



№ 3 (35)
жовтень 2016 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

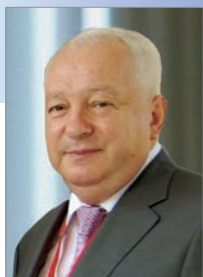
Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія

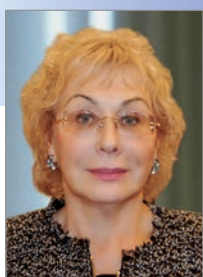


Академік НАМН України

Юрій Фещенко

**Бронхіальна астма
у світі та в Україні:
як покращити
її контроль?**

Читайте на сторінці 11



Доктор медичних наук,
професор

Тетяна Перцева

**Труднощі диференційної
діагностики
при бронхіальній астмі**

Читайте на сторінці 12



Доктор медичних наук,
професор

Василь Попович

**Локальні протоколи:
інструкція з використання**

Читайте на сторінці 13



Доктор медичних наук,
професор

Владимир Гаврісюк

**Діагностика
идіопатического
легочного фіброза**

Читайте на сторінці 28



Доктор медичних наук,
професор

Леся Беш

**Сучасні можливості
лікування бронхіальної
астми у дітей:
чи щось змінилося?**

Читайте на сторінці 48

Бронхо-мунал[®]
ОМ-85*

**БАКТЕРІАЛЬНИЙ ЛІЗАТ
СИСТЕМНОЇ ДІЇ З
ВАКЦИНОПОДІБНИМ ЕФЕКТОМ!**

НОВИНКА

**Повний курс лікування або профілактики
три місяці в одній упаковці!²**

1
місяць

10 днів
прийом препарату

20 днів
перерва у лікуванні

2
місяць

10 днів
прийом препарату

20 днів
перерва у лікуванні

3
місяць

10 днів
прийом препарату

20 днів
перерва у лікуванні

Приймати по 1 капсулі вранці натщесерце²



- ✓ **Довів ефективність та безпеку у чисельних клінічних дослідженнях³⁻⁶**
- ✓ **35 років світового досвіду⁵**
- ✓ **60 млн пролікованих пацієнтів⁵**

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ БРОНХО-МУНАЛ[®] І БРОНХО-МУНАЛ[®] П
1. C. Zelle-Rieser. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83 immunostimulatory dendritic cells. Immunology Letters 76 (2001) 63–67. 2. Інструкція для медичного застосування препарату. 3. Jara-Perez JV, Berber A, Clin Ther. 2000 Jun; 22(6):748–59. 4. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K, Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989 Nov;27 (11):530–4. 5. Soler M et al. Double-blind study of OM85 in patients with chronic bronchitis or mild COPD. Respiration 2007; 74:26–32. 6. Summary of product characteristics. 7. Collet JP et al. Am J Respir J. Crit Care Med 1997; 156(6): 1719–1724. 8. Collet JP et al. Can Respir J 2001; РП № UA/14268/01/01, UA/14314/01/01. Видане МОЗ України терміном на 5 років. Відпускається за рецептом. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивіться інструкцію для застосування лікарського засобу. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-09-БРМ-РЕЦ-0716

*OM-85 — запатентована назва орального бактеріального лізату восьми найбільш частих бактеріальних збудників респіраторних інфекцій 1. C. Zelle-Rieser. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83 immunostimulatory dendritic cells. Immunology Letters 76 (2001) 63–67. 2. Інструкція для медичного застосування препарату. 3. Jara-Perez JV, Berber A, Clin Ther. 2000 Jun; 22(6):748–59. 4. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K, Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989 Nov;27 (11):530–4. 5. Soler M et al. Double-blind study of OM85 in patients with chronic bronchitis or mild COPD. Respiration 2007; 74:26–32. 6. Summary of product characteristics. 7. Collet JP et al. Am J Respir J. Crit Care Med 1997; 156(6): 1719–1724. 8. Collet JP et al. Can Respir J 2001; РП № UA/14268/01/01, UA/14314/01/01. Видане МОЗ України терміном на 5 років. Відпускається за рецептом. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивіться інструкцію для застосування лікарського засобу. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-09-БРМ-РЕЦ-0716

SANDOZ A Novartis Division

АНОРО™ ЕЛЛІПТА™ –

значніше покращує функцію легень
у порівнянні з тіотропієм
за 6 місяців терапії^{1*}



1. Decramer M., Lancet Respir Med 2014; 2:472-86
*статистично достовірно

Гіпотетичний випадок. Ця ілюстрація є художнім зображенням та не означає, що модель потерпає від будь-якого захворювання або піддавалась медичному втручанню.

АНОРО™ ЕЛЛІПТА™
умеклідініум/вілантерол
дихайте ...

Скорочена інструкція для медичного застосування# препарату Аноро™ Елліпта™

Діючі речовини: умеклідініум, вілантерол. **Лікарська форма:** порошок для інгаляцій. **Показання:** Для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Аноро™ Елліпта™ призначений тільки для інгаляцій. **Рекомендовані дози.** **Дорослі** – 1 інгаляція Аноро™ Елліпта™ 55/22 мкг один раз на добу. **Побічні реакції:** інфекція сечовивідних шляхів, синусит, назофарингіт, фарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів; головний біль; миготлива аритмія, суправентрикулярна тахікардія, ідіовентрикулярний ритм, тахікардія, суправентрикулярні екстрасистолі; кашель, ротоглотковий біль; запор, сухість у роті; реакції гіперчутливості, включаючи висип, анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку; тривога; тремор, дисгевзія; прискорене серцебиття; спазм м'язів. **Передозування** умеклідініумом/вілантеролом, ймовірно, матиме ознаки і симптоми, пов'язані з діями окремих компонентів (наприклад сухість у роті, порушення зорової акомодатії, тахікардія, аритмія, тремор, головний біль, серцебиття, нудота, гіперглікемія та гіпокаліємія). У разі передозування лікування пацієнта має бути симптоматичним з відповідним моніторингом у разі потреби. **У період вагітності або годування груддю:** умеклідініум/вілантерол слід застосовувати під час вагітності, тільки якщо очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода; у період годування рішення має бути прийнято щодо припинення годування груддю або припинення терапії умеклідініумом/вілантеролом з урахуванням користі грудного годування для дитини і користі терапії для жінки. **Діти.** Не показаний для лікування дітей віком до 18 років. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Слід уникати одночасного застосування неселективних або селективних бета-адреноблокаторів без вагомих причин. Одночасне застосування сильнодіючих інгібіторів СYP3A (такіх, як кетоконазол, кларитроміцин, інтраконазол, ритонавір, телітроміцин) може пригнічувати метаболізм і збільшувати системний вплив вілантеролу. Не очікується клінічно значущих лікарських взаємодій при одночасному введенні умеклідініуму/вілантеролу з інгібіторами СYP2D6. Будь-якого впливу верапамілу (помірного P-gp інгіботора) на C_{max} умеклідініуму/вілантеролу не спостерігалось. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.п. № UA/14742/01/01 від 27.11.2015. **Місцезнаходження виробника.** Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобританія.

#Перед застосуванням препарату Аноро™ Елліпта™ ознайомтеся з повною Інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Одночасне застосування Аноро™ Елліпта™ з іншими мускарinovими антагоністами та бета₂-адренергічними агоністами тривалої дії, не рекомендується, оскільки це може посилити відомі побічні реакції.

Повні вказівки щодо використання препарату можна отримати за запитом. Повідомити про небажане явище Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com. Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email ua.complaints@gsk.com. Отримати додаткову інформацію Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел./Факс: (044) 585-51-85/-92.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA/UCV/0009/16.09.23



Фиксированная комбинация умеклидиниума и вилантерола — эффективная поддерживающая терапия ХОЗЛ

Фармакотерапия стабильного хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) нацелена прежде всего на уменьшение симптомов, улучшение качества жизни, оптимизацию функции легких и профилактику обострений. При этом основу лечения составляют ингаляционные бронходилататоры – антагонисты М-холинорецепторов и β_2 -агонисты.

В руководстве Глобальной инициативы по борьбе с обструктивными заболеваниями легких (GOLD) комбинации длительно действующих бронходилататоров рекомендуется использовать у пациентов с выраженными симптомами и низким риском обострений, у больных с легкими симптомами и высоким риском обострений, а также у пациентов с тяжелыми симптомами и высоким риском обострений.

Благодаря разнонаправленным механизмам действия комбинации β_2 -агониста и антагониста М-холинорецепторов более эффективно улучшают функцию легких по сравнению с монотерапией. В то же время увеличение числа компонентов терапии и кратности ежедневного применения ведут к недостаточному соблюдению правил приема лекарственных препаратов, что уменьшает положительные результаты лечения пациентов с ХОЗЛ (Т. Agh et al., 2011). Объединение различных компонентов терапии призвано помочь решить эти проблемы. Исследования показывают, что снижение частоты приема препарата (оптимально 1 раз в сутки) и простота в применении могут повысить приверженность к терапии (D. Price и соавт., 2013).

АнорTM ЭллиптаTM (GlaxoSmithKline) — фиксированная комбинация умеклидиниума и вилантерола в инновационном доставочном устройстве, одобрена в США, Европейском Союзе и в Украине для долгосрочной поддерживающей бронхолитической терапии ХОЗЛ.

Умеклидиниум — новый длительно действующий (24 часа) антагонист М-холинорецепторов. Несмотря на быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max} 5-15 мин у здоровых добровольцев), за счет селективности к M_2 -холинорецепторам кардиоваскулярные эффекты умеклидиниума в дозах, значительно превышающих терапевтическую (250-1000 мкг), были сопоставимы с плацебо у пациентов с ХОЗЛ (R. Tal-Singer и соавт., 2013).

Вилантерол относится к классу длительно действующих (24 часа) β_2 -агонистов. Его селективность к β_2 -адренорецепторам выше, чем у формотерола, индакатерола и салбутамола (R. Slack и соавт., 2013). У здоровых добровольцев после ингаляции вилантерола C_{max} достигалась через 5-15 мин.

Клинически безопасность вилантерола трифенатата/умеклидиниума бромида у пациентов с ХОЗЛ была наиболее полно исследована J.F. Donohue и соавт. (2014) в 52-недельном исследовании. Пациенты (n=562) были разделены на три группы: 1-я группа получала умеклидиниум/вилантерол 125/25 мкг, 2-я группа — монотерапию умеклидиниумом 125 мкг/сут и 3-я группа — плацебо. Как показали результаты, частота неблагоприятных событий на фоне комбинированной терапии умеклидиниумом с вилантеролом (в том числе кардиоваскулярных) была сопоставима с плацебо. Такой профиль переносимости можно объяснить, в частности, такими фармакокинетическими характеристиками, как низкая абсолютная биодоступность, незначительная пероральная абсорбция, высокая степень связывания с белками плазмы крови, а также вышеуказанной высокой селективностью вилантерола и умеклидиниума.

Комбинация умеклидиниума с вилантеролом показала свою эффективность и хорошую переносимость при лечении пациентов с ХОЗЛ в серии исследований.

Так, в исследовании V. Celli и соавт. (2014), включившем 1493 пациента с ХОЗЛ групп В и D, как каждый компонент в отдельности, так и комбинация умеклидиниум/вилантерол показали значительное преимущество в сравнении с плацебо в приросте объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 169-й день терапии (через 23 и 24 часа после приема последней дозы), в уменьшении одышки, улучшении показателей опросника госпиталя св. Георгия, снижении частоты обострений и увеличении времени до наступления первого обострения. Наиболее значимые результаты были получены в группе комбинации умеклидиниума с вилантеролом, в том числе снизилась потребность в ежедневном использовании салбутамола по сравнению со всеми остальными группами. При этом частота возникновения неблагоприятных событий была сходной во всех сравниваемых группах (сопоставима с плацебо). Похожие результаты в сопоставимом по дизайну исследовании с участием 1532 пациентов с ХОЗЛ были получены J.F. Donohue и соавт. (2013).

В двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях

на протяжении 24 недель (M. Decramer и соавт., 2014) с участием 1712 пациентов с ХОЗЛ групп В и D сравнивались комбинации умеклидиниум/вилантерол в высокой и низкой дозах (125 мкг/25 мкг и 62,5 мкг/25 мкг соответственно) с монотерапией тиотропием (18 мкг/сут, HandiHaler[®]) и монотерапией вилантеролом (25 мкг/сут, исследование 1) или умеклидиниумом (125 мкг/сут, исследование 2). Группы комбинированной терапии в обоих исследованиях показали более значимый прирост $ОФВ_1$ на 169-й день по сравнению с группой тиотропия (исследование 1: группа 125/25 — на 0,088 л (p=0,001), группа 62,5/25 — на 0,090 л (p=0,0006); исследование 2: группа 125/25 — на 0,074 л (p=0,0031), группа 62,5/25 — на 0,060 л (номинальная p=0,0182)).

Значительный интерес представляет исследование M.R. Maleki-Yazdi и соавт. (2014), в котором оценивалось влияние умеклидиниума/вилантерола 62,5/25 мг в сравнении с тиотропием 18 мкг на функцию легких и качество жизни пациентов с ХОЗЛ групп В и D. Данные этого исследования мы рассмотрим подробнее.

Материалы и методы

В многоцентровое рандомизированное исследование с двойной имитацией включали пациентов в возрасте 40 лет и старше со среднетяжелым, тяжелым или очень тяжелым ХОЗЛ по критериям Американского торакального общества/Европейского респираторного общества (ATS/ERS).

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения один раз в день (утром) умеклидиниума/вилантерола 62,5/25 мкг (доставляемая доза 55/22 мкг) с помощью сухопорошкового ингалятора ElliptaTM или тиотропия 18 мкг посредством ингалятора HandiHaler[®] на протяжении 24 нед. Пациенты группы умеклидиниума/вилантерола дополнительно получали плацебо через HandiHaler[®], а больные группы тиотропия — плацебо через ElliptaTM.

Для купирования приступов допускалось применение салбутамола (посредством дозированного аэрозольного ингалятора) не раньше чем за 4 ч до спирометрии. Кроме того, пациенты могли получать ингаляционные кортикостероиды (ИКС) в стабильной дозе (до 1000 мкг/сут флютиказона пропионата или эквивалентную дозу других кортикостероидов).

Первичной конечной точкой был пребронходилатационный $ОФВ_1$ в 169-й день терапии (средний показатель значений $ОФВ_1$, полученных через 23 и 24 ч после ингаляции в предшествующий день), вторичной конечной точкой — средневзвешенный показатель $ОФВ_1$ за 0-6 ч после утренней ингаляции в 168-й день терапии. Дополнительно оценивали: $ОФВ_1$ и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) в динамике лечения; время до начала действия препарата (время до повышения $ОФВ_1$ на 100 мл от исходного уровня после приема 1-й дозы препарата (0-6 часов в 1-й день); долю пациентов, имеющих более выраженный ответ на лечение (по $ОФВ_1$); пиковый $ОФВ_1$ на 168-й день (максимальный в течение 0-6 часов) и качество жизни (по опроснику госпиталя Св. Георгия — SGRQ). Частоту неблагоприятных событий оценивали на протяжении всего периода лечения.

Результаты

В целом в исследование включили 1191 пациента, из них 905 были рандомизированы для получения терапии и составили ИТТ-популяцию (intention-to-treat — пациенты,

* HandiHaler[®] — зарегистрированная торговая марка компании Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals

получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата). Большинство пациентов успешно завершили исследование (401 из 454, или 88% в группе умеклидиниума/вилантерола и 388 из 451, или 86% в группе тиотропия).

По исходным клинико-демографическим характеристикам группы не различались (табл. 1). Примерно каждый второй пациент каждой группы получал ИКС за 30 дней до скрининга (1-й визит) и до завершения исследования. Обострения ХОЗЛ на фоне лечения отмечались у небольшого процента пациентов обеих групп (4% в группе умеклидиниума/вилантерола, из которых 75% принимали ИКС, и 6% в группе тиотропия, из которых 69% принимали ИКС).

Функция легких

По сравнению с группой тиотропия в группе умеклидиниума/вилантерола на 169-й день наблюдалось клинически и статистически значимое улучшение пребронходилатационного $ОФВ_1$ на 0,112 л (95% доверительный интервал — ДИ — 0,081-0,144) (табл. 2). Преимущество умеклидиниума/вилантерола над тиотропием также проявлялось в клинически и статистически значимом улучшении средневзвешенного $ОФВ_1$ на 0,105 л (95% ДИ 0,071-0,140) на 168-й день. Значительное улучшение пребронходилатационного и средневзвешенного $ОФВ_1$ при лечении умеклидиниумом/вилантеролом по сравнению с тиотропием отмечалось уже на раннем этапе лечения и сохранялось на протяжении всего периода исследования (рис. 1, 2).

Проведенный анализ свидетельствовал о том, что использование ИКС не влияло на терапевтический эффект исследуемых препаратов в отношении пребронходилатационного $ОФВ_1$ на 169-й день и средневзвешенного $ОФВ_1$ 0-6 ч на 168-й день.

Медиана времени до начала действия, определенного как увеличение постбронходилатационного $ОФВ_1 \geq 0,100$ л в течение 0-6 ч после первой ингаляции по сравнению с исходным показателем, была меньше в группе умеклидиниума/вилантерола по сравнению с группой тиотропия (19 vs 31 мин; табл. 2). Кроме того, в группе умеклидиниума/вилантерола было больше пациентов, достигших повышения постбронходилатационного $ОФВ_1 \geq 12\%$ и $\geq 0,200$ л по сравнению с исходным в 1-й день, и пациентов с увеличением пребронходилатационного $ОФВ_1 \geq 0,100$ л на 169-й день (табл. 2). Шансы на достижение обоих этих показателей были статистически значимо выше у пациентов, получавших умеклидиниум/вилантерол (табл. 2). Также в группе умеклидиниума/вилантерола на 168-й день наблюдалось значительное улучшение пикового $ОФВ_1$ по сравнению с группой тиотропия (табл. 2).

Улучшение пребронходилатационной ФЖЕЛ на 169-й день было статистически и клинически значимо более выраженным у пациентов, получавших умеклидиниум/вилантерол (0,124 л; 95% ДИ 0,073-0,174). Улучшение ФЖЕЛ наблюдалось начиная со 2-го дня и сохранялось на протяжении всего исследования (рис. 3).

Влияние на качество жизни

По сравнению с группой тиотропия в группе умеклидиниума/вилантерола наблюдалось статистически значимое улучшение общей оценки SGRQ на 28, 84 и 168-й день (табл. 3; рис. 4).

Использование скоропомощной терапии

По сравнению с группой тиотропия в группе умеклидиниума/вилантерола отмечено статистически значимое снижение потребления салбутамола для купирования приступов на протяжении 24 нед (табл. 3).

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов (ИТТ-популяция)		
	Умеклидиниум/вилантерол 62,5/25 мкг (n=454)	Тиотропий 18 мкг (n=451)
Возраст, лет, m±SD	61,9±8,41	62,7±8,50
Мужчины, %	310 (68)	303 (67)
Курильщики на момент скрининга, n (%)	270 (59)	243 (54)
Пачко-годы курения, m±SD	44,1±24,44	44,4±25,03
Использование ИКС (до лечения), n (%)	247 (54)	237 (53)
$ОФВ_1$ после пробы с салбутамолом, % от прогнозированного, m±SD	46,2±13,02	46,5±12,76
$ОФВ_1$ после пробы с салбутамолом, m±SD	1,41±0,4854	1,41±0,5036
Потребление салбутамола, доз/день, m±SD	3,3±3,37	3,2±3,16
$ОФВ_1$ /ФЖЕЛ после пробы с салбутамолом, л, m±SD	47,82±10,78	47,40±10,92
GOLD II, n (%)	185 (41)	190 (42)
GOLD III, n (%)	207 (46)	206 (46)
GOLD IV, n (%)	62 (14)	55 (12)
Обратимость бронхообструкции после ингаляции салбутамола, л, m±SD	0,15±0,150	0,15±0,155
Пациенты с обратимой бронхообструкцией после ингаляции салбутамола, n (%)	124 (27)	142 (31)
Обратимость бронхообструкции после ингаляции салбутамола/ипратропия, л, m±SD	0,25±0,199	0,25±0,203
Пациенты с обратимой бронхообструкцией после ингаляции салбутамола/ипратропия, n (%)	244 (54)	239 (53)

Фиксированная комбинация умеклидиниума и вилантерола — эффективная поддерживающая терапия ХОЗЛ

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица 2. Изменение показателей функций легких		
Первичная конечная точка: пребронходилатационный ОФВ ₁ на 169-й день, л		
Среднее изменение от исходного уровня по методу наименьших квадратов (стандартная ошибка)	0,205 (0,0114)	0,093 (0,0115)
Терапевтическая разница (95% ДИ), умеклидиниум/вилантерол vs тиотропий		0,112 (0,081, 0,144)
p		<0,001
Вторичная конечная точка: изменение ОФВ ₁ 0-6 ч после ингаляции, л		
Среднее изменение от исходного уровня по методу наименьших квадратов (стандартная ошибка)	0,276 (0,0124)	0,170 (0,0126)
Терапевтическая разница (95% ДИ), умеклидиниум/вилантерол vs тиотропий		0,105 (0,071, 0,140)
p		<0,001
Время до начала действия в 1-й день		
Медиана времени, мин	19	31
ОШ (95% ДИ), умеклидиниум/вилантерол vs тиотропий		1,34 (1,16, 1,55)
p		<0,001
Пребронходилатационная ФЖЕЛ на 169-й день, л		
Среднее изменение от исходного уровня по методу наименьших квадратов (стандартная ошибка)	0,244 (0,0181)	0,120 (0,0183)
Терапевтическая разница (95% ДИ), умеклидиниум/вилантерол vs тиотропий		0,124 (0,073, 0,174)
p		<0,001
Пациенты, достигшие повышения ОФВ ₁ ≥12% и ≥0,2 л по сравнению с исходным значением в любое время в течение 6 ч после ингаляции в 1-й день		
Увеличение, n (%)	290 (64)	223 (49)
ОШ (95% ДИ), умеклидиниум/вилантерол vs тиотропий		1,8 (1,4, 2,4)
p		<0,001
Пациенты, достигшие повышения пребронходилатационного ОФВ ₁ ≥0,1 л по сравнению с исходным на 169-й день		
Повышение, n (%)	275 (61)	192 (43)
ОШ (95% ДИ), умеклидиниум/вилантерол vs тиотропий		2,1 (1,6, 2,7)
p		<0,001
Пиковый ОФВ ₁ на 168-й день, л		
Среднее изменение от исходного уровня по методу наименьших квадратов (стандартная ошибка)	0,351 (0,0131)	0,255 (0,0133)
Терапевтическая разница (95% ДИ), умеклидиниум/вилантерол vs тиотропий		0,095 (0,059, 0,132)
p		<0,001

Таблица 3. Качество жизни, связанное со здоровьем (опросник SGRQ), и использование скорпомощных препаратов		
	Умеклидиниум/ вилантерол (n=454)	Тиотропий (n=451)
Общая оценка SGRQ на 168-й день		
Среднее изменение от исходного уровня по методу наименьших квадратов (стандартная ошибка)	-7,27 (0,538)	-5,17 (0,548)
Терапевтическая разница (95% ДИ), умеклидиниум/ вилантерол vs тиотропий		-2,10 (-3,61,-0,59)
p		0,006
Пациенты, достигшие ответа по SGRQ на 168-й день (снижение на 4 единицы и более)		
n (%)	237 (53)	196 (46)
Терапевтическая разница (95% ДИ), умеклидиниум/ вилантерол vs тиотропий		1,4 (1,0, 1,8)
p		0,022
Использование сальбутамола для купирования приступа (среднее количество дозирований в день на протяжении 1-24 нед)		
Среднее изменение от исходного уровня по методу наименьших квадратов (стандартная ошибка)	-1,3 (0,09)	-0,8 (0,09)
Терапевтическая разница (95% ДИ), умеклидиниум/ вилантерол vs тиотропий		-0,5 (-0,7,-0,2)
p		<0,001

Профиль переносимости

Частота неблагоприятных событий была сходной в обеих сравниваемых группах, а частота серьезных неблагоприятных событий была одинаково низкой в обеих группах (4%), при этом ни одно из таких серьезных неблагоприятных событий не было связано с исследуемыми препаратами. По частоте кардиоваскулярных неблагоприятных событий (2%) и пневмонии (<1%) группы также не различались.

Выводы

Результаты данного исследования продемонстрировали статистически и клинически значимое преимущество фиксированной комбинации **умеклидиниум/вилантерол (Аноро™ Эллипта™)**. Это свидетельствует о том, что комбинированная терапия умеклидиниумом/вилантеролом является более эффективной, чем монотерапия тиотропием. Важный для пациентов показатель — качество жизни, связанное

со здоровьем, — улучшался значительно больше в группе комбинированной терапии. Кроме того, в исследовании подтвердилась хорошая переносимость комбинированной терапии.

Таким образом, фиксированная комбинация **умеклидиниум/вилантерол (Аноро™ Эллипта™)** является новым эффективным вариантом поддерживающей терапии у пациентов со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ.

Литература

- Maleki-Yazdi M.R. et al. Efficacy and safety of umecldinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respiratory Medicine* (2014) 108 (12): 1752-1760.
- Agh T. et al. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011; 82(4): 328-34.
- Price D. et al. Characteristics of patients preferring once-daily controller therapy for asthma and COPD: a retrospective cohort study. *Prim Care Respir J* 2013; 22(2): 161-168.

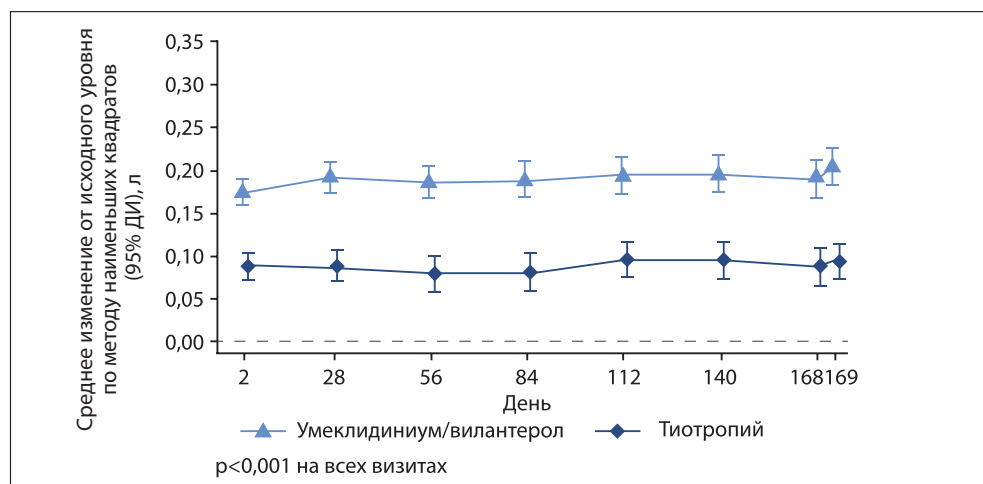


Рис. 1. Изменение пребронходилатационного ОФВ₁

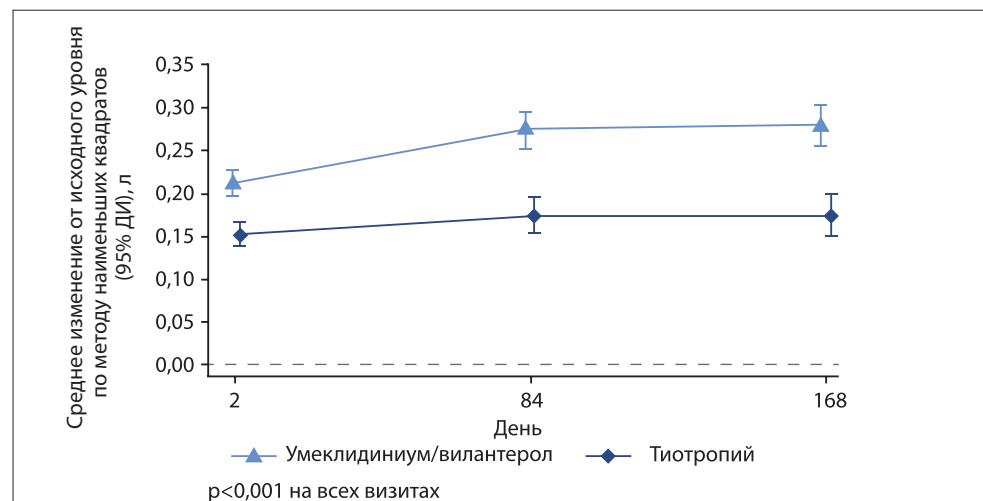


Рис. 2. Изменение ОФВ₁ 0-6 ч после ингаляции

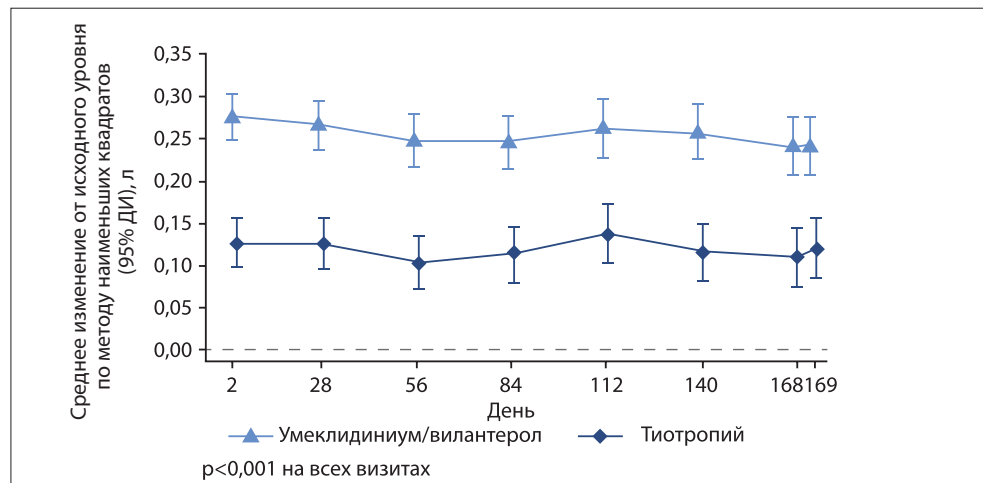


Рис. 3. Изменение пребронходилатационной ФЖЕЛ

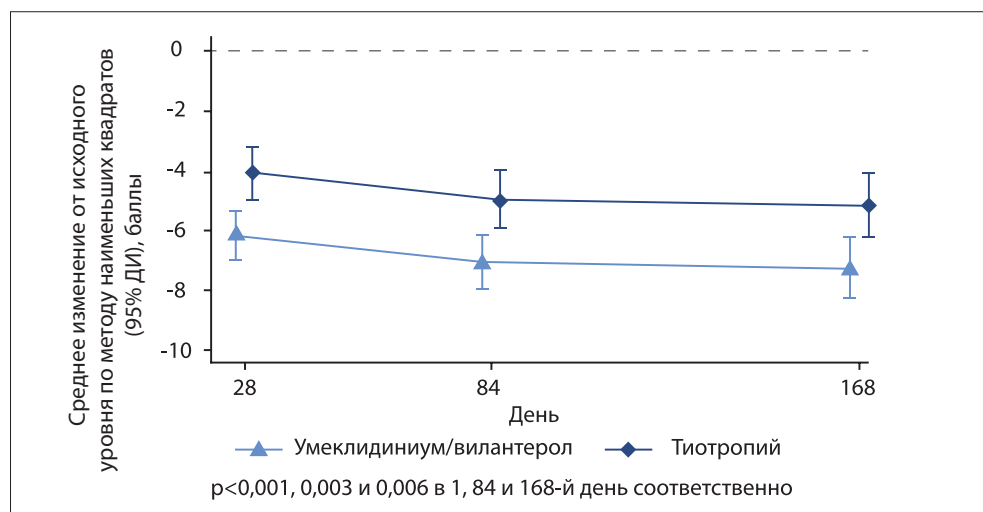


Рис. 4. Изменение общей оценки SGRQ по сравнению с исходной

- Tal-Singer R. et al. Initial assessment of single and repeat doses of inhaled umecldinium in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Two randomised studies. *European Journal of Pharmacology* 701 (2013) 40-48.
- Slack R. et al. In Vitro Pharmacological Characterization of Vilanterol, a Novel Long-Acting b2-Adrenoceptor Agonist with 24-Hour Duration of Action. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2013; 344: 218-230.
- Donohue J.F. et al. Safety and tolerability of once-daily umecldinium/vilanterol 125/25 mcg and umecldinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respiratory Research* 2014, 15: 78.
- Celli B. et al. Once-daily umecldinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014 [Epub ahead of print].
- Donohue J.F. et al. Efficacy and safety of once-daily umecldinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory Medicine* (2013) 107, 1538-1546.
- Decramer M. et al. Efficacy and safety of umecldinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umecldinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472-86.

