці. Категорія відпуску: без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.Л. МОЗ України № UA/3359/01/01 від 07.07.2015.

Виробник:
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
03680 Україна, м. Київ-134,
вул. Мирку, 17. Тел.: 044 206-41-23.
БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Антибіотик, що діє на основні збудники бактеріальних інфекцій дихальних шляхів¹



Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу

- Активний проти типових (пневмокок, гемофільна паличка) та атипових збудників інфекцій дихальних шляхів (*C. trachomatis*, *M. pneumoniae*)¹
- Просте дозування – 1 раз на добу¹

¹Малюнок відображає дані дослідження спектра збудників позалікарняної пневмонії у дітей: Heiskanen-Kosma T., Korppi M. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1998. – V. 17 (11). – Р. 986–991. 1. Інструкції для медичного застосування препаратів Сумамед®.

Сумамед® · таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 125 мг, №6. Сумамед® · таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, №2, №3. Сумамед® · капсули, 250 мг, №6. Сумамед® · порошок для оральної суспензії 100 мг/5 мл, 400 мг, флакон, 20 мл, із двосторонньою мірною ложечкою та шприцом для дозування, №1. Сумамед® форте · порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 600 мг, флакон, 15 мл, із двосторонньою мірною ложечкою та шприцом для дозування, №1; Сумамед® форте · порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 1500 мг, флакон, 37,5 мл, із двосторонньою мірною ложечкою та шприцом для дозування, №1. Показання для застосування. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози; та ін. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, парестезія, дистесія; зорові розлади, розлади слуху; діарея, блівяння, біль у животі, нудота, метеоризм, слунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожненні; анорексія; висипання, свербіж; артрапліг; підвищена втомлюваність; та ін. Форма випуску: Сумамед® · люофілізат для приготування розчину для інфузії, 500 мг, флакон, №5. Показання до застосування. Інфекції, що потребують початкової інфузійної терапії, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину (негоспітальна пневмонія, запалення тазових органів). Побічні реакції. Зорові розлади, глухота, діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, блівяння, диспепсія, висип, свербіж, артрапліг, біль і запалення у місці ін'єкції, втома, та ін. Фармакотерапевтична група. Антібактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код ATХ J01F A10. Категорія відпускання. За рецептром. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. Виробники. «ПЛІВА Хрватська д.о.о.», Хорватія; «Каділа Хелске Лтд.», Індія (Сумамед®, люофілізат). Р.П. МОЗ України: №UA/2396/02/01 від 17.10.2014; №UA/2396/02/02 від 17.10.2014; №UA/2396/03/01 від 31.10.2014; №UA/4612/01/01 від 24.10.2014; №UA/4170/01/01 від 24.10.2014; №UA/2396/04/01 від 04.08.2010.

Інформація про лікарські засоби. Характеристики та лікувальні властивості лікарських засобів. Повна інформація про застосування препаратів і повний перелік побічних реакцій міститься в інструкціях для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Макет затверджено: лютій, 2015 р. · ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 · www.teva.ua