Также в статье была использована информация из Инструкции для медицинского применения лекарственного средства **Аноро™ Эллипта™**.

Подготовил **Алексей Терещенко**



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

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

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова
ШЕФ-РЕДАКТОР Наталія Міщенко
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Катерина Подлозовік
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ілона Дюдіна
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Анна Аксьонова

Олена Северцева
ДИЗАЙНЕРИ Юлія Ромась
Максим Маліков
Ірина Лесько
Наталія Дехтар

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенова
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова
Інна Головоко
Зоя Маймескул
Мирослава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Іванів Крайчев
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

Свідцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

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

Газета віддрукована в ТОВ Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 12.10.2016 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці.

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»

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

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370

у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гінекологія,

акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 300 грн,

на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»

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

Тел/факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28 (29);**

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539

в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

НАША АДРЕСА:

Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: **+ 380 (44) 364-40-28,**

e-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com



www.health-ua.com



Нежить? Синусит? **Синупрет®**



усуває нежить¹



полегшує носове дихання²



запобігає ускладненням³



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:** Підвищенна індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. 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 стор. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стор 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.

З М І С Т

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Бронхіальна астма у світі та в Україні: як покращити її контроль?

Ю.І. Фещенко 11

Локальні протоколи: інструкція з використання

В.І. Попович, О.М. Ліщишина, В.В. Кравченко та ін. 13-15

КОНГРЕС

ERS-2016: в фокусі мероприятия – респираторные

нарушения у детей 20-22

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Биластин в лечении аллергического ринита:

высокая эффективность и беспрецедентная безопасность

А.Е. Богомолов, С.М. Пухлик, И.В. Гогунская 8-9

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Фиксированная комбинация умеклидиниума и вилантерола –

эффективная и безопасная поддерживающая

терапия ХОЗЛ 3-4

Труднощі диференційної діагностики при бронхіальній астмі

Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна 12

Роль селективных антагонистов лейкотриеновых рецепторов

в терапии бронхиальной астмы, аллергического ринита и бронхоспазма,

индуцированного физической нагрузкой 19

Рациональная эмпирическая антибиотикотерапия

внебольничной пневмонии:

обзор современных рекомендаций 24

Пульмонологія. Дайджест 25

Роль эрдостеина в лечении ХОЗЛ

M. Moretti 27

Диагностика идиопатического легочного фиброза

В.К. Гаврисюк, И.В. Лискина 28-29

Ведение пациентов с идиопатическим легочным фиброзом:

возможности лечения расширяются 30-31

Ефективність небулайзерного методу доставки ліків у процесі терапії

бронхіальної астми у дітей

В.Б. Сем'янчук 32,34

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів –

ефективна та безпечна альтернатива в терапії бронхіальної астми

Т.О. Крючко 46

Сучасні можливості лікування бронхіальної астми у дітей: чи щось змінилося?

Л.В. Беш 48-50

АЛЕРГОЛОГІЯ

Противовоспалительный эффект антигистаминных препаратов

в лечении аллергического ринита: результаты рандомизированного

клинического исследования

С.І. Bocsan, A.I. Bujor, N. Miron и др. 35-36

Аллергический ринит и эозинофильный эзофагит

как возможные коморбидные заболевания

С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.А. Варицкая 43-45

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Гострий післявірусний та бактеріальний риносинусит.

Тактика клінічної діагностики та фармакотерапії

В.І. Попович 16-17

Переваги топічного застосування спрею Форінекс

при лікуванні гострого риносинуситу

Ю.В. Гавриленко 38-39

Современные технологии в диагностике и лечении

заболеваний ЛОР-органов

В.М. Васильев, И.В. Гогунская, В.В. Кищук и др. 41-42

НИКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*1
ТАБЛЕТКА НА ДОБУБіластин покращує
якість життя^{1,2}

* Інструкція для медичного застосування препарату НИКСАР® від 9.09.2014.

** Таблетку слід застосовувати внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі або фруктового соку.*

1. Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21 (3): 16-23. 2. Bachert C et al. Allergy 2010;65(9):1413.

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

Склад: 1 таблетка містить біластину 20 мг. Фармакогруппа: Антигистамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічного ідиопатичного кропив'янки, об'єкти длі на тлі застосування біластину в дозі 20 мг відзначали побічні реакції з частотою 12,7% та 12,8% відповідно. Найбільш поширеними побічними ефектами зазначені в інструкції для медичного застосування препарату. Особливості застосування. Пацієнтам із серйозними або тяжкими порушеннями функцій нирок біластин одностайно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Виробники. ФАС ФАРМА, С.А., Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А.Менаріні Мануфактурі Логістік енд Сервісес С.Р.Л. Місцезнаходження. С/Масією Агуїрре, 14, 48940 Лейона (Баскія), Іспанія. Розповсюджені адреси: Т.01007 Довідник. Німеччина. Взаємодія з їжею. 07100 Т/Келма (АМ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НИКСАР® від 9.09.2014 № 636 РЛ. № UA/13866/01/01 UA_NIKSAR-2015_01_01. Затверджено до друку 18.12.2015.

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

Адреса: м. Київ, вул. Борогвинська, 20; тел.: (044) 354-17-17; факс: (044) 354-17-18

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки
у практику охорони здоров'я України

За підтримки:

• Президента України

Під патронатом:

• Комітету Верховної Ради України

з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

• Кабінету Міністрів України

• Міністерства охорони

здоров'я України

• Київської міської державної

адміністрації

Організатори:

• Національна академія

медичних наук України

НМАПО імені

П. Л. Шупика

ЛМТ Компанія ЛМТ

Генеральний

партнер:

TOSHIBA

Leading Innovation

MEDICA EXPO
МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'ЯPHARMA EXPO
МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКАВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	30	25-27 КВІТНЯ 2017 Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б	60	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	350		750	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	11 000		100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний
стратегічний
партнер:Генеральний
інформаційний
партнер:Генеральний
інформаційний
партнер:Генеральний
інформаційний
партнер:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

Офіційні інформаційні партнери:

3 питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
@ med@lmt.kiev.ua3 питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Биластин в лечении аллергического ринита: высокая эффективность и беспрецедентная безопасность

При выборе схемы лечения любого заболевания врачу приходится тщательно взвешивать потенциальную пользу и риски. Обычно с повышением эффективности растет и вероятность нежелательных явлений, поэтому клиницисты стараются найти золотую середину. Но бывают и приятные исключения. О современных подходах к лечению аллергического ринита (АР) и новом антигистаминном препарате, который характеризуется высокой эффективностью при сопоставимом с плацебо профиле безопасности, участникам научно-практической конференции «Актуальные вопросы выявления и лечения аллергических заболеваний» (27 августа 2016 г., г. Винница) рассказали ведущие отечественные эксперты в области аллергологии и оториноларингологии.



Актуальности проблемы АР и месту антигистаминных препаратов в его лечении согласно международным рекомендациям был посвящен доклад ответственного секретаря Ассоциации аллергологов Украины, доцента кафедры фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета, кандидата медицинских наук Артемия Евгеньевича Богомолова.

Он напомнил, что аллергическим ринитом называют интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, которое вызвано действием аллергенов и может проявляться нарушением носового дыхания, слизистыми выделениями из носовых ходов, зудом в носу, чиханием.

Медико-социальное значение этого заболевания сложно переоценить, и прежде всего в связи с масштабом проблемы. Так, по оценкам экспертов, АР страдают 10-25% населения, то есть не менее 500 млн человек в мире. И этот показатель будет увеличиваться в дальнейшем, ведь согласно данным эпидемиологических исследований распространенность атопии в целом с каждым годом растет на 5-6%.

Докладчик подчеркнул, что, несмотря на то что АР не несет непосредственной угрозы жизни человека, он существенно снижает ее качество и является одной из частых причин временной утраты трудоспособности. Так, симптомы, сопровождающие АР, нарушают сон, мешают концентрации внимания и обучению, снижают работоспособность, повышают риск производственного травматизма. К слову, не являются исключением и врачи: симптомы этого заболевания оказывают значительное негативное влияние на их работоспособность. Так, P. Van Cauwenberge и соавт. (2008) опросили 600 врачей с АР и установили, что примерно трети специалистов мешают работать ринорея и заложенность носа, а каждому пятому — зуд в глазах; 27% респондентов вынуждены периодически пропускать работу из-за симптомов АР.

Не стоит забывать и о том, что АР имеет тесную связь с бронхиальной астмой (БА), повышая риск ее развития. По данным литературы, около 200 млн пациентов в мире имеют одновременно и АР, и БА. Кроме того, АР способствует развитию других заболеваний ЛОР-органов — синусита, отита, евстахиита, инфекций верхних дыхательных путей и др.

Все в целом приводит к тому, что АР является серьезным экономическим бременем для системы здравоохранения и общества как вследствие прямых затрат, так и особенно потерь, связанных с утратой пациентами трудоспособности. По данным за 2014 год, в Европе расходы, связанные с хроническими заболеваниями органов дыхания, составили более 150 млрд евро, при этом значительная часть из них приходилась на долю АР.

Современные подходы к лечению АР представлены сразу в нескольких авторитетных клинических рекомендациях: ARIA-2008/2010 (международные рекомендации «Аллергический ринит и его влияние на астму»), BSACI-2007 (рекомендации Британского общества аллергии и клинической иммунологии), AAO-HNSF-2015 (рекомендации Американской академии оториноларингологии, хирургии головы и шеи),

ЕААСИ-2015 (Глобальный атлас по аллергическому риниту и хроническому риносинуситу Европейской ассоциации аллергологии и клинической иммунологии). И во всех этих руководствах ключевую позицию в лечении АР занимают пероральные антигистаминные препараты (АГП) 2 поколения.

Так, в рекомендациях ARIA-2008/2010 пероральные АГП предусмотрены на всех ступенях терапии АР в качестве базисных препаратов. При интермиттирующих и легких персистирующих симптомах АР рекомендовано их применение самостоятельно или в комбинации с деконгестантами; при среднетяжелых персистирующих симптомах — в комбинации с интраназальными кортикостероидами (ИНКС) ± деконгестантами; при тяжелых симптомах и неадекватном ответе на терапию — в сочетании с ИНКС, деконгестантами и коротким курсом пероральных кортикостероидов.

При этом в рекомендациях ARIA подчеркивается, что современные антигистаминные препараты наряду с ИНКС обладают выраженной активностью в отношении основных симптомов АР. В отличие от них деконгестанты влияют только на назальную обструкцию, а антихолинэргические препараты — только на ринорею. Кромоны и антилейкотриеновые препараты оказывают воздействие на более широкий перечень симптомов АР, но они заметно уступают АГП и ИНКС по силе эффекта.

Что же касается безопасности терапии, то в руководстве ARIA решительно поддерживается целесообразность применения пероральных АГП нового поколения, которые не вызывают сонливости и не взаимодействуют с цитохромом P450.

Британские эксперты рекомендуют несколько другой алгоритм, но в нем также существенная роль отводится АГП 2 поколения. Так, в руководстве BSACI-2007 эти препараты являются терапией первой линии при легком и среднетяжелом интермиттирующем АР и легком персистирующем АР. Кроме этого, они рекомендованы в качестве дополнения к ИНКС при среднетяжелом/тяжелом течении АР в случае недостаточной эффективности монотерапии ИНКС (особенно у пациентов с преобладанием таких симптомов, как зуд и чихание).

В руководстве AAO-HNSF-2015 нет четкого алгоритма относительно применения ИНКС и АГП, обе группы препаратов рекомендованы для использования при АР, однако подчеркивается, что клиницисты должны выбирать пероральные антигистаминные препараты второго поколения (менее седативные).

В Глобальном атласе по аллергическому риниту и хроническому риносинуситу ЕААСИ-2015 и АГП 2 поколения, и ИНКС также признаны основными препаратами для лечения АР. При этом подчеркивается, что АГП 2 поколения не только эффективны для контроля симптомов АР, но и в большинстве своем лишены серьезных побочных эффектов.

Какому же препарату отдать предпочтение среди АГП 2 поколения? В руководстве ARIA-2008/2010 приводится внушительный список требований к идеальному АГП. Приведем основные из них:

- мощная и селективная блокада H₁-рецепторов;
- высокая клиническая эффективность в лечении интермиттирующего и персистирующего АР как в отношении назальных (включая заложенность носа), так и глазных симптомов;

- быстрое начало действия;
 - продолжительный эффект (24 часа);
 - отсутствие седативного эффекта, включая нарушения когнитивных и психомоторных функций;
 - отсутствие негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему;
 - низкий риск привыкания;
 - отсутствие взаимодействия с пищей, транспортными белками кишечника, лекарствами;
 - отсутствие негативного влияния на сопутствующие болезни;
 - возможность применения у беременных и кормящих женщин, у детей и пожилых лиц.
- По мнению докладчика, одним из АГП, наиболее полно отвечающим этим требованиям, является биластин (Никсар).



Подробно на преимуществах биластина (Никсара) и тех новых возможностях, которые он открывает в лечении АР, остановился заведующий кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Пухлик.

В первую очередь докладчик отметил фармакокинетические и фармакодинамические особенности биластина, которые в итоге находят отражение в его клинических преимуществах.

Так, биластин представляет собой мощный и один из наиболее высокоспецифичных H₁-блокаторов. В исследованиях in vitro было показано, что биластин обладает высокой аффинностью к H₁-рецепторам, которая в 3 раза выше, чем у цетиризина, и в 5 раз, чем у фексофенадина (R. Corcostegui et al., 2005). В то же время биластин характеризуется очень низкой аффинностью к другим рецепторам, активностью в отношении которых повышает риск нежелательных побочных эффектов. Большинство других АГП 2 поколения либо уступают биластину по силе воздействия на H₁-рецепторы, либо обладают выраженной активностью в отношении других рецепторов, например мускариновых (I. Jauregui et al., 2016; рис. 1).

Благодаря высокой биодоступности и большому периоду полувыведения, клинический эффект биластина наступает уже через час после его перорального приема и длится не менее 24 часов, что позволяет принимать препарат всего один раз в сутки.

Пища и грейпфрутовый сок снижают биодоступность биластина приблизительно на 30%, поэтому его следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема еды или фруктового сока.

Биластин не подвергается значимому метаболизму в печени, не стимулирует и не подавляет активность изоферментов системы цитохрома P450. Благодаря этому он практически не проявляет лекарственных взаимодействий с другими препаратами, по крайней мере, на уровне печени. По этой же причине биластин не противопоказан пациентам с гепатобилиарной патологией и даже не требует коррекции дозы у этой категории больных. В то же время в инструкциях большинства других АГП указано про необходимость коррекции дозы и/или осторожности их применения у пациентов с заболеваниями печени.

Также не требуется коррекция дозы биластина при его применении в виде монотерапии у пациентов с нарушением функции почек, даже тяжелым. Не выявлено негативного влияния биластина и на какие-либо другие заболевания.

Биластин разрешен к применению у детей с 12 лет и у пожилых лиц, при этом коррекция дозы не требуется. Детям в возрасте младше 12 лет Никсар пока не рекомендован, но только потому, что исследования с этой возрастной группой еще продолжаются.

Далее профессор С.М. Пухлик рассказал о доказательной базе биластина, которая, несмотря на относительно молодой возраст препарата, является достаточно солидной. Так, оценке эффективности и безопасности биластина было посвящено 28 клинических исследований I-III фазы, в которых приняли участие более 5000 пациентов с АР и крапивницей и здоровых добровольцев. Эффективность биластина при сезонном и круглогодичном АР изучена в трех масштабных многоцентровых международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, где было показано существенное уменьшение выраженности как назальных (чихание, ринорея, зуд и заложенность носа), так и глазных симптомов (зуд, покраснение глаз, слезотечение).

Оценке скорости наступления и продолжительности эффекта биластина по сравнению с другими АГП было посвящено рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование Nogak и соавт. (2010) с участием 74 пациентов с АР. Участников исследования, у которых на момент его проведения не было симптомов АР, подвергали контролируемому воздействию аллергенов (травяной пыльцы) в провокационной венской камере. Через 2 часа после экспозиции им давали биластин 20 мг, фексофенадин 120 мг или цетиризин 10 мг. В этой работе биластин продемонстрировал быстрое начало (в течение 1 ч) и значительную продолжительность действия (>26 ч).

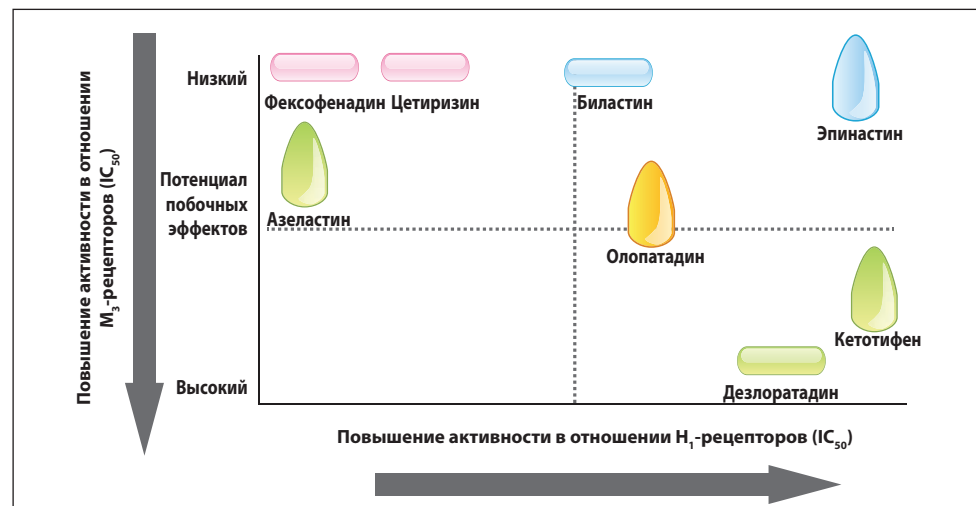


Рис. 1. Сравнительная активность антигистаминных препаратов в отношении мускариновых M₃- и гистаминовых H₁-рецепторов (I. Jauregui et al., 2016)

В первые 4-6 ч после приема биластин, цетиризин и фексофенадин характеризовались сопоставимой эффективностью, однако через 22-26 ч фексофенадин существенно уступал препаратам сравнения.

Что касается безопасности биластина, то в целом по результатам проведенных исследований частота побочных эффектов при его применении была сопоставимой с плацебо. Препарат не вызывал седации и не оказывал клинически значимого влияния на интервал QTc. Не было зарегистрировано ни одного случая тяжелых нежелательных явлений или тем более смерти.

На таком аспекте безопасности терапии АГП, как седативное действие, докладчик остановился более подробно. Он отметил, что наиболее нежелателен такой эффект для лиц, профессиональная деятельность которых требует большой внимательности, а также для всех, кто водит автомобиль или другие транспортные средства. Интересное исследование, посвященное оценке влияния биластина 20 и 40 мг на способность к управлению автотранспортом, было проведено I. Jauregui и соавт. (2016). В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом четырехжды перекрестном испытании 22 участника получали биластин 20 или 40 мг

либо гидроксизин один раз в сутки в течение восьми последовательных дней. На 1-й и 8-й день каждого периода лечения они выполняли тест на реальное вождение автомобиля на шоссе. Первичной конечной точкой было стандартное отклонение автомобиля в поперечном направлении (СОПН), то есть в сторону от основного направления движения. Полученные результаты продемонстрировали, что гидроксизин существенно увеличивал СОПН на первый и на восьмой день лечения, тогда как биластин не вызывал никакого нарушения способности к управлению автомобилем даже после многократного приема дозы 40 мг (рис. 2).

По данным масштабного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования P. Kuna и соавт. (2009), в котором принял участие 681 пациент в возрасте 12-70 лет, частота всех связанных с применением препарата нежелательных явлений оказалась значительно ниже в группе биластина (14,5%), чем в группе цетиризина (24,6%; $p < 0,01$). Существенные отличия между группами были отмечены по частоте таких побочных эффектов, как сонливость (1,8% в группе биластина vs 7,5% в группе цетиризина) и усталость (0,4 vs 4,8% соответственно) (рис. 3).

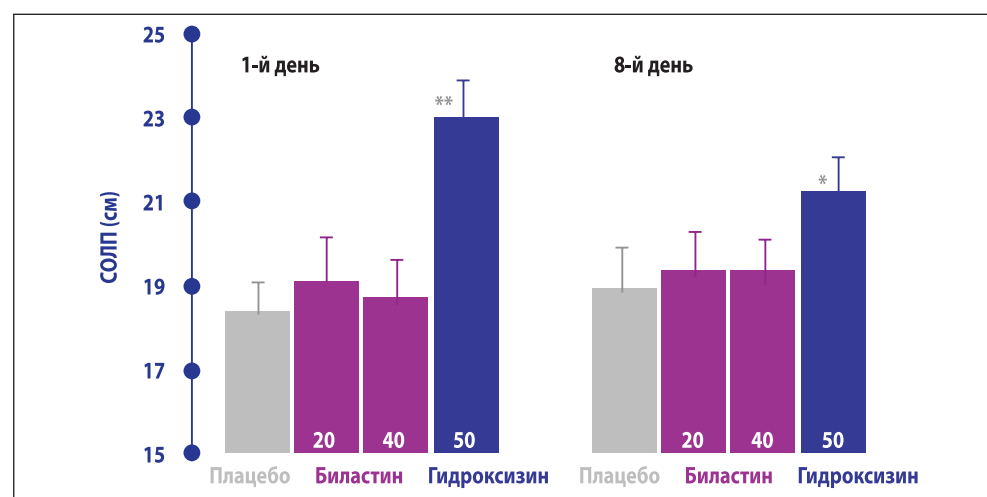


Рис. 2. Влияние биластина 20 и 40 мг, гидроксизина 50 мг (активный контроль) и плацебо в 1-й и на 8-й день ежедневного приема на способность водить автомобиль, оцениваемую с помощью СОПН, у здоровых добровольцев; * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ vs плацебо (I. Jauregui et al., 2016)

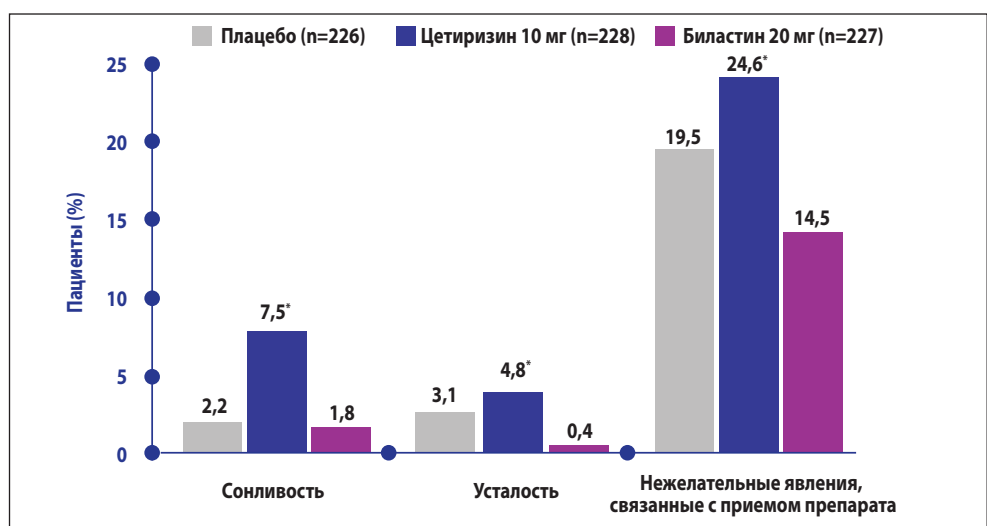


Рис. 3. Частота нежелательных явлений при приеме биластина 20 мг, цетиризина и плацебо; * $p < 0,01$ по сравнению с биластином (P. Kuna et al., 2009)

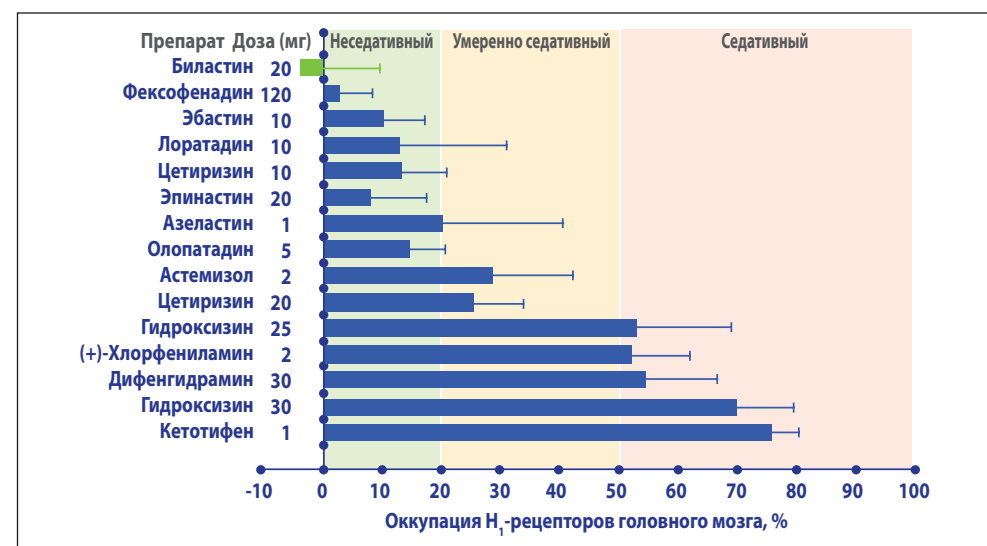


Рис. 4. Данные позитронно-эмиссионной томографии. Оккупация (%) H1-рецепторов головного мозга пероральными антигистаминными препаратами (I. Jauregui et al., 2016)

В завершение своего выступления профессор С.М. Пухлик рассказал, что ведущие европейские эксперты, принимавшие участие в разработке рекомендаций ARIA, опубликовали обзор доказательных данных по соответствию биластина требованиям ARIA (J. Bousquet et al., 2012). Авторы пришли к выводу, что с учетом фармакологических особенностей, эффективности и безопасности биластин отвечает действующим в настоящее время критериям EAACI/ARIA для лекарственных средств, применяемых при лечении АР.



Продолжила тему безопасности терапии АГП заведующая Центром аллергических заболеваний верхних дыхательных путей и уха ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины», доктор медицинских наук

Инна Владимировна Гогунская.

Докладчик рассказала, что требования к современным АГП сформулировали эксперты не только EAACI, но и других авторитетных организаций, в частности консенсусная группа CONGA при поддержке BSACI. По их мнению, новые АГП должны соответствовать как минимум трем основным критериям:

- отсутствие кардиотоксичности;
- отсутствие лекарственных взаимодействий;
- отсутствие влияния на ЦНС.

Эксперты CONGA подчеркивают, что, несмотря на то что отсутствие воздействия на ЦНС является четким отличительным критерием между первым и вторым поколением АГП, седативные свойства ряда АГП 2 поколения не были тщательно оценены и теоретически могут значительно отличаться.

Докладчик подчеркнула, что ключевое значение для возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, включая сонливость, когнитивную дисфункцию и нарушение внимания, имеет способность АГП проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с H1-гистаминовыми рецепторами в головном мозге. В ряде работ была показана четкая корреляция между показателем занятости H1-рецепторов головного мозга (H1RO) по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и влиянием на когнитивные и психомоторные функции.

Поэтому согласно консенсусу CONGA АГП могут быть классифицированы как «неседативные», только если соблюдены все перечисленные ниже критерии:

- низкая частота случаев субъективной сонливости;
- отсутствие влияния на объективные показатели когнитивных и психомоторных функций;
- удовлетворительные показатели H1RO по данным ПЭТ.

Отвечает ли всем этим критериям биластин? В полной мере.

Так, по данным многочисленных масштабных контролируемых исследований, частота субъективной сонливости, а также объективные показатели когнитивных и психомоторных функций, включая способность управлять автомобилем, при приеме биластина были сопоставимы с плацебо (S.T. Holgate et al., 2003; P. Kuna et al., 2009; C. Bachert et al., 2009; J. Sastre et al., 2012; T. Zuberbier et al., 2010; I. Jauregui et al., 2016). А проведенное M. Farre и соавт. (2014) двойное слепое перекрестное исследование с использованием ПЭТ убедительно показало отсутствие разницы по H1RO между группами биластина 20 мг и плацебо. Более того, в сравнении с опубликованными данными по другим АГП 1 и 2 поколений биластин (Никсар) в дозе 20 мг демонстрирует наименьшую способность связываться с церебральными H1-гистаминовыми рецепторами (рис. 4).

Интересное исследование по изучению влияния биластина на психомоторные функции было опубликовано в этом году P.J. Valk и соавт. Они оценили воздействие биластина 20 мг на когнитивную деятельность пилотов в течение 6 часов в кабине самолета на высоте

8000 футов над землей. Они показали, что биластин не вызывает сонливости или каких-либо других нарушений в работе пилотов во время полета, поэтому может обеспечить безопасную терапевтическую альтернативу для лиц, чья работа требует особой концентрации внимания и серьезной ответственности.

Еще одним предметом озабоченности в отношении АГП и одним из трех ключевых критериев CONGA является кардиобезопасность. Это неудивительно, поскольку несколько АГП (терфенадин, астемизол, высокие дозы дифенгидрамина) показали наличие аритмогенного действия, которое в некоторых случаях даже оказывалось фатальным. К счастью, удлинение интервала QTc оказалось не классовым эффектом АГП, а индивидуальной особенностью терфенадина и астемизола, которые были по этой причине отозваны с рынка. Тем не менее к другим АГП теперь выдвигается требование о подтверждении кардиоваскулярной безопасности.

Что же касается биластина, то в специально спланированном исследовании, в котором оценивали влияние биластина на интервал QT/QTc, он не оказывал клинически значимого влияния на желудочковую реполяризацию как в терапевтической (20 мг), так и в значительно более высокой дозе (100 мг). В то же время референтный препарат моксифлоксацин 400 мг вызывал существенное увеличение интервала QTc.

В предыдущем докладе было отмечено, что биластин не метаболизируется в печени и поэтому практически не имеет лекарственных взаимодействий с другими препаратами. В дополнение к этому И.В. Гогунская отметила, что в контролируемых исследованиях биластин не потенцировал действие лоразепама и алкоголя, в то время как другие АГП (цетиризин 10 мг и гидроксизин 25 мг) существенно усиливали психомоторные нарушения, вызванные алкоголем (C. Garcí'a-Gea et al., 2006).

Уже было сказано о том, что эксперты признали биластин соответствующим критериям ARIA, однако интересно, в какой степени он отвечает этим требованиям по сравнению с другими АГП. Ответ на этот вопрос дают X.Y. Wang и соавт. (2016), которые сравнили несколько АГП между собой, начисляя им по 0,5 балла за каждое соответствие критериям ARIA. В результате биластин получил 10 баллов, фексофенадин — 9,5 баллов, дезлоратадин, эбастин, левосетиризин и лоратадин — по 6,5 баллов, цетиризин — 6 баллов.

Подводя итоги выступлений ведущих отечественных специалистов, мы можем сделать вывод о том, что новый неседативный антигистаминный препарат биластин (Никсар) отвечает требованиям ARIA и CONGA, выдвигаемым к современным АГП, и может помочь лучше управлять интермиттирующим и круглогодичным АР.

Преимуществами биластина (Никсара) являются:

- высокая селективность в отношении H1-рецепторов;
- высокая эффективность, доказанная в ряде клинических исследований;
- быстрое начало действия (в течение 1 часа);
- длительный эффект (более 24 часов);
- отсутствие седативного действия, негативного влияния на когнитивные функции и способность к вождению транспорта;
- отсутствие потенцирующего действия в отношении алкоголя и лоразепама;
- отличный профиль безопасности (частота побочных эффектов сопоставима с плацебо);
- отсутствие кардиотоксичности;
- возможность применения у пожилых лиц и пациентов с сопутствующей патологией печени, почек и сердечно-сосудистой системы;
- почечная экскреция и отсутствие взаимодействия с другими препаратами на уровне печени;
- прием 1 раз в день, что удобно для пациентов.

Подготовила Наталья Мищенко



Ін'єкційна ефективність в таблетках¹

при респіраторних
інфекціях



 **astellas**

Супракс® Солютаб®

цефіксим, 400 мг

Сучасний пероральний цефалоспорин III покоління, до спектру дії якого входять основні збудники інфекцій респіраторного тракта/ЛОР-органів²

**Забезпечує 100% ерадикацію
H. influenzae та довготривалу ремісію при ХОЗЛ²**



Коротка інформація про Супракс® Солютаб®

Склад: діюча речовина: цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату). Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються. Фармакотерапевтична група. Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТС J01D D08. Клінічні характеристики. **Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів; гостра неускладнена гонорея. **Протипоказання.** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів. Хворі на порфірію. Дитячий вік до 12 років (рекомендується прийом суспензії для точного дозування). Цефалол Солютаб не слід приймати пацієнтам з явною схильністю до алергії в анамнезі (наприклад, пацієнти, що мають в анамнезі кропив'янку або висипання на шкірі) або з бронхіальною астмою. **Спосіб застосування та дози.** Для дорослих і дітей віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин відразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетка може бути розділена на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції і/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48–72 годин. З метою запобігання ускладненням, застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5–10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів — протягом 10–14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10–14 днів. При інфекціях, викликаних бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникненню пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше ніж 10 днів. При неускладненій гонореї препарат призначають у дозі 400 мг одноразово. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат може застосовуватися протягом 1–3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну <20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень до дозування, пов'язаних з віком. **Побічні реакції.** З боку системи крові й органів кровотворення: дуже рідко (<0,01%): транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія або еозинофілія. Відзначалися окремі випадки порушень згортання крові. Алергічні реакції: рідко (0,01–0,1%): алергічні реакції (наприклад, кропив'янка, свербіж шкіри), дуже рідко (<0,01%): синдром Лайєла (у цьому випадку препарат варто негайно відмінити); інші алергічні реакції, зв'язані із сенсibiлізацією (зокрема лікарська гарячка, сироваткоподібний синдром, гемолітична анемія та інтерстиціальний нефрит; мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). З боку нервової системи: нечасто (>0,1–1%): головний біль, запаморочення, дисфорія. Реакції з боку травного тракту: нечасто (>0,1–1%): біль у животі, порушення травлення, нудота, блювання, діарея, метеоризм; дуже рідко (>0,01%): псевдомембранозний коліт, з боку гепатобіліарної системи. Рідко (0,01–0,1%): підвищення рівня лужної фосфатази і трансаміназ, дуже рідко (<0,01%): окремі випадки гепатиту і холестатичної жовтяниці. З боку сечостатевої системи: дуже рідко (<0,01%): невелике підвищення рівня сечовини або креатиніну в сироватці крові, гематурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко (0,01–0,1%): генітальний свербіж, вагініти, моніліаз.

Література:

- С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6.
- Козлов Р.С. и соавт. ПегАС 1999 2009, КМАХ, 2010, Том 12, №4, стр. 329-341.
- Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое, проспективное, несравнительное исследование Лечащий врач, 2011. №1. С.86-90

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Є протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.drllz.kiev.ua/>

ТОВ «Астеллас Фарма»

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

UA/11912/01/01 від 15.12.2011

Додатковий матеріал для проведення конференцій, конгресів, семінарів з медичної тематики. Інформація призначена для фахівців з охорони здоров'я



Ю.І. Феценко

академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ппульмонологія і фтизіатрія», директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Бронхіальна астма у світі та в Україні: як покращити її контроль?

Бронхіальна астма (БА) все ще залишається не тільки невиліковним, а й складно контрольованим захворюванням, справжнім викликом для сучасної медицини. Про стан проблеми БА в світі та в Україні, найбільш значущі перешкоди на шляху до її контролю та методи їх подолання напередодні чергового Національного астма-конгресу ми розпитали головного пульмонолога та фтизіатра МОЗ України, академіка НАМН України, директора ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктора медичних наук, професора Юрія Івановича Феценка.



? Юрію Івановичу, наскільки актуальною є проблема БА в світі і в Україні? Чи спостерігається якась динаміка із захворюваністю на БА і смертністю від цієї хвороби в останні роки?

— Варто визнати, що БА як і раніше залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено перш за все надзвичайно високою поширеністю цього захворювання. Так, за оцінками міжнародних експертів (The Global Asthma Report 2014), на БА страждають не менш ніж 334 млн людей, що становить приблизно 5% жителів нашої планети. І це середній показник, тоді як серед дітей і молодих дорослих поширеність ще вища (14 і 8,6% відповідно).

Чи змінюється цей показник із часом? Так, і, на жаль, у сторону збільшення. Буквально кілька років тому експерти оцінювали поширеність БА у світі у 235 млн осіб (The Global Asthma Report 2011). Більш того, зростає питома вага тяжких форм цього захворювання, в тому числі серед дітей та осіб молодого віку. Це відбувається через погіршення екологічної ситуації у світі, прогресуючу урбанізацію та малоконтрольовану хімізацію сільського господарства, нездоровий спосіб життя сучасної людини, підвищення частоти генетичних дефектів, що асоціюються з розвитком БА і її тяжким перебігом тощо.

Та актуальність проблеми БА зумовлена не лише її поширеністю. На щастя, сьогодні смертність від цієї недуги вже не є такою високою, як кілька десятиліть тому. Але як і раніше БА продовжує бути частою причиною втрати працездатності та значним економічним тягарем. Лише в США щорічні витрати, пов'язані з БА, становлять близько 60 млрд доларів. З урахуванням поширеності, впливу на якість життя, частоти інвалідності та фінансових витрат, БА сьогодні займає 14-те місце у рейтингу найбільш актуальних захворювань у світі.

Що стосується нашої країни, то оцінити реальну поширеність БА і динаміку цього показника дуже важко, оскільки достовірних статистичних даних ми не маємо (масштабні епідеміологічні дослідження з вивчення поширеності захворювань легень в нашій країні не проводилися вже багато років). За даними офіційної статистики на 2015 рік, поширеність БА становить 489,8 випадка на 100 тис. дорослого населення (близько 0,5% населення), захворюваність — 23 випадки на 100 тис. Чи відображають ці показники реальну ситуацію? Безумовно, ні, адже вони щонайменше в 10 разів нижчі, ніж в середньому у світі. За нашими оцінками, реальний показник поширеності БА може досягати 7-8%. Саме такі дані були отримані під час проведення обмежених епідеміологічних досліджень (в ході підготовки дисертаційних робіт, маркетингових досліджень фармацевтичних компаній тощо). Отже, на сьогодні лише приблизно в одного з восьми українських пацієнтів з БА офіційно встановлено діагноз.

? Що є причиною такої невідповідності офіційної статистики реальній ситуації?

— Частково це можна пояснити недосконалістю медичної статистичної звітності в нашій країні, але все ж таки слід визнати, що ми маємо справу із катастрофічною гіподіагностикою БА в Україні.

Хочу нагадати, що за своєчасне виявлення захворювань, у тому числі й БА, основну відповідальність несуть лікарі первинної ланки охорони здоров'я — дільничні терапевти і педіатри, сімейні лікарі, лікарі швидкої допомоги. Саме до них у першу чергу звертаються за допомогою більшість хворих на БА. Та незважаючи на активну освітню роботу, що ми проводимо вже багато років, настороженість лікарів первинної ланки щодо цього захворювання та їх обізнаність з критеріями діагностики БА залишаються недостатніми. Зокрема, важливою проблемою є невміння диференціювати БА і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), підходи до лікування яких істотно відрізняються. У педіатричній практиці маємо дещо іншу проблему — боязнь діагнозу БА, причому не тільки серед батьків, але й серед лікарів. В результаті цього значна кількість випадків БА ховається під застарілими діагнозами обструктивного і астматичного бронхіту, передає тощо. Іншого виходу з цієї ситуації, як продовжувати освітні програми для лікарів усіх ланок, я не бачу.

У той же час варто згадати й деякі об'єктивні перешкоди на шляху до своєчасного встановлення діагнозу БА на етапі

первинної медичної допомоги, зокрема, відсутність спірографів у багатьох амбулаторних лікувально-профілактичних закладах нашої країни. А в деяких випадках діагностика БА виявляється непростою завданням навіть за наявності необхідної апаратури, особливо при певних фенотипах астми, що маскуються під інші захворювання чи поєднуються з ними (наприклад, астма-ХОЗЛ перехресний синдром).

Та якими б не були причини пізньої діагностики БА, слід завжди пам'ятати, що її наслідками є несвоєчасний початок терапії, більш швидке прогресування захворювання і розвиток його тяжких форм.

? Чи є проблеми у лікуванні БА в нашій країні?

— Хочу підкреслити, що, незважаючи на наявність певних недоліків, в цьому напрямку ми досягли дуже значних успіхів. Якщо 10 років тому більшість українських пацієнтів з БА використовували переважно препарати для лікування нападів астми (інгалаційні бронхолітики короткої дії, метилксантини), то сьогодні приблизно 70% хворих отримують базисну терапію у відповідності із сучасними рекомендаціями. При цьому слід зазначити, що усі основні препарати, необхідні для базисної терапії БА, зареєстровані й доступні в Україні.

Хоча, безумовно, потенціал для покращення ще є, адже третина пацієнтів досі не охоплені базисною терапією, а багато хворих що її отримують, нерегулярно приймають препарати. Лікарі повинні розуміти та, відповідно, пояснювати своїм пацієнтам, що БА є хронічним і, на жаль, невиліковним захворюванням і що метою базисної терапії є не повне одужання і не тимчасове зникнення симптомів, а контроль захворювання, тобто профілактика майбутніх загострень та уповільнення прогресування хвороби. Отже, припинення прийому препаратів базисної терапії після покращення стану хворого є неприпустимим. Також слід пам'ятати, що хоча препарати підтримуючої терапії забезпечують поліпшення стану вже в перші дні лікування, їх повний ефект розвивається через 3-4 міс, а при тяжкому перебігу захворювання навіть через півроку чи рік. Короткий прийом препаратів базисної терапії, що нерідко спостерігається на практиці, не може забезпечити достатню ефективність.

Однією з причин нерегулярної базисної терапії є фінансове питання. Із покращенням стану деякі пацієнти відмовляються від продовження базисної терапії з метою економії. Та варто пояснити таким хворим, що підтримувальна терапія забезпечує суттєве скорочення ризику загострень БА, витрати на лікування яких можуть значно перевищувати вартість адекватної базисної терапії. А якщо додати до цього непрямі витрати, пов'язані з обмеженнями життєдіяльності та працездатності при загостреннях, економічні переваги підтримувальної терапії стають очевидними для пацієнтів.

? Чи в усіх пацієнтів можна досягти контролю БА за умови адекватної та регулярної базисної терапії?

— Нагадаю, що основою підтримувальної терапії БА на сьогодні є інгалаційні кортикостероїди (ІКС) і β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД). Їх комбінація дозволяє досягти стійкого контролю у значної частини хворих на БА, але, на жаль, не у всіх. За даними епідеміологічних досліджень, в середньому половина хворих на бронхіальну астму не можуть досягти або тривалий час підтримувати контроль БА. Звісно, що у багатьох випадках причиною поганого контролю є низький комплаєнс, але іноді він зумовлений і недостатньою ефективністю стандартної терапії.

Вчені дуже довго намагалися зрозуміти, чому у одних пацієнтів з БА комбінація ІКС/БАТД є ефективною, а у інших не дуже. Врешті решт вони дійшли висновку, що астма є гетерогенною патологією зі значними відмінностями в патофізіології, а отже — і відповіді на лікування. Гетерогенність БА сьогодні підкреслюється в новому визначенні захворювання в керівництві GINA, а в клінічну практику дедалі активніше впроваджується поняття фенотипу БА, який слід враховувати при виборі схеми лікування.

В основі виділення окремих фенотипів БА лежать особливості клінічної картини (вік дебюту захворювання, тригери, тяжкість, супутня патологія) та тип запалення дихальних шляхів (еозинофільний, нейтрофільний або малограулоцитарний). Раніше ми виділяли окремі фенотипи щодо кожного з цих критеріїв, в результаті чого у одного пацієнта

могли констатувати наявність одразу кількох різних фенотипів. Урахувати всі ці критерії водночас дозволяє так званий кластерний аналіз. Завдяки йому було виділено 5 окремих кластерів БА у дорослих, і кожен пацієнт може бути віднесений лише до одного з них.

Як я вже зазначив, для визначення фенотипів/кластерів необхідно враховувати як клінічні, так і біологічні параметри. Для цього використовують так звані біомаркери БА. Серед біомаркерів, що застосовуються вже досить давно, слід відмітити вміст оксиду азоту в видихуваному повітрі, кількість клітин запалення (еозинофілів, нейтрофілів) в індукованому мокротинні, рівень еозинофілів і IgE в сироватці крові. З відносно нових біомаркерів еозинофільного запалення дуже цікавим є періостин — компонент позаклітинного матриксу, що виділяється фібробластами дихальних шляхів у відповідь на вплив IL-13 та IL-4.

Залежно від визначеного фенотипу/кластеру до традиційної базисної терапії (ІКС та БАТД) додають фенотип-специфічне лікування. Так, наприклад, при еозинофільній БА може бути використана анти-IgE-терапія (омалізумаб), а при астма-ХОЗЛ перехресному синдромі, нейтрофільній астмі, астмі з нічними нападами, у поєднанні з ожирінням чи синдромом обструктивного апное-гіпнопе сну ефективним буде включення у схему лікування тіотропію.

? Чи з'явилися останнім часом нові препарати для лікування БА в арсеналі лікарів?

— В минулому році арсенал препаратів для терапії БА поповнив антихолінергічний бронхолітик тривалої дії тіотропію бромід, який протягом багатьох років успішно використовується для лікування ХОЗЛ, та кілька препаратів таких відомих компаній як Новартис та Астразенка.

На заміну добре відомій лікарям фіксованій комбінації флутиказону пропіонату та сальметеролу прийшла комбінація флутиказону фуорату та вілантеролу, що приймається вже не двічі, а один раз на добу, й може покращити прихильність до лікування БА.

Що стосується пошуку та розробки іноваційних препаратів для лікування БА, то вони зосереджені переважно не на тих 90% пацієнтів, що добре відповідають на традиційну терапію, а на 10% хворих з тяжкою та резистентною до стандартної терапії БА. Хоча таких пацієнтів відносно небагато, але саме на них припадає понад 80% всіх витрат на астму.

Сьогодні у розробці та на етапі домаркетингових досліджень знаходяться десятки нових препаратів з різноманітними терапевтичними мішенями. Найближчими до клінічної практики з них є блокатори інтерлейкіну-5 — одного з ключових цитокінів у каскаді еозинофільного запалення при БА. В США та ЄС вже схвалені до використання два препарати з цієї групи — меполізумаб та реслізумаб. Сподіваємось, що невдовзі вони стануть доступними і для українських пацієнтів з тяжкою еозинофільною БА.

? В останні роки багато уваги приділяється стандартизації медичної допомоги. Яка ситуація з цим у галузі пульмонології загалом і щодо БА зокрема?

— Розробка та впровадження в клінічну практику стандартів діагностики та лікування є одним з пріоритетних завдань для вітчизняної пульмонологічної служби. Ми регулярно переглядаємо наші клінічні настанови та протоколи, враховуючи авторитетні міжнародні керівництва, зокрема GINA, якщо мова йде про БА. На сьогодні актуальним є Національний уніфікований клінічний протокол з діагностики та лікування БА, що затверджений наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013. Ми вже розробили та передали 10 місяців тому на розгляд до МОЗ нову редакцію протоколу з урахуванням останньої редакції керівництва GINA.

У той же час проблемою є ще достатньо низька прихильність лікарів до виконання клінічних протоколів. Нерідко можна почути аргумент, що лікування є мистецтвом, а не ремеслом. Це вірно, й тому протоколи надають достатню свободу лікарю у прийнятті рішень. Але хочу ще раз наголосити на тому, що вони є своєрідними законами в медицині, дотримуватись яких повинні всі лікарі.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Труднощі диференційної діагностики при бронхіальній астмі

Бронхіальна астма (БА) на сьогоднішній день є однією з найважливіших проблем сучасної медицини, вирішення якої потребує неабияких економічних витрат, обумовлених, в першу чергу, необхідністю проведення тривалого та дороговартісного лікування пацієнтів, надання їм екстреної та стаціонарної допомоги, розробки заходів з реабілітації інвалідів тощо. БА характеризується різноманітним клінічним й функціональним проявом, особливостями перебігу, часто асоціюється з іншими хворобами легень. Протягом останніх років спостерігається суттєвий прогрес у діагностиці та лікуванні дорослих, хворих на БА. Втім, відомо, що диференційна діагностика іноді викликає у практичного лікаря певні труднощі і призводить до помилок як у постановці клінічного діагнозу, так і у тактиці ведення пацієнта на етапах його динамічного спостереження.

Найчастіше доводиться стикатися з проблемою гіподіагностики БА: захворювання не виявляється взагалі або підміняється іншим діагнозом, і, як наслідок, пацієнти не отримують вчасно базисної терапії, хвороба прогресує, розвиваються тяжкі ускладнення. Проте й гіпердіагностика має місце: найчастіше помилково діагноз БА встановлюється хворим на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхоекстатичну хворобу, пацієнтам з гіпервентиляційним синдромом, вродженим дефіцитом α_1 -антитрипсину, карциноїдним синдромом, з пухлинами дихальної системи тощо.

Не варто забувати, що хворі на БА можуть мати ще й іншу соматичну патологію, а отже й скаржитись на дихальний дискомфорт, не пов'язаний з основним захворюванням.

Аби уникнути гіподіагностики БА, слід пам'ятати, що це хронічне захворювання дихальної системи, яке має запальну природу. У розвитку запальної відповіді беруть участь так звані клітини запалення й молекули запалення. Хронічне запалення супроводжується гіперреактивністю дихальних шляхів, що викликає повторні епізоди свистячих хрипів, задишки, відчуття стискання у грудях, кашель, особливо вночі та/або рано вранці. Ці епізоди найчастіше пов'язані з поширеною, але варіабельною бронхіальною обструкцією, яка інколи буває спонтанно зворотною, втім найчастіше минає під впливом лікарських засобів (бронходилататорів та протизапальних препаратів).

При діагностиці БА в першу чергу необхідно проводити детальний збір скарг та анамнезу хвороби пацієнта. Найчастіше мають місце скарги на епізодичні напади ядухи, задишки, появу свистячих хрипів, відчуття тяжкості у грудях, а також кашель. Необхідно уточнити, які саме фактори (тригери) призводять до появи таких клінічних симптомів. Досить характерним є хвилеподібна симптоматика, нерідко — сезонність загострень. При зборі анамнезу обов'язковим є виявлення atopії (як у самого хворого, так і у його найближчих родичів), супутнього алергічного риніту, atopічного дерматиту, професійних шкідливостей, уточнення кліматичної зони проживання пацієнта.

Слід пам'ятати, що у зв'язку з нападopodobним перебігом захворювання при фізикальному обстеженні хворого на БА лікар не завжди може виявити характерні симптоми. Найчастіше вони виявляються у період загострення патологічного процесу: з'являється експіраторна задишка, переривчаста мова, на вдиху роздуваються крила носа, включається допоміжна дихальна мускулатура, інколи виникає збудження пацієнта, ортопное, з'являється кашель, при аускультатії над легенями вислуховуються розсіяні свистячі хрипи.

На особливу увагу заслуговують люди похилого віку, які страждають на БА. Відомо, що при старінні знижуються усі функціональні резерви організму, у тому числі й резерви дихальної системи. А з віком відбуваються ще й зміни у кістково-м'язовому каркасі грудної клітки та знижується кашльовий рефлекс. Усе це призводить до порушення самоочищення дихальних шляхів. Крім

того, що надзвичайно важливо, у людей похилого віку знижується чутливість діафрагмальних рецепторів розтягнення, які реагують на зміни об'єму легень, а також хеморецепторів, що реагують на нестачу у крові кисню. Звідси й виникає «стертість» клінічної симптоматики при БА у осіб похилого віку, що характеризується відсутністю найбільш яскравої та характерної для БА ознаки — тяжких нападів ядухи.

У діагностиці БА обов'язковим є дослідження функції зовнішнього дихання (за допомогою спірометрії) із встановленням коливань бронхообструктивних показників, у тому числі протягом доби (пікфлоуметрія). Основними показниками для діагностики й диференційної діагностики є визначення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) і форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), а також форсованої (пікової) швидкості видиху (ПШВ). Важливим діагностичним критерієм є тест зворотності бронхіальної обструкції, який використовується для дослідження реактивності дихальної системи: приріст показників бронхіальної прохідності вважається достовірним при збільшенні ОФВ₁ на 12% або 200 мл після інгалювання 400 мг β_2 -агоніста короткої дії (сальбутамолу).

Допоміжні методи діагностики БА, на жаль, є доступними лише у спеціалізованих відділеннях: ними є такі маркери, як рівень оксиду азоту (NO) або оксиду вуглецю (CO) у повітрі, що видихається. Оцінити характер запалення у дихальних шляхах також можна за допомогою дослідження мокротиння на наявність еозинофілів та метаболітичних клітин.

Для визначення atopічного фенотипу БА важливою є оцінка алергологічного статусу пацієнта шляхом проведення шкірних скарифікаційних проб або визначення рівня специфічного IgE крові.

При проведенні диференційної діагностики найбільшу складність представляють хворі на ХОЗЛ. Для них характерна практично постійна симптоматика. Мокротиння виділяється у невеликій кількості (не більше 50-60 мл/добу), найчастіше вранці, має слизовий або слизово-гнійний характер. Наявність хронічного кашлю з продукцією мокротиння зазвичай протягом багатьох років передують розвитку обмеження повітряного потоку, хоча слід пам'ятати, що не у всіх пацієнтів продуктивний кашель є ознакою саме ХОЗЛ.

Діагноз ХОЗЛ повинен бути запідозрений у всіх пацієнтів з кашлем, наявністю мокротиння, а також задишки й факторів ризику в анамнезі. Діагноз підтверджується за допомогою спірометричних тестів. Функція зовнішнього дихання характеризується обструктивним типом вентиляційних порушень, проявляється прогресуючим зниженням максимальної швидкості видиху через наростаючий опір у дихальних шляхах, а також поступовим погіршенням газообміну легень, що вказує на незворотний характер обструкції дихальних шляхів. Величина постбронходилатаційного ОФВ₁, що менша за 80% належної величини, при співвідношенні ОФВ₁/ФЖЕЛ, що менше за 0,7, підтверджує наявність частково незворотних обструктивних змін. Важливим елементом диференційної діагностики при

ХОЗЛ вважається зниження рівня ОФВ₁ на 50 мл і більше протягом року, що не характерно для БА. А для БА характерними є прорости повітряних об'ємів, що демонструють позитивний бронхолітичний тест, тоді як при ХОЗЛ це спостерігається нечасто.

Не дивлячись на те, що БА і ХОЗЛ — два самостійних, найбільше поширених серед населення хронічних захворювань респіраторної системи, які мають певні відмінності як у механізмах розвитку, так і у клініко-функціональних проявах, їм притаманні деякі загальні риси. Крім того, можливе поєднання цих двох хвороб у однієї і тієї ж особи. Все це значною мірою ускладнює практичну роботу не лише лікаря поліклінічної ланки, де зазвичай відбувається довготривале спостереження за станом хворого, а також проводяться діагностичні й лікувальні процедури, а й висококваліфікованого фахівця.

При **трахеобронхіальній дискінезії** головним симптомом є кашель. Він має певні особливості: резистентний до терапії, носить нападopodobний характер, «лаючий» або «трубний», дзвінкий, інколи бітональний, практично без виділення мокротиння; крім того, він провокується зміною пози (різкими нахилами або поворотами голови), положенням на животі, форсованим диханням як на вдиху, так і на видиху, сміхом, напруженням, ковтанням грубої їжі, рідини (особливо холодної). Часто на висоті кашльового пароксизму у пацієнта з'являється запаморочення, задуха з утрудненим вдихом (частіше) або видихом (рідше), нетримання сечі. При тяжкому перебігу хвороби може розвинутихся так званий кашле-непритомний синдром.

Гіпервентиляційний синдром (дихальний невроз) проявляється розвитком цілої низки вегетативних ознак, серед яких — панічні атаки, запаморочення та відчуття непритомності, що наближається, болісне відчуття серцебиття й страх смерті, утруднене дихання і страх ядухи. Стан характеризується відчуттям нестачі повітря, неможливістю зробити глибокий вдих («порожній вдих»). Цей синдром завжди має яскраві емоційні характеристики. Задишка завжди сприймається пацієнтом як надзвичайно тяжка, може не відповідати об'єктивним даним і показникам функції зовнішнього дихання. Такі псевдоастматичні напади можливі у хворих як з неврозами, так і з психічними захворюваннями. На відміну від БА у хворих відсутні фізикальні зміни у легенях, немає функціональних ознак бронхіальної обструкції, а застосування бронхолітичних препаратів не призводить до полегшення клінічної симптоматики. Дихальні неврози іноді розвиваються після перенесених раніше захворювань органів дихання.

Діагностичне значення надається тому факту, що гіпервентиляційний синдром може бути частково або повністю відтворений при довільному тесті на гіпервентиляцію. Основним критерієм постановки діагнозу є встановлення самого факту гіпервентиляції, що може бути підтверджено при дослідженні функції зовнішнього дихання. Друга класична ознака гіпервентиляційного синдрому — зниження концентрації вуглекислоти у крові, тобто феномен гіпокапнії.



Т.О. Перцева



Л.І. Конопкіна

Дефіцит α_1 -антитрипсину. α_1 -Антитрипсин — це низькомолекулярний протеазний інгібітор, який пригнічує активність багатьох протеолітичних ферментів: трипсину, хомотрипсину, плазміну, тромбіну, еластази, гіалуронідази, протеаз лейкоцитів, макрофагів, мікроорганізмів тощо. Дефіцит α_1 -антитрипсину призводить до посиленого накопичення протеолітичних ензимів з наступним ушкодженням тканин. Щодо патогенезу ураження легеневої тканини найбільш визнаною є теорія порушення протеазно-антипротеазної рівноваги. В експериментах було доведено, що α_1 -антитрипсин захищає легенева тканину від протеаз, які вивільняються лейкоцитами, і таким чином зберігає структурну цілісність еластину. Можна думати, що до формування емфіземи легень призводить і хронічне запалення (внаслідок інфекції або забруднення повітря), оскільки при цьому захворюванні легенева тканина нічим не захищена від протеаз лейкоцитів, які потрапляють до запального осередку. Заміщуючись сполучною тканиною, паренхіма легень з часом втрачає свою еластичність, і найчастіше формується панацінарна емфізема (оскільки розширюється увесь ацинус). Захворювання дебютує у молодому віці (але зазвичай не маніфестує до третього десятиліття життя) й характеризується прогресуючою емфіземою, хоча можуть спостерігатись і рецидивуючий обструктивний синдром, і рецидивуючий бронхіт, і повторні пневмонії.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) може як імітувати симптоми БА (особливо нічні), так і зустрічатись у хворих на БА. ГЕРХ може відігравати роль у формуванні клінічної картини БА як за рахунок прямої аспірації шлункового вмісту, так і за механізмом рефлекторних зв'язків. Приєднання гастроєзофагеального рефлюксу зазвичай погіршує перебіг БА.

Серед хвороб, що нагадують клінічну картину БА, описані **ураження трахеї, гортані і бронхів**, зокрема папілома гортані, бронхів, аденома бронхів. Різні **вади розвитку бронхів та судин**, при яких здавлюються дихальні шляхи, можуть викликати бронхіальну обструкцію, що помилково сприймається за клінічну ознаку БА. Симулювати картину БА може і **туберкульоз** легень та бронхів (туморозний бронхоаденіт, туберкульоз бронха), а також **чужорідне тіло бронха**. Для виключення вищезазначених патологій необхідно дуже детально зібрати анамнез захворювання та провести обстеження пацієнта із застосуванням сучасних діагностичних методів.

Таким чином, **діагностичний і диференційно-діагностичний процеси при постановці діагнозу БА потребують від лікаря глибини знань, вмінь застосовувати свої знання на практиці, неабиякого лікарського досвіду, а також широти професійного світогляду.**

**В.І. Попович**

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

Локальні протоколи: інструкція з використання

У травні на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України було оприлюднено проект Концепції реформи фінансування системи охорони здоров'я України. Згідно з документом одним із заходів, упровадження яких необхідне для реалізації початкового етапу реформування, є «затвердження уніфікованих клінічних протоколів для переліку найбільш поширених медичних станів і забезпечення обов'язковості їх використання».

У цьому напрямі понад рік активно працюють представники МОЗ України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України» та професійної спільноти (насамперед головні позаштатні спеціалісти МОЗ). Особливості створення та адаптації медико-технологічних документів, здобутки та прогалини у цьому сегменті було розглянуто в минулому номері «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія» (№ 2 (34), квітень 2016 р.).

Якісно нова система стандартизації, що наразі впроваджується в Україні, має такі характеристики:

- використовують документи трьох нових типів: клінічні настанови, медичні стандарти та клінічні протоколи;

- клінічні протоколи медичної допомоги та медичні стандарти базуються на принципах доказової медицини (в основу покладено факти щодо доведеної ефективності медикаментозних засобів та методик лікування);

- медико-технологічні документи розробляють не за медичною спеціальністю, а за темою;

- у процесі створення стандартів беруть участь мультидисциплінарні групи (представники всіх дотичних спеціальностей);

- чітко визначено строк перегляду розроблених документів, передбачено етап публічного обговорення (упродовж 1 міс вони представлені на сайті МОЗ України).

Упровадження затверджених медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги здійснюється шляхом розробки у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) локальних протоколів. «Їх чітке виконання лікарями – це професійна вимога № 1», – наголошує головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Оториноларингологія», завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович.

Василь Івановичу, за якими принципами створюються та змінюються локальні протоколи? Яку інформацію вони містять?

– Локальний протокол розробляє група фахівців, яка призначається наказом керівника ЗОЗ, упродовж 3 міс з моменту появи

уніфікованого клінічного протоколу (стандарту) медичної допомоги в Реєстрі медико-технологічних документів. Він описує медичну допомогу відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу (стандарту), адаптовану до можливостей ЗОЗ. По суті, це внутрішні інструкції для медичного персоналу.

Локальний протокол містить докладну інформацію про виконання обов'язкових заходів із зазначенням відділення, посади лікаря або середнього медичного персоналу, який несе відповідальність за захід або виконує втручання, контактної інформації для термінового зв'язку (наприклад, ПІБ людини, яка проводить загальний аналіз крові, та її мобільний телефон), клінічних індикаторів якості медичної допомоги.

Додатково до локального протоколу розробляють клінічний маршрут пацієнта, який містить алгоритм руху пацієнта по підрозділах ЗОЗ, пунктах контактів з лікарями та іншим медичним персоналом у процесі надання медичної допомоги, а також за потреби представляється взаємодія між ЗОЗ під час надання медичної допомоги з метою виконання вимог стандарту. Клінічний маршрут пацієнта розробляють у довільній формі, він є специфічним для кожного конкретного ЗОЗ.

Згідно з чинним законодавством локальний протокол медичної допомоги затверджує головний лікар закладу та погоджує керівник структурного підрозділу з питань охорони здоров'я місцевої державної адміністрації, які за потреби забезпечують взаємодію ЗОЗ для надання медичної допомоги в обсязі та строки, визначені в стандарті.

Поточний контроль за повнотою та адекватністю відображення стандарту медичної допомоги в локальних протоколах здійснюють МОЗ АР Крим, управління (головні управління) охорони здоров'я обласних, міст Києва та Севастополя державних адміністрацій.

Чи допускаються розбіжності змісту уніфікованого клінічного та локального протоколів?

– Зміни у внутрішній структурі основних частин локального протоколу здійснюються, якщо метод лікування відрізняється від методу, який описаний у стандарті, клінічні, клініко-економічні та інші аргументи щодо обґрунтування відмінностей наводяться в письмовому вигляді.

Яким чином (і чи можливо взагалі) отримати об'єктивну оцінку ефективності виконання практичними спеціалістами локальних протоколів?

– Локальний протокол медичної допомоги підлягає моніторингу щодо виконання, результативності, впливу на стан здоров'я пацієнтів, у тому числі з використанням інформаційних технологій.

Чому кожен ЗОЗ повинен мати власні локальні протоколи? Наскільки важливою є їх розробка та виконання з позиції учасників лікувального процесу – пацієнта, фахівця та організатора охорони здоров'я?

– Під час розробки локального протоколу враховують ресурсні можливості ЗОЗ. Я спробую пояснити, про що саме йдеться, та окреслити найважливіші нюанси на конкретному прикладі – діагностиці та лікуванні гострого риносинуситу.

Нюанс № 1. Згідно з положеннями уніфікованого клінічного протоколу у разі неефективності призначеного лікування рекомендується виконання комп'ютерної томографії (КТ). Якщо у медичному закладі немає можливості провести це обстеження, лікарі здебільшого повідомляють хворого: «Вам потрібно зробити КТ». І це стає проблемою пацієнта, який вирішуватиме (або не вирішуватиме) її на власний розсуд.

Поширеним є й інший варіант: відповідальний лікар, що прагне здійснити діагностику правильно і в повному обсязі, але працює в закладі, де немає КТ, дістає додатковий клопіт, як-от знайти заклад, де наявний апарат, зателефонувати туди, домовитися про візит пацієнта, а потім ще й проконтролювати, чи виконав останній призначення.

Нюанс № 2. У закладах, де немає відповідного діагностичного обладнання, існує велика спокуса підміни: як правило, замість КТ пропонують рентгенографію (а цей метод у разі гострого риносинуситу є неінформативним, що доведено згідно з вимогами доказової медицини). Фактично, ми неякісно обстежимо й лікуватимемо пацієнта, не кажучи вже про незахищеність лікаря у випадках, коли виникають неоднозначні ситуації, судові розслідування. Прикриваючи бездіяльність адміністрації, медики ризикують власною репутацією, здоров'ям пацієнта. Оскільки ми наполегливо й цілеспрямовано рухаємося



до Європи, де всі моменти чітко врегульовано, цю хибну тактику слід змінювати. І чим швидше, тим краще.

Якими в ідеалі мають бути дії головного лікаря ЗОЗ у разі відсутності можливості придбати відповідне обладнання (комп'ютерний томограф, електрокардіограф, апарат для рентгенографії тощо)? Укласти угоду з іншими закладами, що мають необхідне устаткування. Організація медичної допомоги не має бути проблемою ні практичного спеціаліста, ні, тим більше, пацієнта. Відповідальність за це несе головний лікар/керівник ЗОЗ.

Лікар повинен виконувати свої прямі обов'язки, а не думати про економічні чи організаційні нюанси – це аксіома!

Ще один важливий аспект – необхідність дотримання певної логіки дій. Усі лікарі мають бути обізнані щодо обсягу надання медичної допомоги на кожному з рівнів. Наша біда в тому, що ми розглядаємо первинну, вторинну, третинну медичну допомогу окремо, ізольовано. І така фрагментація заважає адекватному розумінню ситуації, баченню всього ланцюга дій – від початку до кінця.

Згідно з даними статистики оториноларинголог ставить діагноз гострого риносинуситу приблизно 20% пацієнтів, гострої респіраторної вірусної інфекції – ще 4%. Фактично це хворі, які можуть (але не зобов'язані!) під час первинного звернення консультуватися в сімейного лікаря. Існує свобода вибору: пацієнт із гострим риносинуситом може звернутися у найближчу поліклініку до лікаря первинної ланки, записатися на прийом до вузького спеціаліста (наприклад, оториноларинголога стаціонара обласної лікарні) чи проконсультуватися у відомого професора. При цьому обсяг діагностики та призначень має відповідати вказівкам протоколу (бути рівноцінним).

Разом із тим сімейний лікар повинен розуміти, яким буде подальший шлях пацієнта, орієнтуватися щодо завдань лікування (згідно із статистичними даними на первинному рівні залишаються лише 48% оториноларингологічних пацієнтів, 52% переходять на II та III рівень).

До лікарів звертаються соціально незахищені пацієнти, хворі, що мають страховку, забезпечені особи. Кожен із них прямуватиме до одужання різними шляхами, але, врешті-решт, усі мають



Рис. «Життєвий цикл» медико-технологічних документів (згідно з додатком 1 до Методики розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини)

Продовження на стор. 14.

Локальні протоколи: інструкція з використання

Продовження. Початок на стор. 13.

отримати однаковий за своєю ефективністю обсяг допомоги. Ще раз наголошу, що відповідальність за це несе організатор охорони здоров'я.

Здавалося б, усе зрозуміло: розробка та виконання локальних протоколів — простий шлях до надання якісної медичної допомоги. Чому ж досі у медичному колі відсутня єдність поглядів?

— Те, про що ми зараз говоримо, — наш шлях у цивілізований світ. З невідомих мені причин більшість українських лікарів вважають, що в Європу мають іти політики, державні службовці, інші публічні фігури. Але чому ми забуваємо про світові підходи та принципи в діагностиці й наданні медичної допомоги, власну відповідальність?

Легко спрогнозувати можливі заперечення. Зрозуміло, що держава не зможе взяти на себе весь обсяг витрат; так, коштів катастрофічно не вистачає, а реформи навряд чи будуть швидкими... Не потрібно плекати ілюзій.

Та все ж медичній спільноті варто говорити про логіку дій, а не про їх фінансування. І тут маємо ще один важливий аспект нашої діяльності — етичний. Відкинувши всі юридичні аспекти, ми повинні розуміти, що рекомендації протоколів — це приклади найкращої світової практики, а недотримання їх вимог насамперед є порушенням етичних принципів нашої роботи. Ми маємо використовувати препарати, які довели свою ефективність і рекомендовані доказовою медициною. Під час розробки та застосування локальних клінічних протоколів необхідно перевірити реєстрацію в Україні та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. До речі, в протоколах лікарські засоби вказують не за торговими найменуваннями, а за міжнародними непатентованими назвами. Припустимо, якщо йдеться про бактеріальний процес і необхідність використання антибіотика, то принципово важливо, щоб практикуючий лікар призначив засіб першої лінії згідно з положеннями документа, а не конкретний препарат конкретного виробника.

Подолання «совка» у свідомості та власна відповідальність за якісне виконання локальних протоколів — найкоротший шлях української медицини в Європу.

Хочу зазначити, що у розрізі тематики стандартизації медичної допомоги у клініцистів виникають численні запитання: чим відрізняються уніфіковані клінічні та локальні протоколи? хто несе відповідальність за їх створення? за допомогою яких інструментів можна оцінити якість їх виконання? чи може ЗОЗ працювати без локальних протоколів? Тому до обговорення цих принципово важливих моментів я запросив авторитетних профільних експертів.

Участь у бесіді взяли директор департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (м. Київ), кандидат медичних наук Олена Михайлівна Ліщишина; заступник директора департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (м. Київ), начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій, кандидат технічних наук Євгеній Леонідович Горох та заслужений лікар України, директор медичного департаменту МОЗ України, кандидат медичних наук Василь Віталійович Кравченко.

О.М. Ліщишина: «Локальний протокол — це «документ сьогодення», за яким працюють і надають допомогу в конкретний відрізок часу».

Хто розробляє локальні протоколи та які відмінності між ними та уніфікованими клінічними протоколами?



— Локальні протоколи повинні мати всі ЗОЗ та фізичні особи, які отримали ліцензію на здійснення господарської діяльності з медичної практики (структурні підрозділи, здатні забезпечити його виконання). У цьому документі прописано, як заклад або фізична особа — підприємець організаційно забезпечуватиме виконання вимог галузевого стандарту, зокрема уніфікованого клінічного протоколу.

Якщо лікарня, максимально використовуючи свої можливості, не здатна виконати його положення в повному обсязі, то локальний протокол має виходити за її межі і поширюватися на 2, 3 і більше закладів (на кількість, потрібну для того, щоб пацієнт отримав допомогу, регламентовану уніфікованим клінічним протоколом). Крім того, слід розробити клінічний маршрут пацієнта із зазначенням усіх пунктів надання медичної допомоги. Припустимо, у лікарні N. функціонують лабораторія та рентгенологічний кабінет, однак відсутні умови для проведення ультразвукової діагностики (УЗД). Тоді аналіз крові та рентгенографію хворому виконають у лікарні N., а для УЗД його скерують у заклад K. Це має бути чітко відображено у локальному протоколі та клінічному маршруті пацієнта.

Хочу зазначити, що уніфіковані клінічні протоколи пишуться, так би мовити, «узагальнено», «в середньому», тоді як локальні — персоналізовані з точки зору виконавця (до кожного положення уніфікованого клінічного протоколу додається уточнення, де вказано ПІБ, номер телефону для екстреного зв'язку та кабінету виконавця). Якщо в документі не зазначено особу, до обов'язків якої входить той чи інший захід, то це не локальний протокол, а формальна відписка.

Розробкою локальних протоколів займаються працівники ЗОЗ, на які він буде поширюватися, документ затверджує головний лікар закладу (керівники закладів, якщо це спільний локальний протокол) і погоджує департамент із питань охорони здоров'я державної адміністрації, який, по суті, виконує функції МОЗ на цій території.

У разі якщо необхідні ресурси відсутні і, відповідно, заклад не здатний забезпечити вимоги галузевих стандартів медичної допомоги, слід надіслати обґрунтоване звернення в департамент із питань охорони здоров'я державної адміністрації, який, у свою чергу, повинен вжити заходів щодо покращення матеріально-технічного стану установи.

На досвід яких держав орієнтується Україна в сегменті запровадження локальних протоколів? Чи є досягнення у цій сфері у країн пострадянського простору?

— Клінічна концепція clinical pathways (critical pathways та ін.) з'явилась у США в 1985 р. Нині жоден медичний заклад Великої Британії, США, ЄС не працює без clinical pathways (клінічні маршрути, що є аналогами локальних протоколів). Серед країн колишнього СРСР певні здобутки мають Молдова, країни Балтії, держави Центральноазійського регіону.

Як часто слід оновлювати уніфіковані клінічні та локальні протоколи?

— Уніфіковані клінічні протоколи потребують перегляду як мінімум кожні 3 роки (або частіше, якщо відбулися суттєві зміни доказової бази), локальні протоколи — за потреби, але не рідше, ніж уніфіковані клінічні протоколи. Принциповий нюанс: якщо відбулися зміни матеріально-технічного, кадрового забезпечення (приміром,

зламався електрокардіограф; придбали апарат для УЗД; лікар, яка проводила КТ, пішла у декретну відпустку, і її обов'язки виконує інша особа), це має оперативно відображатися в локальному протоколі. Локальний протокол — це «документ сьогодення», за яким працюють і надають допомогу в конкретний відрізок часу.

Хто, як і за допомогою яких інструментів може контролювати виконання локальних протоколів?

— Локальні протоколи мають бути розроблені та використовуватися у ЗОЗ усіх форм власності. Часто вони мають іншу назву — «стандартні операційні процедури», «внутрішній розпорядок» тощо. На сьогодні документальне забезпечення приватних медичних установ є значно кращим, оскільки вони прискпливо ставляться до якості послуг, що надають, сфокусовані на розвитку й удосконаленні. Мотивація — ось чого не вистачає закладам державної та комунальної форм власності.

Найбільш прості й очевидні інструменти контролю — індикатори якості, затверджені у складі уніфікованого клінічного протоколу. Ще один шлях перевірити наявність і проаналізувати дієвість локальних протоколів — клінічний аудит, експертиза якості медичної допомоги, перевірки у рамках акредитації закладу. Відповідальність за наявність документації несуть керівник ЗОЗ, департамент із питань охорони здоров'я державної адміністрації.

Оскільки локальні протоколи затверджуються наказом головного лікаря, саме він визначає ступінь відповідальності за їх ігнорування: або погоджується з подібною ситуацією, або застосовує інструменти адміністративного впливу. Хоча галузеві стандарти є обов'язковими до виконання, відповідальність за їх недотримання на державному рівні чітко не визначено. Передбачається, що це має регулюватися високим рівнем особистої та професійної культури лікаря.

Важливе значення має інформування у спеціалізованій пресі про Реєстр медико-технологічних документів, який перебуває у вільному доступі, про появу нових і скасування попередніх наказів. Стандартна тактика при розробці нової теми — припинення дії фрагмента старого наказу. Іноді накази просто відміняються (наприклад, у 2014 р. припинили свою дію понад 20 документів, а спеціалісти помітили це і почали реагувати лише через рік!). Для лікарів стандарти надання медичної допомоги — це законодавство за сферою діяльності, тож сприймати їх слід з належною відповідальністю.

Хотілося б, щоб під час акредитації, ліцензування закладу оцінка наявності локальних протоколів здійснювалася не формально, а також аналізувався їх зміст. Упровадження уніфікованих клінічних протоколів і забезпечення створення призначених для виконання їх положень локальних протоколів — зона відповідальності департаментів із питань охорони здоров'я державних адміністрацій. Вони мають планувати бюджети з урахуванням необхідності ресурсного забезпечення ЗОЗ, достатнього для виконання вимог уніфікованого клінічного протоколу та спрямованого на підвищення якості медичної допомоги.

Не повинні залишатися осторонь і пацієнти. Доки вони не почнуть цікавитися власним здоров'ям та положеннями клінічних настанов і галузевих стандартів, доти отримуватимуть

«під соусом» лікування інші втручання, а не ті, що довели свою ефективність.

Аби ситуація зрушила з мертвої точки, мотивація практичної ланки та контроль мають здійснюватися і «зверху» (з боку держави, яка фінансує медичну галузь), і «знизу» (від пацієнта, який прагне отримати якісну допомогу).

Головна проблема української медицини — відсутність у частини фахівців мотивації працювати якісно, згідно зі стандартами та світовими підходами. Створено гарну нормативну базу, що повністю гармонізована з рекомендаціями ЄС. Залишилося забезпечити, аби запрацював зворотний зв'язок. У принципі формально локальні протоколи наявні в усіх ЗОЗ. Завдання полягає в тому, щоб локальний протокол:

- відповідав сучасним вимогам, зазначеним в уніфікованому клінічному протоколі;
- виконувався.

Погодьтеся: можна створити документ, правильно його оформити і... покласти в нижню шухляду столу й пред'являти лише під час перевірок.

Разом із тим ми бачимо свою місію не у збільшенні кількості локальних протоколів, а в заохоченні медичної спільноти працювати з клінічними настановами, протоколами, популяризації культури застосування гайдлайнів. На мою думку, у лікарській практиці доцільно керуватися відомим висловом героїні творів Льюїса Керрола: «Потрібно швидко бігти вперед, аби лише залишатися на місці, а щоб кудись потрапити, слід бігти удвічі швидше».

В.В. Кравченко: «Локальні протоколи — це свого роду Біблія, Конституція, що регламентує закони лікування хворих в окремо взятому закладі».

Що являють собою локальні протоколи? У чому їх відмінність від уніфікованих клінічних протоколів?



— Уніфіковані клінічні протоколи — це ідеальне бачення діагностики й лікування конкретної хвороби. Та, на жаль, рівень матеріально-технічного оснащення різних медичних закладів суттєво відрізняється. Типова ситуація: якщо алгоритм обстеження

пацієнта згідно з уніфікованим клінічним протоколом передбачає виконання рентгенографії, а в лікувальній установі апарат відсутній, то, відповідно, виникає потреба в коригуванні підходів.

Під час розробки локальних протоколів лікарні беруть за основу уніфікований клінічний протокол, затверджений МОЗ, проте видозмінюють його з урахуванням місцевої специфіки, існуючих тонкощів. Локальні протоколи — це, по суті, чітко окреслений маршрут пацієнта з уточненням усіх нюансів та деталей; у них вказано, на яких рівнях має надаватися допомога (обмежуватися первинним рівнем чи передбачати консультацію вузького фахівця тощо). На відміну від уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого міністром, локальні документи розробляють у кожному медичному закладі, їх схвалює його головний лікар, який усвідомлює реальні можливості закладу і здатний проаналізувати достовірність їх викладення в документі. Локальні протоколи — це свого роду Біблія, Конституція, що регламентує закони лікування хворих в окремо взятому закладі.

Довідка «ЗУ»

Локальний протокол має містити такі дані про виконавця:

- ЗОЗ/структурний підрозділ закладу;
- посада, прізвище, ім'я та по батькові;
- телефон для екстреного зв'язку.

Серед вимог — відповідність положенням наказу МОЗ України № 751 від 28.09.2012; лаконічна форма (перевагу слід віддавати графікам, схемам, таблицям); наявність вимог та рекомендацій, що мають обов'язковий характер.

Обладнання, що перераховується в локальному протоколі, має бути включеним до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення, лікарські засоби слід вказувати виключно за міжнародними непатентованими назвами, використовувати ті, що наявні у Державному реєстрі лікарських засобів та рекомендовані чинним випуском Державного формуляра лікарських засобів.

Слід чітко окреслити клінічні ситуації та умови, за яких призначаються препарати, не включені до Державного формуляра лікарських засобів.

Я маю 15-річний досвід роботи на посаді головного лікаря, часто присутній під час акредитації медичних закладів (до речі, наявність локальних протоколів — одна з обов'язкових акредитаційних вимог), тому з упевненістю можу стверджувати, що у переважній більшості установ системи охорони здоров'я локальні протоколи є. Інша річ, що подеколи вони охоплюють не увесь спектр патологій.

Як Ви влучно зазначили, у нашій країні можливо все. Чи існують в арсеналі МОЗ, головного лікаря установи інструменти для дієвого та об'єктивного контролю ефективності виконання уніфікованих клінічних і локальних протоколів? Припустимо, виявлено, що практикуючий лікар не дотримується алгоритмів, визначених у локальному протоколі. Які можливі наслідки це тягне за собою?

— Справді, певні прогалини у цьому питанні є. Особисто я вважаю, що найсуворішим «ревізором» мають бути совість та свідомість фахівця. Формально функції контролю здійснюють керівник відділення, керівник закладу, відповідальна особа з регіонального департаменту охорони здоров'я, представники МОЗ. Відповідно до постанови Кабінету Міністрів на проведення контролюючих перевірок накладено мораторій, тому єдиною нагодою для МОЗ, аби оцінити рівень забезпеченості закладу локальними протоколами, є процес його акредитації.

Ми живемо в цивілізованій правовій державі. Якщо головний лікар виявив відсутність локальних протоколів, безумовно, він має поставити завдання щодо їх розроблення, чітко визначити терміни для його виконання, а після завершення — перевірити результат. У ситуації, коли зафіксовано неналежне дотримання лікарем положень узгоджувальних документів, затверджених у закладі, керівник може відреагувати адміністративним стягненням, доганою, звільненням (за умови систематичного невиконання вимог). Проте я глибоко переконаний, що медична спільнота — це еліта суспільства, освічені люди, професіонали, які щодня контактують із пацієнтами й усвідомлюють власну відповідальність і важливість напрацьованих стандартів. Ми перебуваємо не у лісі, не в пустелі, а в суспільстві, тож повинні виконувати його закони.

Досить типовою рисою вітчизняної медицини є наявність величезної прірви між фундаментальними законодавчими ініціативами «згори» та розумінням їх суті адміністраторами системи охорони здоров'я, спеціалістами «на місцях». Як, з огляду на традиційно катастрофічний брак часу, можна мотивувати медиків до створення і виконання локальних протоколів?

— Слід розуміти, що створення локальних протоколів — не просто гостра проблема й виклик часу. Наявність цих документів в арсеналі медичного закладу й уміння ними оперувати — неписані істини. Як водій не має морального та юридичного права сідати за кермо без посвідчення або турист — перетинати кордон низки країн без паспорта й відповідної візи, так і лікар не може здійснювати прийом пацієнта в медичному закладі, не забезпеченому еталонами лікування. Цими еталонами є саме локальні протоколи, затверджені головним лікарем установи (до речі, ці положення поширюються не лише на заклади комунальної власності, а й на приватні клініки, центри нетрадиційної медицини, масажні кабінети, установи, де надають послуги акупунктури тощо).

Важелі, за допомогою яких можна стимулювати працівників до виконання положень документа, — контроль з боку адміністрації закладу, профільного департаменту. Однак іще раз наголошую на тому, що найбільш дієвим аргументом працювати якісно є особиста відповідальність кожного практичного лікаря.

Є.А. Горох: «Доки медичну документацію будуть заповнювати «від руки», «по діагоналі», зберігати на паперових носіях, доти оцінити якість виконання протоколів буде практично неможливо».

За якими критеріями можна визначити якість протоколу та ефективність його виконання?



— Як і у разі оцінки фільму, книги, іншого багатопланового твору, це завжди сума точок зору. Основними вимогами до якості протоколу є його відповідність сучасним науковим даним та можливість використання в реальній практиці. Можна створити сучасний, змістовний документ, але якщо він із тих чи інших причин не виконуватиметься, то, звісно, буде неефективним. Критерій «подобається — не подобається» для медико-технологічних стандартів не підходить, слід орієнтуватися не на суб'єктивні враження лікарів та пацієнтів, а на те, наскільки дієві ці протоколи. Що мають на увазі? Насамперед покращення результатів лікування після впровадження протоколів порівняно з попередніми даними, зокрема збільшення тривалості життя, зростання його якості тощо.

Кожен протокол містить набір індикаторів — це окремі параметри, які можна виміряти/визначити/оцінити (% пацієнтів, котрим проведено певні діагностичні або лікувальні процедури; рівень безрецидивного виживання протягом року тощо). Теоретично до будь-якого положення протоколу можна обрати індикатор, що оцінюватиме якість його виконання. Та з практичної точки зору перелік показників, придатних для моніторингу, обмежений, адже вся вихідна інформація має бути доступною. Також необхідно визначити, хто і як її отримає та обробляє.

Ефективність виконання протоколів можна моніторувати прямим методом (аналізуючи кожну з позицій), що, однак, потребує залучення кваліфікованих експертів, величезної кількості часу та ресурсів. Я вважаю, що майбутнє — за електронним моніторингом, створенням автоматичних систем, які узагальнюватимуть наявні дані. Цим шляхом прямують усі розвинені країни. Ще в 1997 р. у рекомендаціях Комітету міністрів Ради Європи урядам країн-членів ЄС зафіксовано, що управління якістю та моніторингу в охороні здоров'я має здійснюватися на основі впровадження автоматизованих систем реєстрації та обробки медичних даних.

Чи готові вітчизняні ЗОЗ до впровадження інформаційних технологій реєстрації та подальшої обробки медичної інформації?

— Мабуть, не варто говорити, що це питання є вкрай болючим з огляду на реальний рівень матеріально-технічного оснащення українських лікарень. Навіть

наявність комп'ютерів у ЗОЗ не передбачено, не кажучи вже про новітні електронні програми, подібними до яких користуються, наприклад, банківські працівники, бухгалтери. Персоналу, який має їх обслуговувати, також не передбачено в штатних нормативах ЗОЗ. Організатори охорони здоров'я скаржаться: «Бракує коштів, аби придбати перев'язувальні матеріали, за що ж упроваджувати системи автоматизації?».

Етапність дій має відповідати такому алгоритму: реєстрація інформації → її обробка → узагальнення даних і створення таблиць або інших форм звітності → аналіз → висновки. Доки медична документація існуватиме виключно у паперовій формі, її заповнюватимуть «від руки», «по діагоналі», доти оцінити якість виконання протоколів буде практично неможливо. Через відсутність фундаменту — інформаційного базису — не працюватиме уся вертикаль. Щоб перевірити якість надання медичної допомоги згідно з локальними протоколами, використовуючи дані первинної документації, слід витратити приблизно втричі більше часу, аніж на саму допомогу. За наявності електронних джерел даних процес суттєво спростується.

Водночас у системах охорони здоров'я провідних країн світу управління якістю базується (і доволі давно) на належному інформаційному забезпеченні. За кордоном кошти на імплементацію електронних систем закладено у бюджет ЗОЗ. Автоматизація процесів дозволяє скорочувати витрати з фонду заробітної плати (за рахунок економії часу лікаря та медичної сестри на заповнення документації).

У веденні бухгалтерії широко використовують програму 1С. Які електронні інструменти розроблено для медичних фахівців?

— В Україні існує кілька медичних інформаційних систем різного рівня складності та спрямування, але вони впроваджені лише в поодиноких ЗОЗ і ще не набули такого рівня поширення, як вищезгадана 1С у бухгалтерській сфері. В розвинених країнах існує безліч локальних або корпоративних інформаційних систем, для яких передбачені стандарти обміну інформацією із загальнодержавними системами. Наприклад, у Великій Британії діє державна інформаційна система Hospital Episode Statistic (аналог Електронного реєстру пацієнтів, декларованого в Україні кілька років тому), але вона не впроваджується безпосередньо в ЗОЗ. Натомість визначено обсяг та формат даних щодо пацієнтів, які мають надавати до неї локальні інформаційні системи різної складності та спрямування, запроваджені в ЗОЗ. А на ринку локальних інформаційних систем працюють ринкові механізми.

Сьогодні у нашій країні ініційовано діяльність із розробки інформаційних стандартів у сфері охорони здоров'я в рамках спільного із Світовим банком проекту МОЗ України «Розвиток електронної охорони здоров'я (eHealth)». Сподіватимемося, що через деякий час у нас з'явиться базис для масового створення та впровадження у ЗОЗ систем, сумісних між собою ідеологічно та технічно.

Чий професійним обов'язком є моніторинг індикаторів якості? Яка його мета?

— Оскільки статистичні параметри часто використовували у вигляді рейтингових показників (як було популярно ще 10-15 років тому), а їх негативні значення сприймали як свідчення незадовільної роботи ЗОЗ, поступово вони повністю втратили здатність об'єктивно відображати реальний стан справ.

Лікарі часто іронізують, що є 3 види брехні: брехня, нахабна брехня і статистика. Серед практичних спеціалістів побутує хибне враження, згідно з яким «немає даних — немає проблеми; є дані — є проблема». Обов'язково слід ламати усталені помилкові стереотипи, впроваджувати звітність та контроль для забезпечення зворотного зв'язку.

В ідеалі даними, які ілюструють якість виконання протоколів, мають користуватися співробітники, керівники ЗОЗ: їх порівнюють із загальнодержавними показниками або результатами сусідніх медичних установ з метою виявлення у своїй діяльності сильних сторін та слабких ланок. Це спосіб самооцінки,

внутрішнього аудиту, «діагностики» проблем для своєчасного їх виправлення, а не репресивний інструмент в руках МОЗ чи привід для звільнення.

Чи прораховувалася загальна вартість проекту комп'ютеризації ЗОЗ?

— Такого проекту немає. Слід зважати на те, що чим глобальніший проект, тим більші ризики. Наприклад, під час спроби створення реєстру пацієнтів у 2013 р. не було передбачено постійного оновлення даних. У результаті авральними темпами вносили інформацію, але отримали не реєстр пацієнтів у звичайному розумінні цього слова, а інформаційну базу даних щодо населення станом на конкретний день, яка втрачала актуальність одразу ж після смерті пацієнта, переїзду в інше місце проживання тощо.

Чи є позитивні надбання у сегменті автоматизації систем управління якістю? Коли, на Ваш погляд, запрошос механізм — через 5, 10, 20 років?

— Як вдалий приклад з власної практики можу навести канцер-реєстр. Початок його створення припав на 1990-ті рр., коли я був студентом старших курсів факультету кібернетики. Реалізувати проект допоміг щасливий збіг обставин: декілька комп'ютерів Інституту раку надали закордонні організації, а ми, команда із п'яти програмістів-початківців, працювали фактично на волонтерських засадах (гуртожиток факультету кібернетики був розташований поруч із Інститутом раку, робота була для нас зручною та цікавою). Так в Україні вперше з'явилася комп'ютерна система звітності загальнонаціонального рівня. Поступово, регіон за регіоном, єдиною інформаційною технологією були охоплені всі онкологічні установи нашої держави. Починаючи з 2002 р. усі випадки злоякісних новоутворень в Україні вносять до канцер-реєстру, всю галузеву статистичну звітність з онкології обчислюють за даними канцер-реєстру.

Довелося докласти чимало зусиль, аби представлені дані відповідали дійсності. Наприклад, доволі поширеним був такий спосіб «реєстрації» летальних випадків: оскільки враховували показник 1-річного виживання, то усі смертельні наслідки ЗОЗ «переносили» на 13-й місяць, і таким чином замість визначення недопрацювань «з повітря» малювали чудові показники; це дозволяло «покращити» статистичну картину. Такі дії — яскравий приклад підміни понять, неправильного використання індикаторів. Доки медична спільнота не зрозуміє важливості об'єктивного, а не формального моніторингу, покращення не показника, а якості допомоги, ситуація не зміниться. Важливо, що сучасні інформаційні технології надають широкі можливості щодо своєчасного виявлення помилок та невідповідностей у даних, дають змогу локалізувати проблему для докладного аналізу.

Важливо, щоб функції лікування та оцінки його якості виконували різні люди/системи. Наприклад, канцер-реєстр має нести відповідальність за достовірність інформації, яку містить, а не за те, що реальні показники не відповідають сподіванням управлінців.

Наразі опція розрахунку індикаторів якості доступна лише у провідних медичних центрах, оснащених локальними інформаційними технологіями, потужним програмним забезпеченням. Там, де гроші рахують, ці системи є. На жаль, у масштабі країни дешевих і простих рішень у найближчому майбутньому очікувати не варто, адже фахівців у сфері IT-технологій у МОЗ вкрай мало, їхня середня заробітна плата на ринку значно перевищує рівень, який може запропонувати провідна державна наукова установа чи районна поліклініка.

Хочеться вірити, що відповідальність за якість виконання протоколів та увага до її оцінки зростуть після схвалення законопроекту про автономізацію ЗОЗ. Якщо кожен із нас самовіддано працюватиме, крок за кроком йтиме до мети, то рано чи пізно зміни на краще відбудуться.

Підготувала **Ольга Радучих**



Довідка «ЗУ»

Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з медичної практики (у редакції наказу МОЗ України від 30.11.2012 № 981)

2.7. Заклад охорони здоров'я повинен затвердити в установленому законодавством порядку: локальні протоколи медичної допомоги (клінічні маршрути пацієнтів) згідно з клінічними протоколами та медичними стандартами, затвердженими МОЗ України.

Стандарти акредитації ЗОЗ, затверджені наказом МОЗ України від 14.03.2011 № 142 та зареєстровані в Міністерстві юстиції України 6 червня 2011 за № 680/19418

3. Управління структурним підрозділом закладу

3.13. Наявність локальних клінічних протоколів (маршрутів пацієнтів) згідно з уніфікованими клінічними протоколами та медичними стандартами відповідно до профілю структурного підрозділу.

20. Використання ліків

20.15. Наявність у закладі локального формуляра лікарських засобів для первинної допомоги/локального формуляра закладу.



Алгоритм клінічної діагностики та фармакотерапії

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

Гострий післявірусний та бактеріальний риносинусит

Тактика клінічної діагностики та фармакотерапії

Клінічний випадок 1

Пацієнт П., 27 років, скарги на головний біль, відчуття важкості і біль в проекції правої верхньощелепної пазухи, закладеність і виділення з носа, незначне підвищення температури.

Анамнез: хворіє на риносинусити по 3-4 рази на рік, останній епізод триває більше тижня. Захворювання розпочалося серед повного здоров'я із симптомів ГРВІ. Лікувався домашніми засобами, після незначного полегшення стан знову погіршився.

Об'єктивно: температура тіла 37,2 °С. Пальпація і перкусія в проекції правої верхньощелепної пазухи, точці виходу п. infraorbitalis праворуч злегка болючі.

Дані орофарингоскопії: спостерігається слизистий наліт на слизовій оболонці задньої стінки глотки.

Лімфатичні вузли шиї не збільшені.

Клінічний випадок 2

Пацієнт В., 32 роки, скарги на загальне нездужання, підвищення температури понад 38 °С, інтенсивний головний біль, біль в проекції правої верхньощелепної пазухи з іррадіацією у верхні зуби і відчуття розпирання правої половини обличчя, закладеність і виділення з носа.

Анамнез: хворіє 10 днів, захворювання розпочалося із ознак ГРВІ. Лікувався домашніми засобами, однак терапевтичного ефекту не було досягнуто. Протягом останніх 3-4 днів стан погіршився.

Об'єктивно: температура тіла 38,1 °С. Пальпація і перкусія в проекції правої верхньощелепної пазухи, внутрішнього кута ока, точках виходу п.п. supra- та infraorbitalis праворуч болючі.

Дані орофарингоскопії: спостерігається смужка слизисто-гнійних виділень на задній стінці глотки.

Лімфатичні вузли шиї не збільшені.



Методологія постановки діагнозу

Ключовим у діагностиці гострого риносинуситу (ГРС) є аналіз основних клінічних проявів, які поділяються на дві групи: великі та малі.

Згідно з сучасними рекомендаціями для постановки діагнозу ГРС достатньо ≥ 2 великих або 1 великого та ≥ 2 малих симптомів. Наявність у пацієнтів >2 великих (відчуття важкості, біль в проекції верхньощелепної пазухи, відчуття розпирання правої половини обличчя, закладеність і виділення з носа, смужка виділень на задній стінці глотки, підвищення температури) та малих (головний біль, біль в зубах) симптомів є достатнім аргументом на користь верифікації діагнозу гострого риносинуситу.

В діагностиці гострого післявірусного риносинуситу (ГПВРС), в тому числі і бактеріального (ГБРС) як субодиночі післявірусного, важливим є те, що тривалість захворювання становить не менше 4-5 днів, а розпочинається воно переважно як прояв ГРВІ.

Про зазначений діагноз можна думати, якщо:

- спостерігається прогресування порушень після 5-го дня захворювання, особливо після попереднього поліпшення самопочуття;
- симптоми та ознаки риносинуситу зберігаються ≥ 10 днів із моменту виникнення.

Критерії постановки діагнозу

- Захворювання розпочалося із симптомів ГРВІ
- Хворіє більше тижня
- Після незначного полегшення стан знову погіршився

- Захворювання розпочалося із ГРВІ
- Хворіє 10 днів
- Стан погіршився в останні 3-4 дні

ДІАГНОЗ

Основні клінічні прояви (скарги, дані об'єктивного обстеження), часові критерії (терміни виникнення і тривалості симптомів) вказують на **ГПВРС**

Оториноларингологічний огляд

Гіперемія, набряк слизової оболонки носа, більш виразні в правому середньому носовому ході, а також рясні слизові виділення з носових ходів (переважно справа), звуження просвіту носових ходів.

При орофарингоскопії: смужка слизистих виділень на задній стінці глотки.

Виразні гіперемія, набряк слизової оболонки носа, більше в ділянці правого середнього носового ходу, звуження просвіту носових ходів. Незначні слизисто-гнійні виділення з носових ходів (переважно справа).

При орофарингоскопії: смужка слизисто-гнійних виділень на задній стінці глотки.

NB! Відсутні патогномонічні симптоми ГБРС (в тому числі гнійні виділення). На наявність бактеріального процесу вказують скарги на інтенсивний локальний біль (переважно односторонній), іррадіація болю у верхні зуби, виділення з носа (переважно з однієї сторони).



З метою адекватної інтерпретації отриманих даних, диференційної діагностики і вибору адекватної лікувальної тактики важливо визначити ступінь тяжкості ГРС

Ступінь тяжкості ГРС

Клінічна симптоматика характеризується відсутністю високої температури та порушення загального самопочуття, проте наявний головний біль, що вказує на середній ступінь тяжкості.

Середній ступінь тяжкості підтверджує суб'єктивна оцінка свого стану пацієнтом за 10-сантиметровою візуально-аналоговою шкалою, яка відповідає 6-7 балам.

Основні клінічні симптоми перебігають на тлі високої температури (38 °С), порушення загального самопочуття, виразного головного болю, що вказує на тяжкий перебіг захворювання.

Тяжкий перебіг підтверджує суб'єктивна оцінка свого стану пацієнтом за 10-сантиметровою візуально-аналоговою шкалою, яка відповідає 8 балам.

Клінічний діагноз

Гострий післявірусний риносинусит

Гострий бактеріальний риносинусит

NB! Згідно з сучасними рекомендаціями для діагностики ГБРС у рутинних випадках не передбачено проведення пункції, рентгенографії приносних пазух, спіральної комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії. Додаткові методи обстеження слід використовувати в клінічно складних випадках, у разі рецидивуючих або нетипових риносинуситів, за наявності ускладнень.

Лікувальна тактика



Лікування, як правило, не передбачає госпіталізації хворого, проводиться в амбулаторному режимі і базується на розумінні основних патогенетичних чинників, провідними з яких є:

- запалення;
- набряк слизової оболонки;
- порушення реології секрету і його евакуації;
- локальний імунodefіцит на тлі дисфункції остіомеатального комплексу (часткова блокада співусть приносних пазух)

Етіологічне лікування не показано, оскільки вірусна інфекція як етіологічний чинник не актуальна, а призначення антибактеріальної терапії при ГПВРС з метою профілактики бактеріальних ускладнень заборонене.

• те ж саме + бактеріальна флора

Етіологічне лікування є головним фактором, що визначає ефективність терапії і прогноз ГБРС. Його мета — ерадикація збудника. Антибіотик призначають емпірично. Препаратом вибору для лікування ГБРС є амоксициліну клавуланат, альтернативним засобом — цефуроксиму аксетил. Макроліди розглядаються у разі підтвердження етіологічної ролі атипичної флори або за наявності протипоказань для призначення захищених амінопеніцилінів. Тривалість антибактеріальної терапії: 5-денний курс може використовуватися при ГБРС, який раніше не лікували. При відсутності відповіді на 2-5-й день необхідно коригувати терапію (перехід на один з альтернативних препаратів курсом 7-10 днів і більше з урахуванням вірулентності та резистентності бактерій). У разі тяжкого перебігу захворювання і необхідності лікування в стаціонарі застосовують ступінчасту терапію: парентеральне (внутрішньовенне) введення антибіотика з переходом на пероральний прийом препарату (бажано цієї ж самої групи).

Патогенетично обґрунтоване лікування передбачає призначення препаратів з протинабряковою, протизапальною, секретолітичною та імуностимулюючою дією, що часто асоціюється з поліпрагмацією (використання ≥ 4 -5 засобів). З метою уникнення можливих ризиків перевагу слід віддавати препаратам з комплексною фармакологічною дією. Критерієм їх призначення є доведена ефективність, що базується на засадах доказової медицини.

Засобом з підтвердженою ефективністю, у якому раціонально поєднуються фармакологічні ефекти, необхідні для комплексного патогенетично обґрунтованого лікування ГПВРС, є фітоніринговий препарат Синупрет.

Обґрунтування для використання Синупрету:

- раціональне поєднання в одній лікарській формі на основі п'яти лікарських рослин секретолітичної, протизапальної, протинабрякової, імуностимулюючої та протиінфекційної (активність щодо вірусів і бактерій) дії;
- патогенетичне лікування, спрямоване на реактивацію мукоциліарного кліренсу (розрідження густого слизу та відновлення його розподілу на шари золю і гелю, активація коливань війок миготливого епітелію), зменшення явищ запалення та активацію імунного захисту, забезпечує виражений лікувальний ефект.

Завдяки протівірусному впливу Синупрет знижує ризик рецидиву вірусної інфекції, що особливо актуально на тлі імунodefіциту, а його антибактеріальні властивості сприяють попередженню активації бактеріальної флори (у першу чергу в умовах, коли призначення протівірусних і антибактеріальних препаратів з профілактичною метою не показано).

Синупрет призначають відповідно до інструкції.

У разі ГБРС роль етіотропної терапії виконують антибіотики. На жаль, на сьогоднішній день не існує «ідеального» антибіотика, який забезпечує хороший клінічний та бактеріологічний результат у 100% випадків. Враховуючи необхідність потенціювання дії антибіотиків, доцільно використовувати засоби, здатні впливати на бактеріальні патогени. Препаратом з доведеною ефективністю, що підвищує результативність антибактеріальної терапії на 27%, є фітоніринговий комплекс Синупрет.

Симптоматичне лікування ГРС не є провідним, призначається переважно з метою поліпшення якості життя пацієнта та нормалізації носового дихання (особливо на початковому етапі патогенетичної терапії). Згідно з сучасними рекомендаціями використання деконгестантів для лікування ГРС є небажаним через ймовірність побічних ефектів.

Зменшенню набряку слизової оболонки носової порожнини сприяє використання іригаційної, осмотично активної терапії ізотонічними та гіпертонічними сольовими розчинами на основі морської води. Препарати призначають відповідно до інструкції

Оцінка клінічної ефективності лікування

Здійснюється на 3-й і 7-й день на підставі аналізу основних клінічних проявів — суб'єктивних (головний біль, відчуття важкості в проекції пазух, закладеність носа, виділення з носа) та об'єктивних (болючість у точках виходу гілок трійчастого нерва, набряк та запальні явища в порожнині носа), а також шляхом оцінки динаміки ступеня тяжкості патології.

Через 3 дні лікування спостерігався виражений регрес суб'єктивних і об'єктивних ознак порівняно з початковими показниками, що стало підставою для продовження призначеної терапії. На 7-й день за відсутності скарг, задовільного загального стану відмічалися незначний залишковий набряк слизової оболонки носової порожнини та обмежена кількість слизових кірок. Лікування розцінено як ефективне, продовжена монотерапія Синупретом. На 11-й день констатовано одужання.

Через 3 дні лікування спостерігався виражений регрес суб'єктивних і об'єктивних ознак порівняно з початковими показниками, що стало підставою для продовження призначеного лікування. На 7-й день за практично повної відсутності скарг, задовільного загального стану відмічалися незначний залишковий набряк слизової оболонки носової порожнини та обмежена кількість слизових кірок. Лікування розцінено як ефективне, антибактеріальну терапію завершено, продовжено монотерапію Синупретом. На 11-й день констатовано одужання.



Профілактичні заходи

Суть профілактичних заходів у ранньому післялікувальному періоді полягає у призначенні засобів, що впливають на основні механізми патогенезу та стимулюють неспецифічну ланку локального імунітету верхніх дихальних шляхів. З метою попередження раннього рецидиву ГРС рекомендується продовження прийому Синупрету курсом 2-3 тиж після досягнення клінічного ефекту (одужання хворого). Раціональне поєднання в одній лікарській формі на основі п'яти лікарських рослин секретолітичної, протизапальної, протинабрякової, імуностимулюючої та протиінфекційної (зокрема щодо вірусів) дії забезпечує виражений профілактичний ефект.

Для планових профілактичних заходів, зокрема сезонних, використовуються засоби, здатні впливати на неспецифічну ланку імунітету, гальмувати реплікацію більшості респіраторних вірусів і тропні до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Описаним критеріям відповідає рослинний імуномодулятор Імупрет, що містить 7 рослинних компонентів та демонструє численні терапевтичні ефекти: імуномодулюючу, протизапальну, протівірусну, антибактеріальну та в'язучу дію. Імупрет застосовується для профілактики рецидивів запальних захворювань дихальних шляхів. Застосовувати засіб слід відповідно до інструкції.

Переваги нового підходу до лікування та профілактики ГПВРС (ГБРС):

- терапія призначається препаратами з комплексною дією, тропними до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів з урахуванням основних факторів розвитку і перебігу риносинуситу, ефективність яких доведена згідно з вимогами доказової медицини;
- використання зазначеної тактики дозволяє уникнути поліпрагмації та її негативних наслідків;
- прийнятний комплаєнс разом з відчутним раннім клінічним ефектом сприяють швидкому поліпшенню якості життя і досягненню високої ефективності лікування;
- профілактичні заходи передбачають продовження терапії Синупретом протягом 2 тижнів після досягнення клінічного ефекту;
- планова сезонна профілактика з використанням Імупрету — неспецифічного імуномодулятора з протівірусною дією, тропного до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, — з подальшою оцінкою профілактичного ефекту.

ЛУКАСТ®

Дихайте глибше!



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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лукаст.

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

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

Р.п.: №UA/10555/01/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Роль селективных антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы, аллергического ринита и бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой

Признание важности лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы (БА) в 70-80-х годах XX века привело к разработке нового класса препаратов для лечения данного заболевания – модификаторов лейкотриенов. Первый из представителей этого класса – зафирлукаст – был зарегистрирован в середине 90-х годов прошлого века. А наиболее изученным препаратом из группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов в настоящее время является монтелукаст, возможности и преимущества которого в лечении ряда заболеваний рассмотрены в данной статье.

Монтелукаст – флагман класса антагонистов лейкотриеновых рецепторов

Несмотря на продолжающиеся дискуссии и исследования, антагонисты лейкотриеновых рецепторов прочно вошли в протоколы лечения БА в разных странах, в том числе в Украине. За четверть века проведено более 100 клинических исследований эффективности препаратов этой группы при различных типах течения БА, а также при ряде других патологических состояний. При этом наибольшей доказательной базой из этого класса препаратов обладает монтелукаст, который впервые был одобрен в 1998 году Агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США для лечения БА взрослых, а позднее – у детей. С этого времени препарат получил широкое признание как в качестве дополнения к терапии БА ингаляционными кортикостероидами (ИКС) и агонистами бета-адренорецепторов, так и в виде монотерапии при легкой БА. В дальнейшем к перечню показаний к приему монтелукаста были добавлены такие состояния, как аллергический ринит (АР) и бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой. В настоящее время изучается возможность его применения еще при ряде заболеваний, в патогенезе которых важную роль играют лейкотриены.

Монтелукаст обладает высоким сродством и селективностью по отношению к цистеиниловым лейкотриеновым рецепторам CysLT₁. Обратно связываясь с ними, он ингибирует физиологическое действие лейкотриенов D₄, C₄ и E₄.

Роль лейкотриенов в патогенезе БА и АР

Ключевым фактором патогенеза БА и АР являются реакции воспаления в дыхательных путях, в развитии которых принимают участие многочисленные провоспалительные медиаторы. Среди них особое место занимают цистеиниловые лейкотриены (CysLTs), которые являются общими медиаторами для БА и АР.

Цистеиниловые лейкотриены (C₄, D₄ и E₄) представляют собой семейство воспалительных липидных медиаторов, синтезируемых из арахидоновой кислоты различными типами клеток, в том числе тучными клетками, эозинофилами, базофилами и макрофагами. Цистеиниловые лейкотриены образуют связь с двумя подтипами рецепторов – CysLT₁ и CysLT₂. Эти рецепторы присутствуют на поверхности интерстициальных и железистых клеток слизистой оболочки дыхательных путей, гладкомышечных клеток

бронхов, воспалительных клеток (базофилов, нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, тучных клеток). Большинство биологических эффектов цистеиниловых лейкотриенов, имеющих отношение к БА и АР, реализуются посредством стимуляции рецепторов CysLT₁. CysLTs выступают хемоаттрактантами для эозинофилов в дыхательных путях, повышают реактивность дыхательных путей и индуцируют развитие бронхоспазма, стимулируют гиперсекрецию слизи и ухудшают мукоцилиарный клиренс.

В исследовании Krell и соавт. (1990) было показано, что ингаляции лейкотриенов C₄ и D₄ являются в 1000 раз более мощными и более продолжительно действующими триггерами бронхообструкции по сравнению с гистамином. При этом в исследовании Davidson и соавт. (1987) установлено, что дыхательные пути пациентов с астмой во много раз чувствительнее к ингаляциям лейкотриенов, чем дыхательные пути здоровых людей. Повышенный уровень лейкотриенов был идентифицирован в плазме, моче, в мокроте и бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с обострением БА, а также после проведения антигенной стимуляции. Другие исследования (de Graaf-in't Veld et al., 1996; Kim et al., 2008) продемонстрировали, что уровень цистеиниловых лейкотриенов значительно повышен в назальном секрете у пациентов с симптомами АР по сравнению со здоровыми добровольцами.

Совокупность представленных данных подтверждает, что лейкотриены являются одними из ключевых медиаторов и модуляторов воспалительного ответа при БА и АР, что делает целесообразным включение в схемы их лечения антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Доказательная база эффективности монтелукаста при БА, АР и бронхоспазме, индуцированном физической нагрузкой

В ряде клинических исследований продемонстрировано, что прием монтелукаста приводит к улучшению показателей контроля БА, в том числе объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), выраженности симптомов, потребности в бронхолитиках короткого действия. Параметры функции внешнего дыхания начинают улучшаться уже через 15 мин после перорального приема препарата, при этом эффект сохраняется не менее 24 ч.

Так, D. Verube и соавт. (2014) сообщили о результатах крупного многоцентрового 12-недельного открытого наблюдательного исследования, посвященного изучению эффективности

монтелукаста в виде монотерапии или в комбинации с ИКС у педиатрических больных с неконтролируемой БА (показатель опросника контроля астмы ACQ более 0,75 балла). В исследовании приняли участие 328 детей в возрасте 6,9±3,4 года. Из них 76 (23,2%) получали монтелукаст в качестве монотерапии и 252 (76,8%) в сочетании с ИКС. Через 4 нед у 61,3% пациентов в группе монотерапии и у 52,9% в группе комбинированного лечения удалось достичь контроля над астмой. Через 12 нед число пациентов, которые достигли контроля заболевания, увеличилось до 75 и 70,9% соответственно. При этом наблюдалось клинически и статистически значимое снижение баллов по опроснику ACQ: в группе монотерапии с 1,67±0,69 до 0,71±0,70 в течение 4 нед и с 0,50±0,52 через 12 нед; в группе комбинированной терапии – с 2,02±0,83 до 0,90±0,86 через 4 нед и 0,64±0,86 через 12 нед. Улучшение клинического состояния 22,6% пациентов в группе комбинированной терапии позволило снизить дозу ИКС через 12 недель лечения монтелукастом.

Эффективность и безопасность монтелукаста в лечении АР были изучены в систематическом обзоре Nayak и соавт. (2007). В него было включено восемь крупных рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований, посвященных оценке эффективности монтелукаста в качестве монотерапии и в комбинации с антигистаминными препаратами у пациентов с сезонным и круглогодичным АР в сочетании или без БА. Результаты анализа свидетельствуют о том, что назначение монтелукаста привело к улучшению состояния в значительно большей степени, чем в группе плацебо, а добавление антагониста лейкотриеновых рецепторов к антигистаминным препаратам обеспечивало более высокую эффективность, чем монотерапия. При этом монтелукаст хорошо переносился и продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

В ряде исследований изучена роль монтелукаста в предотвращении бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, у детей и взрослых. В частности, J.M. Edelman и соавт. (2000) в результате проведенного 8-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования пришли к выводу, что пероральный прием препарата монтелукаста один раз в день обеспечивает защиту от развития бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, в течение суток. В исследовании принял участие 191 взрослый пациент с БА с документированным бронхоспазмом, индуцированным физической нагрузкой. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых получала

монтелукаст (10 мг один раз вечером), вторая – сальметерол (50 мкг две ингаляции в сутки). Уже с 3-го дня исследования у пациентов обеих групп отмечалось статистически значимое улучшение функции внешнего дыхания, которую оценивали по степени снижения ОФВ₁ после физической нагрузки. Однако через 4 и 8 нед протективный эффект сальметерола значительно уменьшился, в то время как в группе монтелукаста улучшение было устойчивым. Так, на 8-й неделе в группе монтелукаста снижение ОФВ₁ после физической нагрузки было на 57,2% меньше по сравнению с исходными показателями, а в группе сальметерола – только на 33% (p=0,002).

Лукаст – эффективность, безопасность и доступность

Одним из препаратов монтелукаста, представленных на украинском рынке и доступных широкому кругу пациентов, является Лукаст®. Он рекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат. Так, например, хорошие результаты были получены в отечественном исследовании, проведенном на базе Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского, в котором были изучены эффективность и переносимость препарата Лукаст® у стероид-наивных пациентов с неконтролируемым течением БА.

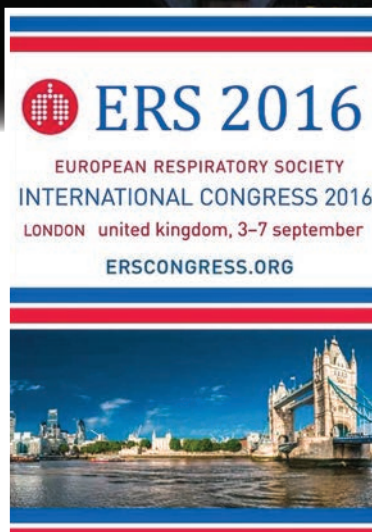
В этом клиническом испытании принимали участие 30 пациентов в возрасте от 25 до 75 лет, не получавшие стероиды на протяжении последних трех месяцев перед включением в исследование. В течение трех месяцев все пациенты получали препарат Лукаст® в таблетках по 10 мг один раз в сутки в качестве базисной терапии и сальбутамол по потребности. Такое лечение привело к существенному уменьшению выраженности симптомов астмы, сокращению потребности в бронхолитике короткого действия и улучшило контроль БА по результатам тестов контроля астмы АСТ и ACQ. Кроме того, проведенная терапия привела к снижению гиперреактивности бронхов и уменьшению симптомов сопутствующего АР. Препарат хорошо переносился пациентами, нежелательных реакций отмечено не было.

Авторы этого исследования сделали вывод, что проведение противовоспалительной терапии препаратом Лукаст® эффективно и безопасно у стероид-наивных пациентов с легким течением БА.

Таким образом, имеющиеся сегодня научные данные указывают на важную роль лейкотриенов в патогенезе БА, АР и бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой. В свою очередь включение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста (Лукаст) в схемы лечения этих патологических состояний значительно улучшает их контроль.

Подготовила Елена Васильева





ERS-2016: в фокусе мероприятия —

Ежегодный Конгресс Европейского респираторного общества (ERS) – наиболее масштабное и ожидаемое среди профильных специалистов событие – в этом году проходил в Лондоне (Великобритания). Несмотря на сложившуюся за последние триста лет репутацию «оплота Европы», хранителя европейских традиций, сегодня Лондон – это маленькая модель мира, где бок о бок живут и работают выходцы из самых разных государств. Для места проведения ERS это оказалось весьма символичным – несмотря на свое название, в работе конгресса принимают участие специалисты из Европы и Азии, США, Австралии, Африки, стран Ближнего и Среднего Востока.

Количество сессий, предлагаемых для посещения в течение пяти дней мероприятия, дает возможность специалистам разного профиля выбрать наиболее интересные для себя – посетить их все не представляется возможным. В данном обзоре мы постарались выделить презентации, наиболее ярко характеризующие тенденции, проявившиеся в респираторной медицине за последний год.

Пrenатальное происхождение заболеваний легких

Существует целый ряд известных генетических и экологических факторов пренатального риска, связанных с долгосрочными изменениями структуры и функции легких. Более глубокое понимание пренатальной природы факторов риска (ФР) и успешное применение профилактического обследования и лечения, а также эффективные кампании по информированию общественности имеют большое значение в улучшении менеджмента респираторных заболеваний на протяжении всей жизни человека.

В этом году несколько сессий конгресса были посвящены именно таким исследованиям. Председатель группы ERS по педиатрической респираторной эпидемиологии Fabio Midulla отметил: «Гипотеза о пренатальной природе множества респираторных заболеваний сегодня находит подтверждение во многих клинических и фундаментальных научных испытаниях, проведенных в мире. Изучение тонких механизмов патологии респираторной системы на эмбриональных и ранних этапах жизни дает нам глубокие знания о сложных заболеваниях дыхательных путей, имеющих затем свое продолжение в развитии как у детей, так и у взрослых. Теперь мы знаем, что, например, бронхиальная астма (БА) и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) являются результатом многогранного взаимодействия окружающей среды и многих генетических факторов риска, которые могут быть прослежены еще до рождения. Необходимо изучить уже имеющиеся данные в этой области и определить пути наиболее эффективного их использования в целях профилактики и улучшения качества жизни пациентов с респираторными заболеваниями».

Эпигенетические механизмы развития аллергических заболеваний и БА

David Martino из Центра исследования пищевой аллергии (США) озвучил идею о том, что наш геном кодирует больше информации, чем выявлено до сих пор. Не только основные характеристики организма, включая фенотип, но также факторы окружающей среды, условия внутриутробного развития находят свое отражение в ДНК – с этим набором генов человек рождается и передает их своему потомству. Таким образом, как генетические, так и негенетические наследственные факторы кодируются по-разному в пределах нашей ДНК в виде генетически изменчивой последовательности, а также в виде изменения эпигенетических модификаций. И если мы научимся интерпретировать обе эти закономерности изменения ДНК, это, вероятно, поможет лучше понять патогенез таких заболеваний, как аллергия и БА, в развитии которых важную роль играют и гены, и окружающая среда.

Как известно, экологический компонент оказывает значительное влияние на развитие atopических заболеваний и БА, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований. Вместе с тем, несмотря на одинаковое воздействие природных факторов на популяцию, лишь у незначительного процента населения развиваются аллергические заболевания. Таким образом, для их формирования у человека должен присутствовать некоторый уровень предрасположенности, в частности генетический компонент. Однако на сегодняшний день количество случаев аллергических заболеваний намного опережает изменения в геноме человека, поэтому лишь генетической предрасположенностью к гиперергическому ответу (начиная от atopического дерматита (АД) и пищевой аллергии и заканчивая БА) на воздействие окружающей среды невозможно объяснить стремительный рост аллергии в мире (рис. 1).

Авторы исследования высказали предположение, что это, вероятно, происходит эпигенетически (по крайней мере, частично) за счет реакций хроматина. Это своего рода динамические изменения в пространственной

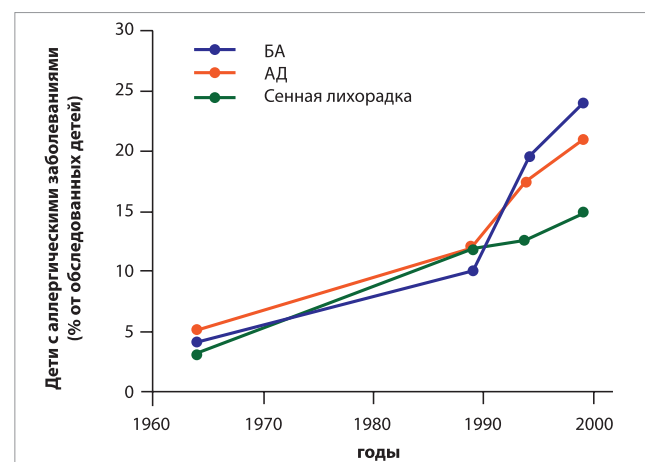


Рис. 1. Динамика показателей распространенности аллергической патологии у детей

организации ДНК, позволяющие происходить транскрипции в генах для их взаимодействия друг с другом. Хроматиновые ответы опосредованы эпигенетически, участки активной транскрипции имеют открытую конфигурацию хроматина, которая поддерживается конкретными видами эпигенетических модификаций, таких как ацетилирование гистонов. В то время как в участках, закрытых для транскрипции, по нашему мнению, ДНК метилируется. Метилирование ДНК и подобные модификации гистонов могут выступать в качестве «биологических датчиков», учитывающих экологические стимулы, такие как метаболические сигналы, стресс и воспаление, в ответах хроматина. Именно эти хроматиновые ответы вызывают устойчивые и обратимые изменения паттернов экспрессии генов.

Эпигенетическое воздействие на ранних стадиях развития (например, в период формирования гамет) могут иметь драматические последствия для хроматиновых реакций, которые становятся фиксированными и сохраняют память о прошлых событиях. Так, в недавнем исследовании EWAS у пациентов с БА изучались эпигенетические связи между уровнем IgE и метилированием в определенных локусах генома. Были идентифицированы 36 локусов, связанных с уровнем IgE в сыворотке крови. Метилирование этих локусов





респираторные нарушения у детей

значительно отличалось в эозинофилах пациентов с БА и без таковой, но с высоким уровнем IgE.

Еще одно исследование (Thorburn A.N. et al., 2015) показало влияние диетических предпочтений матери на риск развития БА и аллергии: так, при высоком содержании в рационе матери клетчатки отмечается протекторное воздействие на потомство в отношении возникновения аллергических реакций.

Наблюдения за модификациями гистонов послужили толчком к созданию новых противоастматических препаратов. Монтелукаст влияет на ацетилирование гистонов и оказывает терапевтический эффект на клеточном уровне независимо от состояния цистеинил-лейкотриенов: снижает активацию моноцитов маркеров HLA-DR, CD80/86 и повышает экспрессию интерлейкина-10 (Kuo et al., 2016).

Много усилий сосредоточено на использовании способности к метилированию ДНК чувствительных генов в качестве диагностических биомаркеров, а именно для:

- стратификации пациентов, у которых отмечается этиологическая предрасположенность к астмии;
- понимания того, как геномы кодируют информацию, и использования этих знаний в определении причин раннего проявления аллергии и БА.

Отдаленные результаты постнатального применения кортикостероидов у недоношенных детей

Christopher Harris и соавт. отмечают, что принятая в мире практика использования кортикостероидов в постнатальном периоде значительно снижает уровень смертности у недоношенных детей, однако до недавнего времени отсутствовали однозначные данные о влиянии такой терапии в долгосрочной перспективе. Авторы доклада представили результаты наблюдений за развитием дыхательной системы у 244 детей, родившихся в среднем на 27-й нед гестации (23-28 нед), до достижения ими 11-14 лет (в среднем 12,5 лет). Функцию дыхательных путей определяли путем измерения максимальной объемной скорости выдоха на уровне 75; 50 и 25% от форсированной жизненной емкости легких (MOC_{25} , MOC_{50} , MOC_{75}), объема форсированного выдоха за 1-ю с и пиковой скорости выдоха. Результаты наблюдений продемонстрировали существенную разницу в развитии дыхательных путей у недоношенных детей в зависимости от того, назначали им терапию кортикостероидами в постнатальном периоде либо нет: применение кортикостероидов достоверно способствовало уменьшению риска наступления смерти, а также развития серьезных хронических заболеваний легких.

Связь плазменного проэпидемина-1 и предсердного натрийуретического пептида с бронхолегочной дисплазией у глубоко недоношенных новорожденных

Roland Neumann и соавт. представили результаты исследования, в котором определили новый предиктор развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у глубоко недоношенных детей (родившихся до 32-й нед гестации). Циркулирующие в плазме натрийуретический и эндотелиальные пропептиды, как было показано ранее, связаны с развитием респираторного дистресс-синдрома у детей раннего возраста, однако роль пропептидов в качестве потенциальных биомаркеров для прогнозирования БЛД оставалась неясной. Для оценки уровней С-терминального предшественника эндотелина-1 (СТ-проET-1) и предсердного натрийуретического пептида (MR-проANP) в плазме с целью прогнозирования развития БЛД у глубоко недоношенных детей, а также изучения связи с продолжительностью дополнительного потребления кислорода новорожденными авторы провели двухцентровое проспективное когортное исследование с участием глубоко недоношенных детей (гестационный возраст 23-32 нед), у которых определяли плазменные уровни СТ-проET-1 и MR-проANP на 7-й день жизни. БЛД определяли как дополнительную потребность в кислороде до 36 нед скорректированного возраста.

Авторы проанализировали образцы крови 158 недоношенных детей (средний гестационный возраст — $28,8 \pm 2,4$ нед, средний вес при рождении 1130 ± 400 г). Уровни СТ-проET-1 были значительно выше у детей с БЛД (267 vs 179 пмоль/л; $p < 0,01$). Концентрация MR-проANP также была существенно увеличена у детей с БЛД (796 vs 267 пмоль/л; $p < 0,01$). Регрессионный анализ выявил положительные ассоциации уровней СТ-проET-1 и MR-проANP с длительностью дополнительного потребления кислорода после коррекции на гестационный возраст и вес при рождении ($R^2 = 0,599$; $p < 0,01$ и $R^2 = 0,604$; $p < 0,01$ соответственно).

Ученые сделали вывод, что СТ-проET-1 и MR-проANP, измеряемые на 7-й день жизни, связаны с продолжительностью дополнительного потребления кислорода. Эти показатели могут использоваться как ранние биомаркеры, информативные в оценке прогноза БЛД.

Безопасность тиотропия у детей дошкольного возраста с персистирующей БА

Датские ученые Hans Bisgaard и соавт. изучали эффективность и безопасность одного из наиболее результативных бронходилататоров — тиотропия — у детей дошкольного возраста с БА. Как известно, БА — чаще всего



встречающаяся хроническая патология дыхательных путей у детей (GINA 2015). У дошкольников симптомы БА плохо поддаются контролю с помощью ингаляционных кортикостероидов, что ограничивает возможность эффективного ведения таких больных. Авторы представили данные собственного исследования оценки эффективности и безопасности применения тиотропия с доставочным устройством Респимат (тио-Р) 1 раз в сут у детей в возрасте 1-5 лет с персистирующей БА. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (фаза II/III) детей рандомизировали на 3 параллельные группы: пациентам 1-й группы ($n=31$) назначали тио-Р по 5 мкг, 2-й ($n=36$) — по 2,5 мкг, участники 3-й группы ($n=34$) получали плацебо через Респимат 1 р/сут (после обеда) в течение 12 нед в дополнение к стандартной терапии. Оценивались как безопасность лечения (путем оценки побочных эффектов (ПЭ) и анализа характера обострений), так и ее результативность в снижении количества обострений БА.

После изучения результатов исследования ученые заявили, что на протяжении всего периода лечения не было зафиксировано ни ПЭ, требовавших отмены препарата, ни случаев смерти. Максимальное количество серьезных ПЭ (ухудшение обострений, тяжесть их протекания) отмечалось в группе плацебо ($73,5$ vs $58,1$ vs $55,6\%$ по сравнению с группами приема тио-Р в дозе 5 и 2,5 мкг соответственно), что свидетельствует прежде всего о недостаточной эффективности стандартной терапии. В каждой из групп активного лечения тиотропием было зарегистрировано по 2 случая ПЭ, связанных с приемом препарата, в группе плацебо — 3 серьезные побочные реакции. Это дало возможность авторам сделать вывод о целесообразности усиления стандартной терапии БА у детей дошкольного возраста тиотропием с целью снижения риска обострений.

Продолжение на стр. 22.





ERS-2016: в фокусе мероприятия — респираторные нарушения у детей

Продолжение. Начало на стр. 20.

Ранние факторы риска негативных исходов у пациентов молодого возраста с БА

Elisha White (Австралия) сосредоточила внимание на том обстоятельстве, что ФР различного течения БА (персистирующей, ремиттирующей, с поздней манифестацией) до сих пор не изучены в той мере, чтобы с большей или меньшей степенью вероятности прогнозировать исходы БА у пациентов молодого возраста. Целью работы E. White и соавт. стало определение ФР различных исходов БА в указанной когорте пациентов (отягощающих состояний, которые могут проявляться в младенческом, детском и подростковом возрасте). Указанное испытание стало частью масштабного исследования RAINE (The Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study), длившегося в общей сложности 22 года. Объектами наблюдения стали 1234 участника проекта RAINE, при этом в анализ включили данные 1130 опросников (анкетирование участников проводилось в возрасте 1 года, 2, 3, 6, 8, 10, 14, 16, 18 и 20 лет, а легочную функцию оценивали в 6 и 14 лет). Ремиттирующая форма БА была выявлена преимущественно у пациентов в возрасте до 14 лет (при этом возраст участников не превышал 22 лет), поздний манифест БА наблюдали после 22, но не ранее 14 лет. Лица, у которых впоследствии не развилась БА, не имели патологических симптомов на протяжении возрастного периода от 1 года до 22 лет.

Для определения факторов, связанных с исходами разных форм БА, использовалась логистическая регрессия. Результаты исследования показали следующее.

ФР развития персистирующей БА: повышенные с детства показатели индекса массы тела (отношение рисков (ОР) 2,39; $p=0,044$), наличие аллергии (ОР 15,85; $p=0,011$) и сенной лихорадки у подростков (ОР 12,72; $p=0,021$).

ФР возникновения ремиттирующей БА: наличие храпа с детства (ОР 3,07; $p=0,010$) и АД (ОР 5,37; $p<0,001$).

ФР позднего манифеста астмы: женский пол (ОР 7,44; $p=0,045$), наличие аллергии в подростковом возрасте (ОР 7,44; $p<0,003$).

Подводя итоги работы, ее авторы отметили, что данное исследование выявило несколько ФР, влияющих на течение и исход БА, возникшей в детском возрасте, у пациентов к 22 годам жизни. Рекомендуется целенаправленно их отслеживать и по возможности корректировать с целью улучшения прогноза БА у взрослых.

БА как следствие бронхиолита: результаты 5-летнего наблюдения

Итальянские исследователи Antonella Frassanito и соавт. отметили, что ассоциация бронхиолита и хронической одышки или БА давно установлена. В проведенном

учеными испытании оценивался риск (либо наличие) атопии или БА у детей в течение 5 лет после перенесенного бронхиолита. С октября 2004 по май 2010 года было обследовано 158 детей (из них 81 мальчик, средний возраст участников — 5,6 года), госпитализированных по поводу бронхиолита в детское отделение неотложной помощи университетской клиники La Sapienza в г. Риме. Помимо смывов с носоглотки (с их помощью было выявлено 14 различных респираторных вирусов) у каждого ребенка фиксировали демографические и клинические показатели. Каждые 12 мес после выписки кто-либо из авторов исследования проводил интервью с родителями всех включенных в наблюдение детей с использованием стандартизированной процедуры и структурированного опросника с целью получения информации о наличии у ребенка одышки.

Через 5 лет после перенесенного бронхиолита каждому ребенку выполняли кожную пробу на наличие атопии. У 43 (27,2%) детей результаты теста оказались положительными: у 13 (30%) развилась БА, 19 (44%) имели одышку в дошкольном возрасте и 11 (26%) — не имели каких-либо клинических симптомов атопии. Семейный анамнез БА и уровень эозинофилов крови $>400/\text{мм}^3$ во время течения бронхиолита чаще ассоциировались с последующим развитием атопии (32,6 vs 17,5% детей без атопии; $p=0,035$; 16,3 vs 3,5% соответственно; $p=0,01$). Бронхиолит, явившийся следствием респираторной вирусной инфекции, в большем количестве случаев приводил к последующей атопии у детей по сравнению с бронхиолитом неинфекционной природы (14 vs 7,8% соответственно; различия статистически недостоверны). Среди детей с атопией уровень эозинофилов $>400/\text{мм}^3$ и бронхиолит инфекционной природы чаще ассоциировались с развитием БА, чем одышка в дошкольном возрасте или отсутствие симптомов при положительной кожной пробе (38,5 vs 10,5 vs 0 соответственно; $p=0,026$; 23,1 vs 10,5 vs 9,1% соответственно; различия статистически недостоверны).

Авторы подчеркнули, что есть основания рассматривать уровень эозинофилов $>400/\text{мм}^3$ при бронхиолите и инфекционную природу заболевания как значимые ФР развития атопии в течение 5 лет после эпизода заболевания.

БА: ведение пациентов после обострения

Thierry Troosters (Бельгия) представила доклад, в котором сфокусировала внимание аудитории на особенностях ведения пациентов с БА, госпитализированных по поводу обострения, после выписки из стационара. Каждое обострение БА неизменно ведет к ухудшению легочной функции, о чем свидетельствуют как данные независимых исследований, так и руководство GOLD. С каждым тяжелым обострением БА у пациента необратимо ухудшается легочная функция, что находит отражение в динамике показателя ОФВ1.

Безусловно, эффективный контроль течения заболевания позволяет значительно уменьшить количество и тяжесть обострений БА в течение жизни пациента, однако реальных инструментов для достижения этой цели у врачей не так много: больные, вернувшись к привычной жизни после госпитализации, как правило, не во всем придерживаются рекомендаций специалиста, при этом чем больше времени прошло после последней консультации, тем ниже уровень приверженности пациента к медицинским предписаниям.

Докладчик проанализировала возможности контролировать течение заболевания у пациентов на постгоспитальном этапе, учитывая ситуацию в странах, в которых система здравоохранения не предусматривает регулярные визиты к врачу. При этом даже дальнейшая коммуникация (3 телефонных звонка больному — через 48 ч, на 14-й и 30-й день после выписки) не способствует улучшению комплайенса после выписки из стационара (рис. 2).

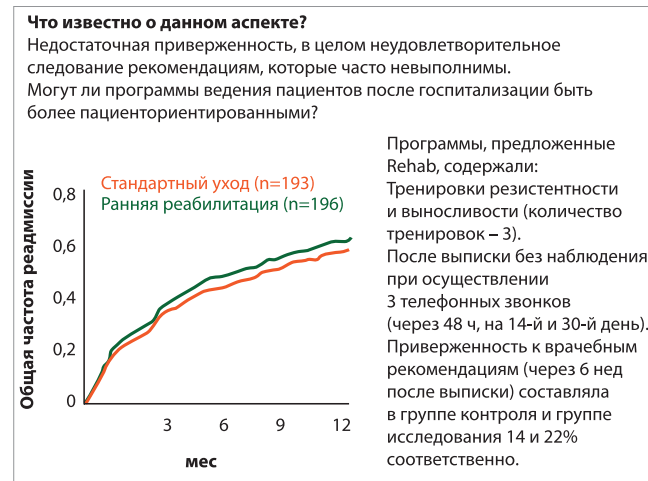


Рис. 2. Тактика после купирования обострения БА

T. Troosters предложила систему последовательного сопровождения пациентов, опубликованную в статье R. Benzo и соавт. (2013) и уже апробированную в нескольких бельгийских госпиталях:

1. Больным предлагали осуществить один визит в клинику в течение 1-й нед после выписки. Его длительность должна составлять не менее 2 ч, за это время больной проходит полный спектр обследований с определением дыхательной функции, в соответствии с которой ему составляют индивидуальный план физической активности (помимо медикаментозной терапии).

2. В течение первых 3 мес после выписки специалисты клиники совершают 12 телефонных звонков пациентам, не только интересуясь результатами поддерживающей терапии, но и уточняя детали рекомендованной физической нагрузки. Если показатели выносливости у пациента ухудшаются, это указывает на снижение приверженности к рекомендациям и необходимость дополнительного обсуждения плана лечения в постгоспитальный период, разъяснения целесообразности того или иного мероприятия.

3. Пациентов поощряют вести специальные дневники физической активности, самостоятельно отслеживая показатели выносливости и обращаясь за помощью при видимом их ухудшении, не дожидаясь обострений.

Такое внимание со стороны медицинского персонала и больного к самочувствию в течение первых 3 мес после выписки формировало достаточно устойчивую привычку отслеживать даже минимальные изменения не только со стороны дыхательной системы, но и организма в целом, и обращаться к специалистам с целью коррекции поддерживающей терапии еще до возникновения обострений.

Автор отметила, что проект продолжается всего 12 мес, однако первые его результаты свидетельствуют об эффективности последовательной системы постгоспитального ведения пациентов с БА, в том числе с экономической точки зрения.

Подготовила Татьяна Спринсян



Ін'єкційна ефективність в таблетках*

при респіраторних
інфекціях



Флемоклав Солютаб®

амоксцилін/клавуланова кислота

Самий швидкий клінічний ефект серед
захищених амінопеніцилінів¹

Кращий захист амоксциліна
клавулановою кислотою²



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

1. Карпов О.И. и соавт. Детские инфекции. 2006, №3, стр. 52–56

2. Sourgens H. et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2001; 39(2): 75–82

Флемоклав Солютаб 125/31,25мг - UA/4458/01/01 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 250/62,5мг - UA/4458/01/02 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 500/125мг - UA/4458/01/03 від 08.05.2015; Флемоклав Солютаб 875/125 - UA/4458/01/04 від 25.01.2013

Коротка інформація про лікарський засіб ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®. **Склад:** діючі речовини: амоксцилін, клавуланова кислота; 1 таблетка 125/31,25 містить 125 мг амоксциліну (у вигляді амоксциліну тригідрату), 31,25 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 250/62,5 містить 250 мг амоксциліну (у вигляді амоксциліну тригідрату), 62,5 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 500/125 містить 500 мг амоксциліну (у вигляді амоксциліну тригідрату), 125 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 875/125 містить 875 мг амоксциліну (у вигляді амоксциліну тригідрату), 125 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами, таких як: підтверджений гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів, наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших бета-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів), наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксциліну/клавуланату (див. розділ «Побічні реакції»). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Дослідження на тваринах не показують прямих чи непрямих шкідливих дій на вагітність, розвиток ембріона/плода чи постнатальний розвиток. Обмежені дані застосування амоксциліну/клавуланової кислоти під час вагітності не виявляли підвищеного ризику виникнення вроджених вад розвитку. В ході одного дослідження за участю жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що профілактичне застосування амоксциліну/клавуланової кислоти може бути пов'язане з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Слід уникати застосування препарату під час вагітності, за винятком необхідності застосування у випадках, які оцінює лікар. **Період годування груддю.** Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні). Відповідно, у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, можлива поява діареї та грибової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити. Препарат у період годування груддю можна застосовувати лише тоді, коли, на думку лікаря, користь від застосування буде переважати ризик. **Спосіб застосування та дози.** Для дорослих та дітей з масою тіла ≥ 40 кг Флемоклав Солютаб® 500/125 забезпечує добову дозу, яка становить 1500 мг амоксциліну/375 мг клавуланової кислоти. Тривалість лікування визначається відповіддю пацієнта на лікування. Деякі інфекції, (наприклад остеомиєліт) потребують лікування протягом тривалого часу. Лікування не слід продовжувати більше 14 днів без оцінки стану хворого. **Діти з масою тіла <40 кг.** Від 20 мг/5 мг/кг/добу до 60 мг/15 мг/кг/добу, розділивши на 3 прийоми. Клінічні дані застосування амоксциліну/клавуланової кислоти із співвідношенням 4:1 у дітей віком до 2 років у дозі понад 40 мг/10 мг/кг маси тіла на добу відсутні. Лікарський засіб у даній лікарській формі можливо застосовувати дітям з масою тіла більше 9 кг із розрахунку добової дози 40 мг/10 мг/кг/добу, розділивши на 3 прийоми. **Пацієнти літнього віку.** Відсутня необхідність корекції дози. **Ниркова недостатність.** Доза визначається відповідно до рівня амоксциліну. Немає необхідності змінювати дозу пацієнту при кліренсі креатиніну > 30 мл/хв. **Печінкова недостатність.** Застосовувати з обережністю і періодично контролювати функцію печінки **Спосіб застосування.** Флемоклав Солютаб® приймають всередину. Флемоклав Солютаб® призначають на початку прийому їжі; нечасто: порушення травлення, нудіто; невідомо: антибіотикасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт та геморагічний коліт), чорний волосатий язик. **Гепатобілярні реакції:** нечасто: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначалося у хворих, які лікувалися антибіотиками групи бета-лактамів, однак клінічне значення цього не встановлено; невідомо: гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища виникали при застосуванні інших пеніцилінів та цефалоспоринів (див. розділ «Особливості застосування»). **Шкіра та підшкірні тканини:** нечасто: шкірні висипання, свербіж, кропив'янка; рідко: поліморфна еритема, невідомо: синдром Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзофілітативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. **Нирки та сечовидільна система:** невідомо: інтерстиціальний нефрит, кристатурія. Перед застосуванням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України та знаходиться на сайті <http://www.drz.kiev.ua>. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Європ Б. В. на адресу 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел. 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.

ТОВ «Астеллас Фарма»; м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 41; тел. +38 044 490 68 25, факс +38 044 490 6826

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Перед застосуванням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.drz.kiev.ua>

UKR/FLV/012017/1/ LiteraDruk/01183

Рациональная эмпирическая антибиотикотерапия внебольничной пневмонии: обзор современных рекомендаций

В связи с повсеместным ростом устойчивости возбудителей вопросы рационального выбора антибиотиков и схем их применения продолжают сохранять свою актуальность. Мы предлагаем читателям обзор наиболее авторитетных зарубежных и отечественных рекомендаций по лечению внебольничной пневмонии (ВП) – одного из наиболее частых инфекционных заболеваний в клинической практике, требующих назначения противомикробных препаратов.

Рекомендации Британского торакального общества (BTS) по ведению ВП (2009)

Выбор эмпирической антибиотикотерапии пациентам с ВП, которые получают лечение амбулаторно. В этих рекомендациях подчеркивается, что основной целью антибиотикотерапии ВП остается *S. pneumoniae* – наиболее частый ее возбудитель. По этой причине, а также с учетом доступности, хорошо изученной эффективности и высокой безопасности предпочтительным препаратом на амбулаторном этапе является амоксициллин в дозе 500 мг трижды в день. При его непереносимости альтернативными препаратами могут быть доксициклин или макролиды.

Применение антибиотиков на догоспитальном этапе при необходимости госпитализации. Если состояние пациента с подозрением на ВП расценивается как угрожающее жизни или есть вероятность задержки госпитализации пациента с тяжелой пневмонией более чем на 6 часов, врач общей практики должен назначить антибиотик до госпитализации. Препаратами выбора являются пенициллин G внутривенно в дозе 1,2 г или амоксициллин 1 г перорально.

Начало применения антибиотика в стационаре. У большинства пациентов диагноз ВП должен быть верифицирован с помощью рентгенографии еще до введения антибиотиков. При тяжелом течении заболевания ее следует провести незамедлительно. Все пациенты должны получить антибиотик сразу после подтверждения диагноза ВП.

Выбор эмпирической антибиотикотерапии взрослым пациентам, госпитализированным по поводу ВП легкой степени тяжести. Такая госпитализация может быть обусловлена обострением сопутствующей патологии или социальными показаниями. Для большинства пациентов с ВП легкой степени тяжести адекватным методом лечения является пероральная антибиотикотерапия. Предпочтительным препаратом для таких больных считается амоксициллин. Если пероральный прием невозможен, то рекомендуемыми препаратами для парентерального введения являются амоксициллин, бензилпенициллин или кларитромицин.

Выбор эмпирической антибиотикотерапии взрослым пациентам, госпитализированным по поводу ВП средней степени тяжести. Для большинства пациентов с ВП средней степени тяжести адекватным методом лечения также считается пероральная антибиотикотерапия. Предпочтительной схемой является амоксициллин + макролидный антибиотик. Моновотерапия макролидом может быть рассмотрена у пациентов, у которых до госпитализации не был отмечен достаточный ответ на адекватную дозу амоксициллина. Если пероральный прием антибиотика невозможен, то рекомендуемыми препаратами для парентерального введения являются амоксициллин или бензилпенициллин в сочетании с кларитромицином. При непереносимости пенициллинов и макролидов основным альтернативным препаратом является доксициклин. Другие альтернативы включают лево- и моксифлоксацин перорально. Если пациенту с непереносимостью пенициллинов противопоказано пероральное применение препарата, то рекомендуемой монотерапией является левофлоксацин внутривенно или комбинация цефалоспоринового второго (цефуроксима) или третьего (цефотаксима или цефтриаксона) поколения с кларитромицином.

Выбор эмпирической антибиотикотерапии взрослым пациентам, госпитализированным по поводу тяжелой ВП. Пациенты с тяжелой пневмонией должны немедленно после постановки диагноза получать антибиотики внутривенно. Предпочтительной комбинацией является амоксициллин/клавуланат + макролид. Если у пациента аллергия на пенициллин, то вместо амоксициллина/клавуланата может применяться цефалоспоринового второго (цефуроксима) или третьего (цефотаксима или цефтриаксона) поколения в сочетании с макролидами.

Перевод с внутривенного пути введения на пероральный. Пациентов, которые получали антибиотик парентерально, переводят на пероральный прием как только отмечаются клиническое улучшение и нормализация температуры в течение 24 часов (при отсутствии противопоказаний к пероральному приему). Выбор пути введения препаратов пересматривается ежедневно.

Длительность антибиотикотерапии. Большинству пациентов, которые получают лечение амбулаторно или госпитализированы в стационар с неосложненной легкой или средне-тяжелой ВП, рекомендуется 7-дневный курс адекватно подобранных антибиотиков.

Пациентам с тяжелой микробиологически неидентифицированной пневмонией рекомендуют 7-10-дневное лечение. На основании клинической оценки оно может быть продлено до 14-21 дня; например, в ситуациях, когда подозревается или доказана роль *Staphylococcus aureus* или грамотрицательных палочек.

Неэффективная начальная эмпирическая терапия. Если необходима модификация эмпирической антибиотикотерапии у пациента с ВП легкой степени, который получает лечение амоксициллином в виде монотерапии амбулаторно или в стационаре, то добавляют макролидный антибиотик или же заменяют им амоксициллин. Пациентам с пневмонией средней степени тяжести, которые получают комбинированную терапию амоксициллином и макролидом в стационаре, эффективной альтернативой с хорошей антипневмококковой активностью являются доксициклин или фторхинолон. При недостаточной неэффективности комбинации бета-лактама и макролида у пациентов с тяжелой ВП добавляют фторхинолон.

Отечественные клинические рекомендации

В отечественных рекомендациях, как и в других авторитетных руководствах, подчеркивается, что диагноз ВП является абсолютным показанием к назначению антибиотиков.

Антибактериальную терапию необходимо начинать сразу после установления диагноза, особенно у тех пациентов с ВП, которые нуждаются в госпитализации.

Особенностью отечественных рекомендаций является разделение всех больных ВП на четыре группы в зависимости от тяжести состояния, предполагаемого возбудителя, предварительной антибактериальной терапии, наличия неблагоприятных прогностических факторов и сопутствующей патологии.

К I группе относят больных ВП с легким течением, не требующих госпитализации, не принимавших в течение 3 последних месяцев антибиотиков и не имеющих сопутствующей патологии. Чаще всего возбудителями ВП у таких пациентов являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (как правило, у курильщиков) и респираторные вирусы. В 30-50% случаев возбудителя не удается обнаружить, поэтому проводить рутинную микробиологическую диагностику нецелесообразно.

К II группе относят больных ВП с легким течением, не требующих госпитализации, но имеющих сопутствующую патологию (хронические обструктивные заболевания легких, почечная и сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, опухоли, сахарный диабет, хронические заболевания печени различной этиологии, психические расстройства, алкоголизм) и/или принимавших антибиотики в течение последних 3 месяцев. Возбудителями ВП у этих больных являются *S. pneumoniae* (в том числе антибиотикорезистентные штаммы), *H. influenzae*, *S. aureus*, респираторные вирусы. Следует учитывать и возможность наличия грамотрицательной инфекции (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), особенно у пожилых людей. Рутинная микробиологическая диагностика у этих больных также малоинформативна и практически не влияет на выбор антибиотиков.

К III группе относят больных ВП со среднетяжелым течением, которые нуждаются в госпитализации в терапевтическое (пульмонологическое) отделение по медицинским показаниям (наличие неблагоприятных прогностических факторов). У пациентов этой группы возбудителями ВП могут быть *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипичные возбудители, грамотрицательные энтеробактерии, респираторные вирусы. В 10-40% случаев обнаруживают смешанную инфекцию.

К IV группе относят больных ВП с тяжелым течением, требующих госпитализации в ОРИТ. Спектр возбудителей ВП у таких пациентов включает *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *H. influenzae*, грамотрицательные энтеробактерии, *S. aureus* и *M. pneumoniae*.

Выбор эмпирической терапии для больных ВП I группы. Адекватный клинический эффект возможен при пероральном приеме антибактериального препарата в виде монотерапии. В качестве препарата первого выбора рекомендован амоксициллин или макролид (при подозрении на атипичную этиологию заболевания). При невозможности приема препаратов первого выбора альтернативой является респираторный фторхинолон III-IV поколения.

При неэффективности амоксициллина через 48-72 ч он может быть заменен на макролид или доксициклин.

Эта рекомендация обусловлена высокой активностью указанных антибиотиков в отношении атипичных возбудителей, которые могут быть наиболее вероятной причиной неудачи при лечении аминопенициллином.

В случае неэффективности стартовой антибиотикотерапии макролидом он может быть заменен на амоксициллин или фторхинолон III-IV поколения. Причиной неэффективности макролида может быть наличие резистентных к этой группе антибиотиков штаммов пневмококка либо заболевание, вызванное грамотрицательными возбудителями.

Выбор эмпирической терапии для больных ВП II группы. Выявленный клинический эффект также возможен в случае перорального приема антибиотика. Но поскольку возрастает вероятность грамотрицательных возбудителей, в качестве препарата выбора рекомендуют защищенный аминопенициллин (амоксициллин/клавуланат) или цефалоспорины II поколения (цефуроксима аксетил). Альтернативой может быть применение фторхинолона III-IV поколения. При невозможности перорального приема или низкого комплаенса назначают парентеральный антибиотик – цефалоспорины III поколения.

У больных II группы отсутствие эффекта при лечении препаратами первого выбора может быть связано с тем, что возбудители ВП являются атипичными. В таком случае следует добавить к β-лактаму макролид либо заменить его на фторхинолон III-IV поколения.

Выбор эмпирической терапии для больных ВП III группы. Таким пациентам необходимо назначать комбинированную антибиотикотерапию с парентеральным введением защищенного аминопенициллина (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в сочетании с макролидом перорально или парентерально.

Причиной недостаточной эффективности такой схемы может быть наличие грамотрицательных энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия, поэтому в таких случаях антибиотикотерапию следует продолжить фторхинолоном III-IV поколения или комбинацией карбапенема (эртапенем) с макролидом.

Выбор эмпирической терапии для больных ВП IV группы. При отсутствии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* рекомендуют внутривенное введение защищенного аминопенициллина (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), цефалоспорины II поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или карбапенема (эртапенем) в сочетании с макролидом. В качестве альтернативы предлагается комбинация фторхинолона III-IV поколения с β-лактамом.

При наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* необходимо назначать внутривенно антипсевдомонадный цефалоспорины III-IV поколения (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим) в сочетании с аминогликозидом или ципрофлоксацином или левофлоксацином.

В качестве альтернативы для наиболее тяжелого контингента больных предложены карбапенемы (имипенем, меропенем или дорипенем) в сочетании с аминогликозидами или ципрофлоксацином (левофлоксацином).

Длительность антибиотикотерапии. Антибактериальная терапия может быть завершена через 3-5 дней после нормализации температуры тела. Обычно ее продолжительность составляет 7 дней при легком течении, 7-10 дней при среднетяжелом и 10 дней при тяжелом. При наличии признаков микоплазменной, хламидийной или легионеллезной этиологии ВП длительность лечения вне зависимости от тяжести заболевания составляет в среднем до 10-14 дней, а при ВП, вызванной стафилококком, грамотрицательными энтеробактериями или синегнойной палочкой, – 14 дней и больше. При осложненном течении ВП, наличии внегочечных очагов инфекции и медленном ответе на лечение длительность антибиотикотерапии определяют индивидуально.

Критерии выбора препаратов. В отечественных рекомендациях подчеркивается, что антибактериальные препараты, используемые для эмпирической терапии ВП, должны удовлетворять следующим критериям:

- направленный спектр противомикробного действия – высокую активность в отношении основных вероятных возбудителей ВП;
- оптимальный профиль безопасности (низкая частота развития побочных эффектов);
- способность создавать высокие концентрации в тканях и биологических жидкостях органов дыхания;
- оптимальное соотношение цена/эффективность;
- удобство применения, которое способствовало бы соблюдению больным требуемого режима лечения (комплаенс).

Подготовил Федор Добровольский



Термоабляция паром – эффективный метод лечения эмфиземы

Результаты 12-месячного исследования STEP-UP подтверждают эффективность уменьшения объема легких при помощи термоабляции паром, что ассоциировалось с улучшением функции органа и качества жизни у пациентов с эмфиземой. Как заявил ведущий автор исследования P. Shah из клиники Royal Brompton (Лондон, Великобритания), по сравнению со стандартными методами лечения направленная термоабляция более пораженных сегментов легких с сохранением менее патологически измененных способствовала клинически и статистически значимому улучшению их функции и качества жизни через 6 и 12 мес с приемлемым профилем безопасности. Нехирургические методы лечения эмфиземы (в т. ч. имплантация клапанов или спиралей) менее рискованные, но, как правило, предполагают воздействие на всю долю сразу, даже когда объем здоровых и пораженных тканей в ней сопоставим. Кроме того, имплантация клапанов не всегда эффективна из-за наличия коллатеральной вентиляции по причине неполной герметизации.

В испытании STEP-UP 69 пациентов были рандомизированы на 2 группы: исследуемой терапии (n=45) и стандартного лечения (n=24). Экспериментальная терапия заключалась в абляции наиболее пораженных сегментов одной верхней доли легкого с последующим воздействием на контралатеральную долю спустя 13 нед.

Через 6 мес различие в увеличении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) от исходного между группами составляло 14,7% (p<0,0001), а через 12 мес – 12,8% (p=0,0039). Показатель Респираторного опросника Госпиталя св. Георгия (SGRQ) в группе исследуемой терапии через 6 мес увеличился на 9,7 балла (p=0,0021), через 12 мес – на 12,1 балла (p=0,0021). Спустя год среднее сокращение остаточного объема легких (вторичная конечная точка) у больных после абляции составило 237 мл. Статистически значимых различий в результатах пробы с 6-минутной ходьбой между группами не наблюдалось (табл.).

Таблица. Изменение вторичных конечных точек спустя 12 мес				
	Термоабляция паром	Контроль	Разница между группами (95% ДИ)	Значение p
ФЖЕЛ (мл)	110,2	-128,3	238,5 (28,6-448,3)	0,0269
Остаточный объем (мл)	-159,1	78,3	-237,4 (от -499,2 до 24,5)	0,0747
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	8,8	5,1	3,6 (от -33,3 до 40,6)	0,8442
Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДИ – доверительный интервал				

В течение 12 мес наблюдения было зафиксировано 24 побочных эффекта (ПЭ) со стороны дыхательной системы (с одинаковой частотой в обеих группах), из которых 71% пришлось на первые 90 дней после лечения. У 3 пациентов группы термоабляции имели место тяжелые ПЭ, связанные с лечением (из них 1 случай пневмонии, 1 – кровохарканья и 1 летальный исход). Непредвиденных ПЭ, связанных с абляцией, в рамках работы не зафиксировано. В целях повышения безопасности авторы исследования учли результаты предыдущих испытаний, анализ которых показал, что тяжесть и продолжительность тяжелых респираторных ПЭ увеличивались пропорционально объему доли, подвергшейся абляции, особенно если он превышал 1700 мл за 1 процедуру.

Shah P.L., Gompelmann D., Valipour A. et al. Thermal Vapour Ablation to Reduce Segmental Volume in Patients With Severe Emphysema: STEP-UP 12 Month Results.

Февипипрант перспективен в лечении тяжелой рефрактерной бронхиальной астмы

В журнале Lancet были опубликованы результаты исследования экспериментального лекарственного средства, предназначенного для терапии эозинофильной бронхиальной астмы (БА). Препарат февипипрант (QAW039) для перорального приема был разработан в Университете Лестера (Великобритания) и представляет собой антагонист рецепторов простагландина D₂ типа 2.

S. Gonem и соавт. провели моноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование при участии пациентов с персистирующей астмой среднетяжелого или тяжелого течения и эозинофилией мокроты ≥2%. После 2-недельного вводного периода пациенты, стратифицированные на основании результатов терапии кортикостероидами и данных бронхоскопии, были рандомизированы в соотношении 1:1 для перорального приема 225 мг февипипранта (n=30) или плацебо (n=31) 2 раза в день на протяжении 12 нед. За этапом лечения последовал 6-недельный период вымывания. Первичной конечной точкой было изменение концентрации эозинофилов в мокроте от исходного уровня.

После 12 нед терапии эозинофилия мокроты уменьшилась в среднем с 5,4 (95% ДИ 3,1-9,6) до 1,1% (0,7-1,9) в группе февипипранта и с 4,6 (2,5-8,7) до 3,9% (95% ДИ 2,3-6,7) в группе плацебо. По сравнению с исходным уровнем количество эозинофилов в мокроте снизилось в 4,5 и 1,3 раза соответственно (95% ДИ 1,7-7,0; p=0,0014). Февипипрант продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: в группе терапии не было зафиксировано ни серьезных ПЭ, ни летальных исходов. Кроме того, препарат способствовал уменьшению эозинофильного воспаления в подслизистом слое бронхов, увеличению ОФВ₁ после бронходилатации, улучшению контроля астмы, а также качества жизни пациентов. Авторы сообщили,

что воздействие исследуемого препарата на эозинофильное воспаление было сопоставимо по эффективности с таковым меполизумаба, моноклонального антитела к интерлейкину 5, но, в отличие от последнего, февипипрант не изменял концентрацию эозинофилов в крови.

Таким образом, можно утверждать, что февипипрант способствует уменьшению эозинофильного воспаления в дыхательных путях и хорошо переносится пациентами с рефрактерной эозинофильной БА среднетяжелого и тяжелого течения, несмотря на ингаляционное лечение кортикостероидами. В настоящее время существует необходимость в дополнительных исследованиях с целью подтверждения полученных результатов.

Gonem S., Berair R., Singapur A. et al. Fevipirant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Fevipirant Shows Promise for Severe, Refractory Asthma. Medscape, 11 Aug 2016.

Сравнительное исследование комбинированного лечения и монотерапии хронического обструктивного заболевания легких

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, которое только в США ежегодно становится причиной ~135 тыс. смертей. В настоящее время, кроме отказа от курения и длительной оксигенотерапии (у пациентов с персистирующей гипоксемией), не существует методов лечения, способных достоверно повлиять на клиническое течение ХОЗЛ. В основном врачебные мероприятия направлены на облегчение симптомов и сокращение частоты обострений.

За последнее десятилетие фармацевтические компании достигли значительных успехов в разработке новых бронхолитиков длительного действия, а также более эффективных способов доставки лекарственного средства. Большое внимание уделяется новым фиксированным комбинациям препаратов с различным механизмом действия. Одним из объектов недавних клинических исследований стало фиксированное сочетание антихолинергического средства тиотропия и олодатерола, β-адреномиметика длительного действия.

В указанном контролируемом исследовании пациенты (n=5162) из 25 стран с умеренным и очень тяжелым течением ХОЗЛ были рандомизированы на 3 группы: монотерапии тиотропином, приема олодатерола или применения фиксированной комбинации данных препаратов 1 р/сут на протяжении 1 года. Больные получали лекарственное средство при помощи небулайзера RespiMat® производства Boehringer Ingelheim.

В качестве комбинированной первичной конечной точки были приняты показатели функции легких (ОФВ₁, измеренный в течение первых 3 ч после введения препарата, через 24 ч после ингаляции и непосредственно перед применением следующей дозы) и показатель SGRQ.

В отличие от монотерапии тиотропином или олодатеролом на фоне приема лекарственной комбинации уже в течение первых 3 ч отмечалось клинически и статистически значимое увеличение показателя ОФВ₁. Схожие результаты в отношении ОФВ₁ были получены через 24 ч. Спустя 24 нед показатель SGRQ был значительно лучше исходного во всех трех группах, однако максимально выраженный результат был зафиксирован у пациентов группы комбинированного приема препаратов.

Частота возникновения ПЭ, наиболее распространенным среди которых оказалось обострение ХОЗЛ, была сопоставимой во всех группах. Значительная часть ПЭ оценивались как легкие или умеренной тяжести, и только 6-7,1% всех неблагоприятных событий были связаны с лечением.

Ученые перечислили преимущества изучавшейся комбинированной терапии:

- лучшая приверженность пациентов с ХОЗЛ к лечению, особенно если учесть, что такие больные имеют множество сопутствующих патологий, требующих назначения дополнительных лекарственных средств (только в настоящем исследовании у 86% участников имело место как минимум одно коморбидное заболевание);
- длительность действия – 24 ч, что делает их применение удобным для пациентов с ХОЗЛ;
- отсутствие в составе препаратов кортикостероидов (по мнению экспертов, назначение гормональных лекарственных средств пациентам с легким или среднетяжелым течением ХОЗЛ нецелесообразно и ассоциировано с развитием потенциальных стероидиндуцированных ПЭ).

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод о том, что эффективность применения фиксированных комбинаций β-агонистов и антихолинергических средств длительного действия для лечения ХОЗЛ (в частности, сочетания олодатерола и тиотропия) превышает таковую монотерапии данными препаратами и ассоциируется с хорошим профилем безопасности и переносимости.

Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Eur Resp J. 2015;45:969-979. Tiotropium and Olodaterol Fixed-dose Combination Versus Mono-components in COPD (GOLD2-4). Combination Therapies for COPD. Medscape, 07 May 2015.

Подготовила **Дарья Коваленко**

Муцитус

ердостеїн

капс. 150 мг №12

капс. 300 мг №12



* під "ціну знижено" слід розуміти зниження закупівельної ціни на лікарські форми препарату Муцитус капс. 150 мг №12 і капс. 300 мг №12 від заводу виробника Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу
МУЦИТУС (MUCITUS)

Склад: діюча речовина: *erdosteine*; 1 капсула містить ердостеїну 150 мг або 300 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; оболонка для капсул по 150 мг: діамантовий синій (Е 133), кармоїзин (Е 122), хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), желатин; оболонка для капсул по 300 мг: діамантовий синій (Е 133), титану діоксид (Е 171), желатин. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Ердостеїн – муколітична сполука, дія якої опосередкована її активними метаболітами. Ці метаболіти мають вільні тіолові групи, які спричиняють руйнування дисульфідних містків, що зв'язують волокна глікопротеїнів, і таким чином зменшують еластичність та в'язкість слизу. В результаті засіб допомагає очищенню дихальних шляхів від секрету та підвищує ефективність мукоциліарного механізму у видаленні слизу та слизово-гнійних виділень з верхніх та нижніх дихальних шляхів. Також ердостеїн знижує адгезивну здатність грампозитивних та грамнегативних бактерій до епітелію дихальних шляхів. Ердостеїн також діє як акцептор вільних радикалів кисню, запобігає їхньому утворенню локально та значущо зменшує рівень 8-ізопростану як маркера перекисного окислення ліпідів. На протизапальний ефект ердостеїну *in vitro* та *in vivo* також вказувало зниження синтезу деяких прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8). Ердостеїн перешкоджає інгібуванню альфа-1-антитрипсину тютюновим димом, запобігаючи таким чином ураженням, що спричиняються смогом або тютюнопалінням. Більше того, ердостеїн збільшує концентрацію IgA в дихальних шляхах у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та запобігає інгібуванню гранулоцитів, викликаному тютюнопалінням. **Фармакокінетика.** Ердостеїн швидко абсорбується; метаболізується печінкою, з утворенням щонайменше 3 активних метаболітів, найбільш поширеним (у процентному відношенні) та активним з яких є N-тіодигліколілгомоцистеїн (метаболіт 1, або M1). Основні фармакокінетичні параметри (для M1): максимальна концентрація (C_{max}) – 3,46 мкг/мл; час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) – 1,48 години; площа під кривою «концентрація-час» (AUC) – 12,09 мг/л/год. Рівень зв'язування ердостеїну з білками плазми крові становить 64,5 %. Елімінація відбувається через сечу та кал, де були виявлені лише неорганічні сульфати. Період напіввиведення становить більше 5 годин. **Клінічні характеристики. Показання.** Зменшення в'язкості та полегшення відхаркування бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, таких як бронхіт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гіперсекреторна бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба. Профілактика рецидивних епізодів інфекцій та ускладнень після хірургічних втручань, таких як пневмонія або частковий ателектаз легень. Також цей препарат показаний як супутня терапія з антибіотиками у випадку бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Муцитус призначають внутрішньо незалежно від прийому їжі. Для дітей віком від 8 до 12 років рекомендована доза становить 150 мг 2 рази на добу; для дорослих дітей старше 12 років – по 300 мг 2 рази на добу. Курс лікування визначає лікар. При гострих неускладнених захворюваннях препарат застосовують 5-10 днів. Термін лікування при хронічних захворюваннях визначає лікар. Для пацієнтів літнього віку зміна дозування не потрібна. **Діти.** Препарат протипоказаний дітям віком до 8 років. **Побічні реакції.** Іноді застосування ердостеїну може спричинити небажані реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як відчуття печіння та болі в шлунку, нудота, блювання та, рідко, діарея. В декількох випадках на початку терапії спостерігалися агевзія або дизгевзія. Реакції гіперчутливості, такі як шкірні висипання або неочікувана гіперпірексія, еритема, набряк Квінке, виникають рідко. З боку нервової системи можливий головний біль. **Упаковка.** По 6 капсул у стрипі, по 2 або 5 стрипів у картонній упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Плот № 25-27, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Канчигам, Даман – 396 210 (Фаза II), Індія.

MACLEODS

Представництво в Україні: ТОВ "Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед"

Україна, Київ, вул. Здолбунівська, 7д, тел./факс: (044) 574-42-94, e-mail: macleods@nbi.com.ua

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях та розповсюдження серед лікарів на семінарах, симпозіумах та конференціях, присвячених медичній тематиці. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво компанії.

M. Moretti, Италия

Роль эрдостеина в лечении ХОЗЛ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – это прогрессирующая болезнь, которая характеризуется ограничением воздушного потока в дыхательных путях, в значительной степени являющимся необратимым. Важную роль в патогенезе этого заболевания играет оксидантно-антиоксидантный дисбаланс, а данная статья посвящена эрдостеину – муколитическому препарату с выраженной антиоксидантной активностью, который может улучшить результаты лечения ХОЗЛ.

Лечение ХОЗЛ обычно включает в себя профилактические меры, такие как отказ от курения, и медикаментозные средства, в том числе бронхолитики, кортикостероиды, антибиотики и муколитики. Гиперсекреция слизи является важным звеном патогенеза ХОЗЛ и ассоциируется с худшими исходами. Применение муколитических препаратов позволяет уменьшить вязкоэластичные свойства мокроты и улучшить ее клиренс. У пациентов с обострением хронического бронхита (ХБ) или ХОЗЛ добавление муколитиков к стандартной терапии способствует существенному уменьшению выраженности симптомов и улучшению мукоцилиарного клиренса (МЦК). У больных с клинически стабильным ХОЗЛ применение муколитиков ассоциируется со снижением частоты и длительности обострений. В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества (P.J. Poole, P.N. Black, 2006) сделан вывод о том, что длительный прием муколитических препаратов может быть особенно полезным для пациентов с частыми, продолжительными и/или тяжелыми обострениями ХОЗЛ.

Появляется все больше доказательств того, что в патогенезе как местного воспаления в легких, так и системных проявлений ХОЗЛ, важную роль играет окислительный стресс. Благоприятные эффекты муколитического препарата эрдостеина включают не только изменение вязкости слизи и улучшение мукоцилиарного клиренса, но и клинически значимый прямой антиоксидантный эффект, а также синергизм с антибактериальной терапией. Эти свойства эрдостеина могут быть успешно использованы в лечении ХОЗЛ.

Фармакология

Эрдостеин был создан как муколитический препарат и с 1995 года широко применяется по этому показанию более чем в 40 странах мира. Молекула эрдостеина характеризуется наличием двух атомов серы, один из которых включен в алифатическую боковую цепь, а второй – в гетероциклическое кольцо (тиолактон). Молекула устойчива только в сухом состоянии или в кислой среде желудка. При переходе в более щелочную среду тиолактоновое кольцо медленно открывается с превращением в конечном итоге (в кровеносном русле) в активный метаболит – N-тиодигликолилхармоисеин (метаболит I). Наличие у него свободной тиоловой группы (SH) обеспечивает многофакторный механизм действия препарата (табл.).

Муколитическая активность. Свободная сульфгидрильная группа взаимодействует с дисульфидными мостиками гликопротеинов бронхиальной слизи, изменяя физические свойства мокроты. В исследованиях с участием больных с ХБ и ХОЗЛ (как с обострением, так и со стабильным течением) была подтверждена способность эрдостеина снижать вязкость и эластичность мокроты, уменьшать содержание в ней фукозы и сухую макромолекулярную массу (маркеры содержания гликопротеинов в слизи), улучшать мукоцилиарный клиренс, сокращать общий объем бронхиального секрета при обострении (S. Busin, 1991; C.F. Marchioni et al., 1990; D. Olivieri et al., 1991; R. Scuri et al., 1988).

Антибактериальная активность. Сульфгидрильная группа метаболита I может ингибировать адгезию бактерий к слизистой оболочке, что подтверждено в исследовании *in vitro* (P.C. Braga et al., 1999), и благодаря этому предупреждать бактериальную колонизацию нижних дыхательных путей.

Таблица. Многофакторный механизм действия эрдостеина
Муколитический эффект
Снижение вязкости мокроты
Улучшение мукоцилиарного клиренса
Антибактериальная активность
Подавление адгезии бактерий к слизистой оболочке дыхательных путей
Повышение концентрации антибиотика в мокроте
Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты
Повышение уровня глутатиона в бронхоальвеолярной жидкости
Снижение продукции активных форм кислорода и перекисного окисления липидов
Снижение уровня провоспалительных цитокинов в бронхиальном секрете

Кроме того, G. Ricevuti и соавт. (1988) показали, что при добавлении эрдостеина к амоксициллину у больных с обострением ХОЗЛ/ХБ концентрация антибиотика в мокроте (но не в сыворотке) значительно возрастает. Вероятно, муколитическая активность эрдостеина улучшает диффузию амоксициллина в бронхиальный секрет, что обеспечивает синергетическую эффективность этих препаратов.

Антиоксидантная и противовоспалительная активность. Доклинические исследования *in vitro* показали наличие у метаболита I способности напрямую связывать свободные радикалы (K. Miyake et al., 1999; H. Hosoe et al., 2002; P.C. Braga et al., 2000).

В исследованиях на животных эрдостеин оказывал защитное действие при различных типах повреждения тканей, опосредованных окислительным стрессом. В этих работах он предотвращал накопление свободных радикалов и повышал активность антиоксидантных защитных механизмов, тем самым уменьшая перекисное окисление липидов, инфильтрацию тканей нейтрофилами и апоптоз клеток (M. Moretti, C.F. Marchioni, 2007).

Антиоксидантный эффект эрдостеина был подтвержден и в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях у здоровых курильщиков (I. Basyigit et al., 2005) и у пациентов с ХОЗЛ (R.W. Dal Negro et al., 2008), у которых применение этого препарата вызывало уменьшение уровня свободных радикалов, провоспалительных цитокинов, маркеров активности перекисного окисления липидов. Также R.W. Dal Negro и соавт. (2008) показали, что эрдостеин может восстанавливать чувствительность β_2 -адренергических рецепторов у курильщиков с ХОЗЛ и сниженным ответом на салбутамол, что косвенно подтверждает его защитный эффект против перекисного окисления липидов.

Еще одна работа R.W. Dal Negro и соавт. (2008) показала существенное снижение концентрации лейкотриенов (LTB4 и LTE 4) в сыворотке и моче у пациентов с легкой бронхиальной астмой и стабильным ХОЗЛ после 10-дневного курса приема эрдостеина, коррелировавшее со снижением уровня активных форм кислорода, что свидетельствует о потенциальной противовоспалительной активности препарата. Ранее M. Dal Sasso с коллегами (2005) продемонстрировали синергетическую активность эрдостеина и кортикостероидов *in vitro*.

Клиническая эффективность

Эффективность эрдостеина была изучена более чем в 20 контролируемых клинических исследованиях.

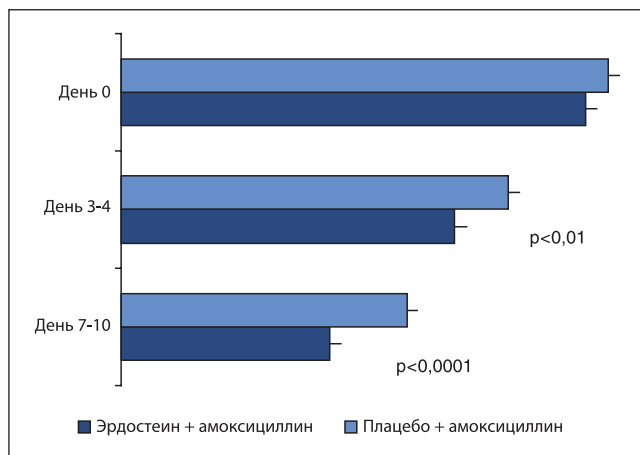


Рис. 1. Динамика общей клинической оценки при лечении обострения ХОЗЛ амоксициллином в комбинации с эрдостеином или плацебо

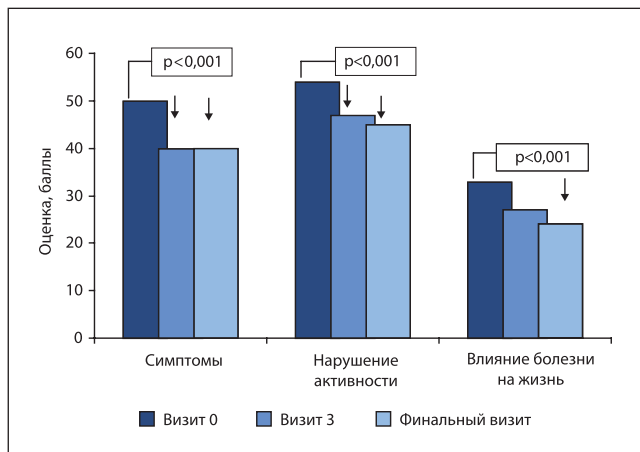


Рис. 2. Динамика показателей отдельных доменов SGRQ у пациентов со стабильным ХОЗЛ, получавших в течение 8 месяцев эрдостеин в исследовании EQUALIFE

Лечение обострений ХБ или ХОЗЛ

В международном многоцентровом проспективном двойном слепом исследовании ECOBES принимали участие 237 пациентов с обострением ХБ или ХОЗЛ, которых рандомизировали в две группы для лечения комбинацией амоксициллина с эрдостеином (А + Е) или с плацебо (А + П). Длительность терапии составляла от 7 до 10 дней. В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана общая клиническая оценка, включавшая такие параметры, как внешний вид и вязкость мокроты, затруднение ее откашливания, хрипы при аускультации, выраженность кашля и одышки. В итоге в группе А + Е было отмечено достоверно более раннее и более выраженное улучшение общей клинической оценки по сравнению с группой А + П. Такие же результаты были получены и в дополнительном анализе, включившем только пациентов, удовлетворяющих спирометрическим критериям диагноза ХОЗЛ согласно рекомендациям GOLD (n=175) (рис. 1).

В похожем исследовании К.С. Mohanty и соавт. (2001) добавление эрдостеина к ципрофлоксацину также приводило к более выраженному и более быстрому уменьшению выраженности клинических симптомов по сравнению с группой, получавшей только антибиотик.

При сравнении с другими муколитиками при обострении ХОЗЛ эрдостеин продемонстрировал как минимум сопоставимую или же более высокую эффективность. Так, в исследовании J.C. Tellings и соавт. (1991) у пациентов, принимавших эрдостеин, отмечено более быстрое и более существенное уменьшение тяжести и частоты симптомов по сравнению с амброксолом. В исследовании A. Zanasi и др. (1991) эрдостеин превзошел N-ацетилцистеин в снижении частоты кашля, уменьшении вязкости и объема мокроты. При этом в группе эрдостеина наблюдалось меньше желудочно-кишечных побочных эффектов и, соответственно, лучший комплайенс.

Post hoc анализ, проведенный J. Naughey и соавт. (2007), показал высокую экономическую эффективность добавления эрдостеина к стандартной схеме терапии обострения ХОЗЛ.

Кратко- и долгосрочная терапия при стабильном ХОЗЛ

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях краткосрочное лечение (<12 недель) эрдостеином привело к улучшению оцениваемых клинических показателей (объем мокроты, выраженность симптомов, показатели функции легких) по сравнению с группой плацебо (G. Ghiringhelli et al., 1995; M. Aubier et al., 1999).

Задачей более продолжительных исследований была оценка способности эрдостеина уменьшать частоту и тяжесть обострений ХОЗЛ – одного из важнейших факторов, определяющих прогноз и экономическое бремя этого заболевания, а также качество жизни больных. Одним из них стало многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EQUALIFE, включившее 155 больных ХОЗЛ, получавших эрдостеин 600 мг/сут или плацебо в дополнение к стандартной терапии в течение 8 месяцев. За этот период времени у пациентов, получавших эрдостеин, было на 30% меньше обострений и на 58% меньше дней, проведенных в больнице, по сравнению с группой плацебо. Применение эрдостеина также привело к улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, согласно опросникам SGRQ (госпиталя св. Георгия) и SF-36 (рис. 2). Фармакоэкономический анализ результатов этого исследования показал снижение расходов в группе эрдостеина на 30% по сравнению с плацебо.

Безопасность и переносимость

Эрдостеин не оказывает влияния на желудочную слизь, поскольку в кислой среде обе тиоловые группы блокированы. Клинические исследования подтвердили хорошую гастроинтестинальную переносимость препарата как при краткосрочном, так и при длительном лечении, в отличие от других муколитиков.

Для эрдостеина не установлены какие-либо клинически значимые лекарственные взаимодействия.

Отдельные исследования у пожилых лиц и у больных с легкой почечной или печеночной недостаточностью не показали повышения частоты нежелательных реакций. У пациентов, страдающих тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, дозу препарата стоит уменьшить вдвое.

Постмаркетинговые исследования безопасности подтвердили, что эрдостеин очень хорошо переносится пациентами и не вызывает каких-либо опасений.

Список литературы находится в редакции

Реферативный перевод с англ. **Натали Мищенко**



Диагностика идиопатического легочного фиброза

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) не относится к категории редких заболеваний легких – заболеваемость ИЛФ сопоставима по уровню с заболеваемостью туберкулезом в странах Западной Европы. Вместе с тем практикующие пульмонологи и рентгенологи не владеют достаточным уровнем знаний о клинической и радиологической семиотике этого заболевания.

Идиопатический легочный фиброз – это специфическая форма хронической прогрессирующей интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной природы, наблюдаемая в основном у лиц пожилого и старческого возраста, ограниченная поражением легких и ассоциированная с гистопатологическим и/или радиологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии [1].

ИЛФ характеризуется чрезвычайно неблагоприятным прогнозом – средняя продолжительность жизни больных от момента установления диагноза составляет от 2,5 до 3,5 лет.

За последние 15 лет было проведено 7 крупных исследований по изучению заболеваемости и распространенности ИЛФ с использованием как широких, так и узких критериев верификации диагноза. В исследовании E.R. Fernandez-Perez и соавт. [2], проведенном в США, применялись жесткие критерии учета больных – возраст >50 лет, наличие паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при патогистологическом изучении биоптатов легких или достоверных признаков ОИП-паттерна при компьютерной томографии (КТ). В результате установлено, что заболеваемость ИЛФ составила 8,8 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность – 27,9 случая на 100 тыс.

Этиология заболевания до настоящего времени не установлена. Рассматриваются потенциальные факторы риска – курение, пыль металлов и древесины, гастроэзофагеальный рефлюкс, генетическая предрасположенность.

Предполагается, что вследствие воздействия какого-то неустановленного фактора повреждается нормальный структурный слой, который разделяет полость альвеолы от просвета капилляра. Он состоит из эпителиальных клеток, базальной мембраны и эндотелиальных клеток капилляра. Далее включаются репаративные процессы с высвобождением эпителиальноклеточных медиаторов и проникновением факторов крови, включая факторы коагуляции, в просвет альвеол. Процесс приобретает организующий характер, инициируется рубцевание, и на каком-то этапе процесс фиброобразования выходит из-под контроля. Причины повреждения, в равной мере как и причины прогрессирующего фиброобразования, до настоящего времени не установлены.

Клинические симптомы

ИЛФ обычно проявляется постепенно нарастающей одышкой, реже – непродуктивным кашлем, который нередко имеет приступообразный характер и отличается рефрактерностью к противокашлевым средствам. Отличительной особенностью ИЛФ является незаметное появление симптомов – пациент обычно затрудняется указать сроки появления одышки с точностью до полугода, а иногда и более. Среди больных преобладают мужчины. ИЛФ типично возникает в шестом или седьмом десятилетии жизни. Пациенты в возрасте до 50 лет встречаются редко, у таких больных впоследствии могут проявиться симптомы системного заболевания соединительной ткани, отсутствовавшие на момент установления диагноза ИЛФ. У большинства больных период от начала появления симптомов до обращения к врачу превышает 6 месяцев.

Деформация ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек» отмечается у 25-50% пациентов. При аускультации феномен «треск целлофана» в конце выдоха определяется в нижних отделах, а затем над всей поверхностью легких.

Признаки хронического легочного сердца (периферические отеки) могут наблюдаться в поздних стадиях заболевания.

Клиническое течение ИЛФ характеризуется постепенным ухудшением состояния больных, однако нередко наступает резкое прогрессирование, связанное с вирусной инфекцией, развитием пневмонии или диффузного альвеолярного повреждения (ДАП).

Обязательным для диагностики ИЛФ является присутствие морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии [1, 3].

Гистопатологический паттерн ОИП

Отличительным гистопатологическим признаком и главным диагностическим критерием является гетерогенное чередование при малом увеличении областей

фиброза и сотовых изменений с участками менее пораженной или нормальной паренхимы (рис. 1) [1, 4].

Эти гистопатологические изменения часто наблюдаются в субплевральных и парасептальных участках. Воспаление обычно слабое, характеризуется пятнистой интерстициальной инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками с гиперплазией пневмоцитов 2 типа и бронхиолярного эпителия. Зоны фиброза состоят преимущественно из плотного коллагена, хотя также постоянно находят рассеянные выпуклые субэпителиальные очаги пролиферирующих фибробластов и миофибробластов (так называемые очаги фибробластов) [5].

Фибробластические фокусы представляют собой мелкие очажки с наличием фибробластов и миофибробластов в нежно окрашенном межклеточном веществе (рис. 2).

Фибробластические фокусы не являются специфичным признаком ОИП, однако их наличие, причем в значительном количестве, важно для установления диагноза.

«Сотовые» изменения обнаруживают в большинстве операционных биопсий легочной ткани, они представляют собой расширенные воздушные пространства, обычно выстланные кубическим эпителием, среди очагов фиброза (рис. 3) [3].

Внутри микрокист часто присутствуют слизистые массы, а также могут быть включения из альвеолоцитов, клеток крови и клеток воспаления [1].

Участки фиброза, не связанные с «сотами», – еще один типичный гистологический признак ОИП. В очагах фиброза и в стенках «сот» часто можно видеть гиперплазию гладких мышц, которая в части наблюдений может быть весьма выраженной.

При ОИП возможно обнаружение плоскоклеточной метаплазии бронхиолярного эпителия, а также эпителия, выстилающего аденоматозные «сотовые» структуры, редко – ослификации, облитерирующего эндартериита. Однако эти изменения неспецифичны и развиваются вторично.

При исследовании биопсий в фазу острой ОИП имеет место сочетание картины ОИП и ДАП или реже – организующей пневмонии.

ДАП при обострении ОИП характеризуется мозаичной картиной поражения легких, с утолщением межальвеолярных перегородок за счет фибробластов и миофибробластов с минимальной воспалительной инфильтрацией, выраженной гиперплазией альвеолоцитов II типа, иногда с признаками их атипии, появлением гиалиновых мембран, фибриновых тромбов в мелких сосудах, плоскоклеточной метаплазией бронхиолярного эпителия.

Паттерн ОИП не является патогномоничным для ИЛФ, он встречается и при других интерстициальных заболеваниях легких, в частности при диффузных заболеваниях соединительной ткани с поражением легких [6]. То есть ОИП-паттерн не обязательно указывает на наличие ИЛФ,

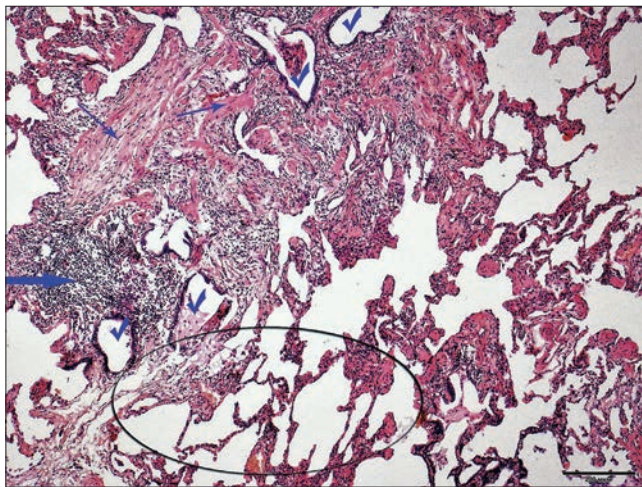


Рис. 1. Больной К., 68 лет, ИЛФ, хирургическая биопсия легкого

На малом увеличении представлен типичный паттерн ОИП. Определяется гетерогенность гистологических изменений легочной ткани – представлен как фрагмент разрастаний фиброзной ткани, так и участки мало измененной легочной паренхимы, с признаками разрастания полостей альвеол (овал). Единичные микрокисты (галочки), выстланные бронхиолярным эпителием, среди фиброзных разрастаний (стрелочки). В некоторых кистозных полостях – слизистые массы с небольшими включениями слущенных клеток эпителия, макрофагов, лимфоцитов. Единичное умеренное лимфоидноклеточное скопление (стрелка). Многочисленные миофибробластические очажки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ×40



В.К. Гаврисюк



И.В. Лискина

но во всех случаях ИЛФ обязательно присутствие морфологических признаков ОИП [1].

В 2000 году Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество опубликовали первое международное положение по диагностике и лечению ИЛФ – American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement (2000) [3].

Положение предусматривало обязательную верификацию диагноза методом хирургической биопсии легких. Эта рекомендация была основана на результатах оценки достоверности диагностики ИЛФ на основе клинических симптомов, данных рентгенографии и КТ органов грудной полости в сравнении с результатами биопсии. Так, достоверность диагноза, основанного только на клинических данных, составила 62%, а применение рентгенографии и КТ повышало точность диагностики всего до 76%.

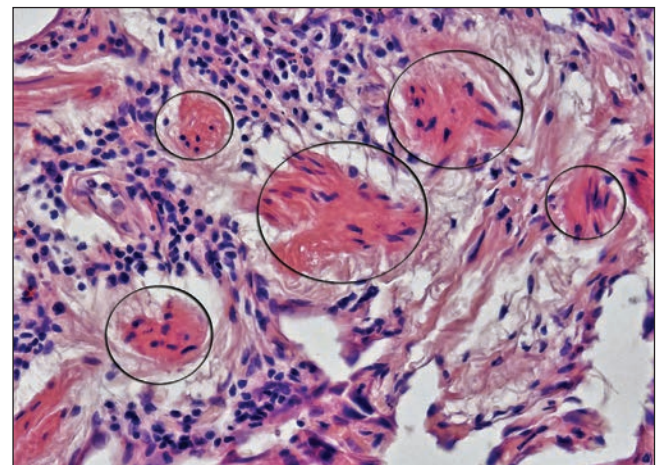


Рис. 2. Больной К., 68 лет, ИЛФ, хирургическая биопсия легкого

На большом увеличении представлено несколько типичных миофибробластических очажков среди фиброзных разрастаний и скоплений лимфоидных клеток. Кружками помечены миофибробластические очажки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ×200

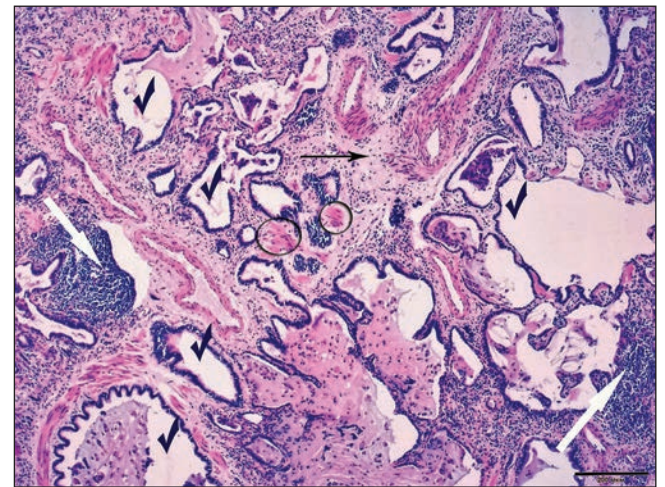


Рис. 3. Больной Т., 70 лет, ИЛФ, хирургическая биопсия легкого

На малом увеличении представлен типичный паттерн «сотового» легкого. Определяются многочисленные микрокисты, выстланные бронхиолярным эпителием (галочки) среди фиброзных разрастаний (стрелочка). Во многих кистозных полостях определяются слизистые массы с небольшими включениями слущенных клеток эпителия, макрофагов, лимфоцитов. Единичные умеренные лимфоидноклеточные скопления (стрелки). Последние расположены преимущественно перибронхиолярно. Кружками помечены миофибробластические очажки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ×40

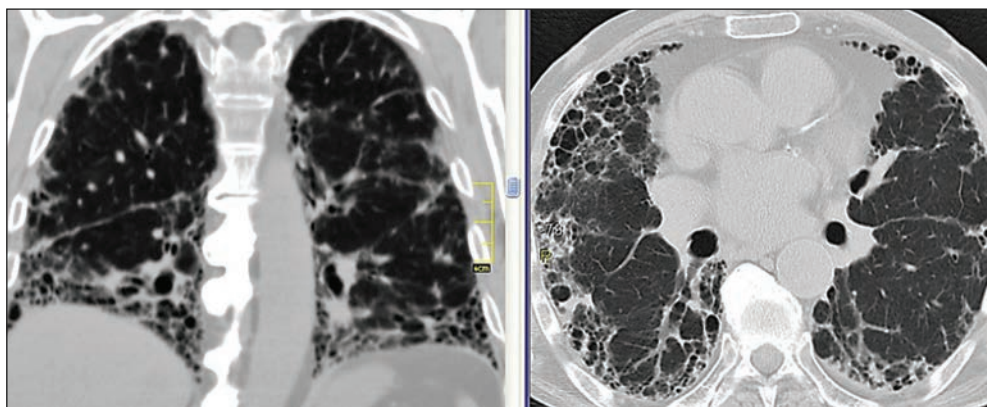


Рис. 4. КТВР больного С., 75 лет. КТ-паттерн ОИП: преобладает субплевральная и базальная локализация, наблюдаются ретикулярные изменения и сотовость при отсутствии признаков несоответствия ОИП-паттерну

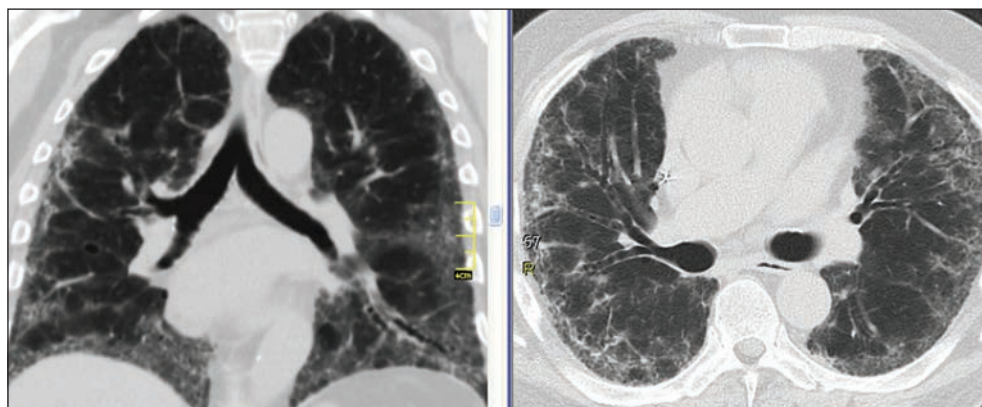


Рис. 5. КТВР больного Д., 64 года. КТ-паттерн возможной ОИП: преобладает субплевральная и базальная локализация, наблюдаются ретикулярные изменения при отсутствии признаков несоответствия ОИП-паттерну, однако отсутствует сотовость. Для верификации диагноза пациенту необходимо проведение биопсии легкого

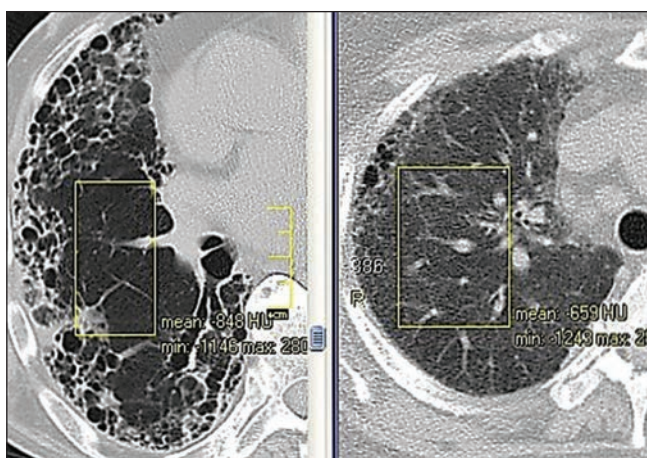


Рис. 6. КТВР больного С., 75 лет, ИЛФ (слева), плотность паренхимы: -848 HU. КТВР больного Т., 61 год, гиперсенситивный пневмонит (справа): обширные изменения по типу «матового стекла», плотность паренхимы: -659 HU

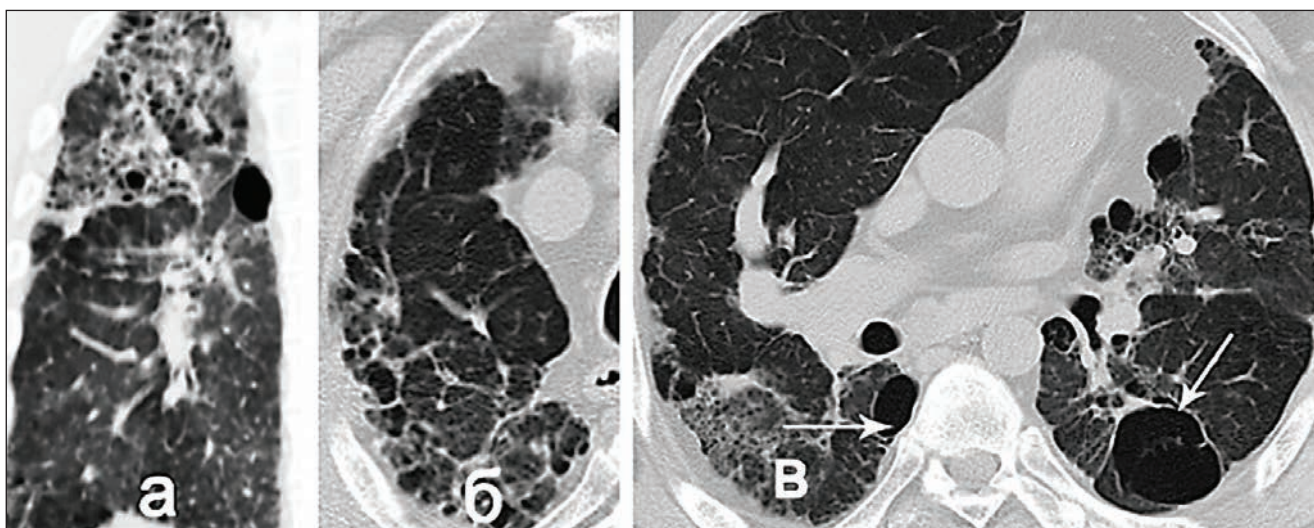


Рис. 7. КТВР больного М., 52 года. Признаки, исключающие диагноз ИЛФ: поражение верхней доли (а), преимущественно второго сегмента (б); множественные кисты (стрелки), не связанные с участками сотовости (в); участок уплотнения паренхимы в шестом сегменте правого легкого

Опыт научных исследований, накопленный с момента опубликования в 2000 году соглашения по ИЛФ, обусловил необходимость уточнения критериев диагностики заболевания и пересмотра некоторых принципов лечения больных. Прежде всего, это было связано с бурным развитием технологий в области КТ. За следующие 10 лет диагностические возможности КТ возросли настолько, что по результату морфологической диагностики этот метод стал успешно конкурировать с методом патогистологического исследования.

В связи с этим в 2011 году было опубликовано новое руководство по диагностике и ведению ИЛФ, принятое Американским торакальным обществом, Европейским респираторным обществом, Японским респираторным обществом и Латиноамериканской торакальной ассоциацией — An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management (2011) [1].

Радиологический паттерн ОИП

В новом руководстве представлена характеристика КТ-паттерна ОИП (таблица).

Наверное, не совсем правильно использовать термин «КТ-паттерн ОИП», поскольку термин «ОИП» относится к области патогистологии. По-видимому, более корректной является следующая формулировка: «При комбинации четырех признаков практически в 100% случаев наблюдается присутствие гистопатологического паттерна ОИП» [7].

Если все четыре признака присутствуют, хирургическая биопсия не проводится. Если имеется комбинация трех признаков, констатируется наличие возможной ОИП, требующей подтверждения путем биопсии. Наличие даже одного из семи перечисленных признаков несоответствия исключает диагноз ИЛФ.

Рисунок 4 демонстрирует КТ-паттерн ОИП: на томограмме больного С. присутствуют все 4 признака.

На рисунке 5 представлен КТ-паттерн возможной ОИП: на томограмме больного Д. присутствуют 3 признака — отсутствует сотовость, в связи с чем пациенту необходима верификация диагноза методом биопсии легкого.

Необходимо отметить, что «сотовое легкое» представляет конечную стадию многих интерстициальных болезней легких (end-stage lung) — гиперсенситивного пневмонита, саркоидоза легких, резистентного к глюкокортикостероидной и иммуносупрессивной терапии; других форм идиопатических интерстициальных пневмоний [8]. В связи с этим важное значение в диагностике ИЛФ имеет учет семи признаков несоответствия ОИП-паттерну, представленных в таблице. Следует отметить, что для исключения диагноза ИЛФ достаточно присутствия даже одного из этих признаков.

На рисунке 6 представлены КТВР двух пациентов с субплевральными сотовыми изменениями паренхимы легких. У пациента Т. (правая часть рисунка) определяется диффузное снижение прозрачности паренхимы (денситометрия: -659 HU) по типу «матового стекла», что исключает диагноз ИЛФ. На основании клинических и лабораторных данных больному был установлен диагноз гиперсенситивного пневмонита.

Рисунок 7 демонстрирует КТ-семиотику больного М., 52 лет, с клиническими признаками, совместимыми с диагнозом ИЛФ. Вместе с тем на КТВР определяются как минимум три признака, исключающие диагноз ИЛФ — поражение верхней доли (а), преимущественно второго сегмента (б); множественные кисты, не связанные с участками сотовости (в); участок уплотнения паренхимы в шестом сегменте правого легкого.

В значительной части случаев синдрома «сотового легкого» уже не удастся установить его нозологическую принадлежность. Руководство по диагностике и ведению ИЛФ 2011 года [1] рекомендует в таких случаях в формуле диагноза использовать термин «неклассифицируемый фиброз легких» (МКБ-10 J84.1).

Лабораторные и инструментальные методы

Результаты лабораторных исследований крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа не имеют диагностической ценности при ИЛФ.

Таблица. Критерии ОИП по данным КТ высокого разрешения (КТВР)

Паттерн ОИП (все четыре признака)	Паттерн возможной ОИП (все три признака)	Несоответствие ОИП-паттерну (какой-либо из семи признаков)
- Преобладает субплевральная и базальная локализация - Ретикулярные изменения - Сотовость с или без тракционных бронхоэктазов - Отсутствие признаков несоответствия ОИП-паттерну (см. третий столбец)	- Преобладает субплевральная и базальная локализация - Ретикулярные изменения - Отсутствие признаков несоответствия ОИП-паттерну (см. третий столбец)	- Преобладает локализация в верхних или средних отделах легких - Преобладает перибронховаскулярная локализация - Обширные изменения по типу «матового стекла» (по площади превосходят ретикулярные изменения) - Обширные микроузелковые образования (билатерально, преимущественно в верхних долях) - Рассеянные кисты (множественные, билатеральные, удаленные от зон сотовости) - Диффузное мозаичное обеднение рисунка/воздушные ловушки (билатерально, в трех и более долях) - Уплотнение в бронхопульмональном сегменте (сегментах)/доле (долях)

При спирометрии и бодиплетизмографии определяются исключительно рестриктивные нарушения вентилиционной функции легких — уменьшение статических объемов и емкостей: общей емкости легких (TLC), остаточного объема (RV), жизненной емкости легких (VC), емкости вдоха (IC). Нарушения бронхиальной проходимости, как правило, несовместимы с диагнозом ИЛФ. Следует отметить, что скоростные показатели — форсированная жизненная емкость легких (FVC) и объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁) — обычно снижены, что объясняется падением TLC и VC. Однако индекс Генслера (FEV₁/FVC) всегда увеличен, иногда до 90% и более, что характерно для рестриктивных нарушений.

Уже в ранних стадиях заболевания отмечается уменьшение диффузионной способности легких для монооксида углерода (DLCO). Необходимо подчеркнуть, что показатель DLCO является наиболее надежным в оценке темпов прогрессирования заболевания и определении эффективности проводимой терапии.

В заключение следует отметить, что в настоящее время наблюдается значительный рост интереса к проблеме ИЛФ со стороны крупных фармацевтических компаний. В последние годы синтезирован ряд принципиально новых антифибротических препаратов [9], увеличивается число многоцентровых рандомизированных исследований по их испытанию, в которых принимают участие и украинские научные центры. Все это создает основу для ожидания положительных результатов в решении проблемы своевременной диагностики и терапии ИЛФ — одной из наиболее трудных проблем современной пульмонологии.

Литература

1. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 183. — P. 788-824.
2. Fernandez-Perez E.R. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis // E.R. Fernandez-Perez, C.E. Daniels, D.R. Schroeder et al. // Chest. — 2010. — Vol. 137. — P. 129-137.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 646-664.
4. Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування (проект національної угоди) / Ю.І. Фещенко, В.К. Гаврисюк, Є.О. Меренкова та ін. // Матер. V З'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, 6-8 листопада 2013 р. — Київ, 2013. — С. 26-30.
5. Idiopathic Pulmonary Fibrosis / K.C. Meyer, S.D. Nathan, Editors. — Humana Press — brand of Springer, 2014. — 451 p.
6. Wuyts W.A. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: when is it truly idiopathic? / W.A. Wuyts, A. Cavazza, G. Rossi et al. // Eur. Respir. Rev. — 2014. — Vol. 23. — P. 308-319.
7. Гаврисюк В.К. Эволюция принципов диагностики и терапии идиопатического легочного фиброза в положениях международных руководств // Очерки клинической пульмонологии. Под ред. В.К. Гаврисюка. — Киев, 2016. — С. 11-20.
8. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 165. — P. 277-304.
9. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2015. — Vol. 192. — P. e3-e19.

Ведение пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: возможности лечения расширяются

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – фатальное хроническое прогрессирующее интерстициальное заболевание легких неизвестного происхождения с неблагоприятным прогнозом. Эта болезнь представляет серьезные трудности как в плане диагностики, так и особенно в отношении лечения. Для установления окончательного диагноза ИЛФ обычно необходимы заключения пульмонолога, врача лучевой диагностики и патологоанатома. Основным симптомом ИЛФ – одышка, которая сначала появляется только при физической нагрузке, а затем неуклонно нарастает. Еще одним достаточно частым симптомом является кашель с или без выделения мокроты. Прогрессирующее ухудшение функции дыхания приводит к снижению качества жизни пациентов, инвалидизации и в конечном итоге к преждевременной смерти. Средняя продолжительность жизни лиц с ИЛФ составляет около 2-3 лет, только примерно 20% людей с этим заболеванием проживают до 5 лет после установления диагноза (T.E. King et al., 2014). Возможности лечения ИЛФ весьма ограничены, хотя в последние годы они несколько расширились. Данный обзор посвящен пирфенидону – новому препарату для терапии ИЛФ, продемонстрировавшему болезнь-модифицирующую эффективность, то есть способность замедлять прогрессирование заболевания.

Важное место в ведении пациентов с ИЛФ отводится легочной реабилитации, которая включает физические упражнения и образовательные программы.

Что касается так называемой болезнь-модифицирующей терапии, то эксперты NICE рекомендуют использовать с этой целью только один препарат – пирфенидон (у пациентов с форсированной жизненной емкостью легких от 50 до 80%). Любые другие препараты для этого не рекомендованы, в том числе амбризентан, азатиоприн, бозентан, ко-тримоксазол, микофенолата мофетил, преднизолон, силденафил, варфарин. Если же пациент с ИЛФ уже использует преднизолон или азатиоприн, следует обсудить с ним потенциальные риски и преимущества прекращения, продолжения или изменения терапии. Также в рекомендациях указывается, что врач может рассказать пациенту о том, что для лечения ИЛФ используется пероральный N-ацетилцистеин, однако его преимущества сомнительны.

При отсутствии абсолютных противопоказаний можно рассмотреть трансплантацию легких как вариант лечения ИЛФ.

Что касается механической вентиляции легких, в том числе неинвазивной, то ее рутинное применение не рекомендуется пациентам с ИЛФ, даже с жизнеугрожающей дыхательной недостаточностью, в связи с плохими исходами такого лечения.

Пирфенидон является иммунодепрессантом, который обладает противовоспалительными и антифибротическими эффектами. Его механизм действия до конца не изучен, но предполагается, что он уменьшает ответ на факторы роста, такие как

трансформирующий фактор роста бета и тромбоцитарный фактор роста, подавляет пролиферацию фибробластов и угнетает продукцию ассоциированных с фиброзом белков и цитокинов.

Рекомендуемая доза препарата составляет 2403 мг/сут (три раза в день по три капсулы 267 мг).

Клиническая эффективность

Эффективность пирфенидона была изучена в нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях (CAPACITY-1, CAPACITY-2, SP3, SP2, ASCEND), а также в ряде открытых исследований (RECAP, PIPF-006, PIPF-002, PASSPORT). Кроме того, проведено несколько метаанализов.

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое проспективное клиническое исследование по пирфенидону было проведено в Японии и прекращено досрочно по этическим причинам, поскольку в группе пирфенидона отмечались значительные положительные эффекты по сравнению с группой плацебо (A. Azuma et al., 2005).

Первые международные рандомизированные контролируемые исследования PIPF-004 и PIPF-006 (также известные как CAPACITY-2 и CAPACITY-1 соответственно) имели практически одинаковый дизайн и были посвящены оценке эффективности лечения пирфенидоном в течение 72 недель у взрослых пациентов (40-80 лет) с легким и среднетяжелым течением ИЛФ. Критериями включения служили показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 50% от должного и показатель диффузионной способности легких для угарного газа (DLCO) не менее 35% от должного. В PIPF-004 пациенты получали пирфенидон 1197 мг/сут (n=87), пирфенидон 2403 мг/сут (n=174) или плацебо (n=174); в PIPF-006 – пирфенидон 2403 мг/сут (n=171) или плацебо (n=173). В объединенный ИТТ-анализ, результаты которого рассмотрены ниже, были включены полные данные PIPF-006 и часть данных PIPF-004 по зарегистрированной дозировке 2403 мг/сут.

Первичной конечной точкой этих исследований было изменение показателя ФЖЕЛ. Обобщенный анализ CAPACITY-1 и CAPACITY-2 показал статистически значимую разницу по снижению ФЖЕЛ

Подходы к ведению пациентов с ИЛФ: основные положения рекомендаций NICE-2013

В руководстве Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании по диагностике и ведению ИЛФ подчеркивается, что пациентам с этим заболеванием с момента установления диагноза следует предложить оптимальную паллиативную помощь. Ее схема определяется степенью тяжести, скоростью прогрессирования болезни и пожеланиями самого пациента. Компонентами паллиативной помощи являются:

- информирование и психологическая поддержка;
- облегчение симптомов;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- отмена терапии, которая расценивается как неэффективная или причиняющая вред;
- оказание всесторонней помощи умирающему (end of life care).

Так, для пациентов, которые жалуются на одышку при физической нагрузке, рекомендуется амбулаторная кислородная терапия и/или легочная реабилитация. При выраженной одышке в покое в дополнение к этому могут быть назначены бензодиазепины и/или опиоиды. Если пациент с ИЛФ жалуется на кашель, то в первую очередь следует исключить другие потенциальные причины этого симптома (например, гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром постназального затекания), а при их выявлении провести соответствующее лечение. При изнурительном кашле, обусловленном ИЛФ, назначают опиоиды, а при резистентной к лечению форме можно рассмотреть возможность применения талидомида.

НБ! Частота наблюдения пациентов с ИЛФ:

- при быстром прогрессировании заболевания или быстром ухудшении симптомов – каждые 3 месяца или чаще
- при неуклонном прогрессировании заболевания – каждые 6 месяцев или чаще
- при стабильном течении заболевания – в течение первого года каждые 6 месяцев, а затем ежегодно

Рекомендации NICE-2013 по диагностике и лечению ИЛФ

Пирфенидон: фармакологическое досье

Пирфенидон является иммунодепрессантом, который обладает противовоспалительными и антифибротическими эффектами. Его механизм действия до конца не изучен, но предполагается, что он уменьшает ответ на факторы роста, такие как

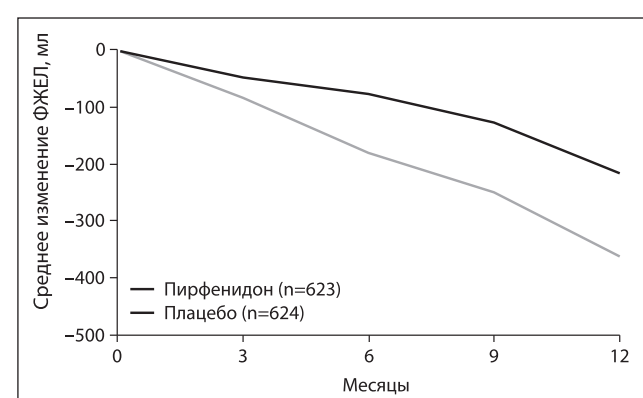


Рис. 2. Среднее изменение показателя ФЖЕЛ от исходного уровня в течение первого года лечения пирфенидоном по сравнению с плацебо (P.W. Noble et al., 2016)

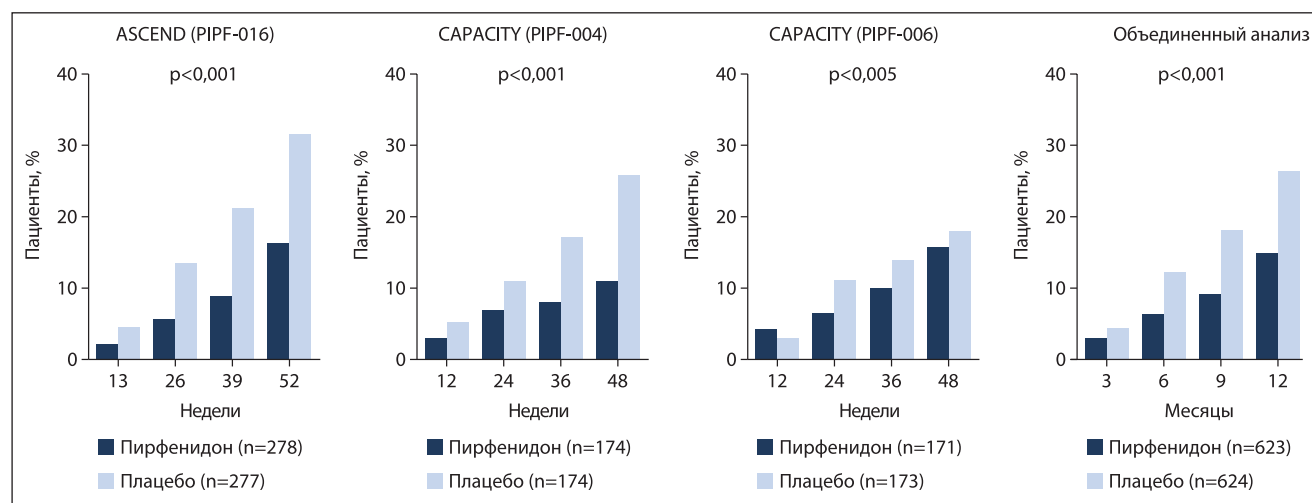


Рис. 1. Доля пациентов, которые умерли или у которых ФЖЕЛ снизилась $\geq 10\%$ от должного, в течение первого года лечения пирфенидоном по сравнению с плацебо (P.W. Noble et al., 2016)

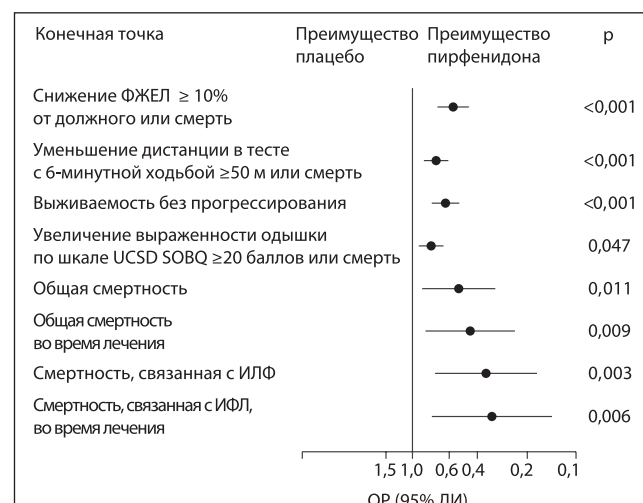


Рис. 3. Резюме клинических исходов лечения пирфенидоном в течение 1 года по сравнению с плацебо (P.W. Noble et al., 2016)

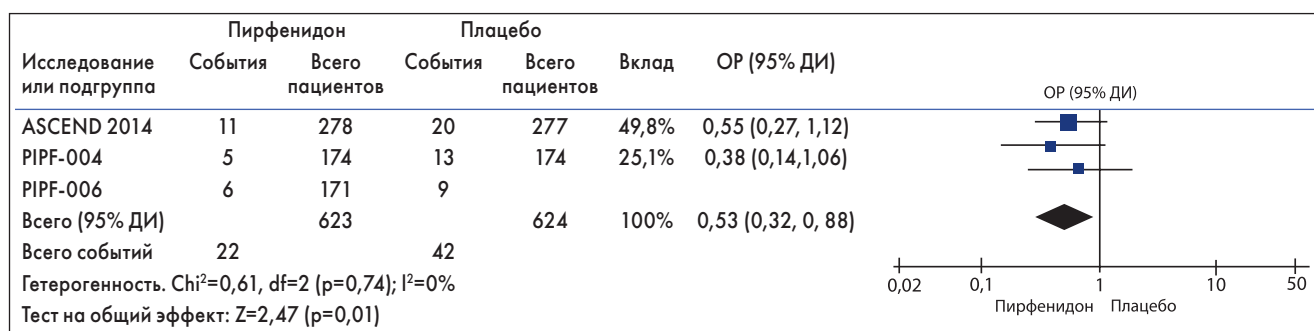


Рис. 4. Снижение общей смертности к 52-й неделе терапии пирфенидоном (С. Aravena et al., 2015)

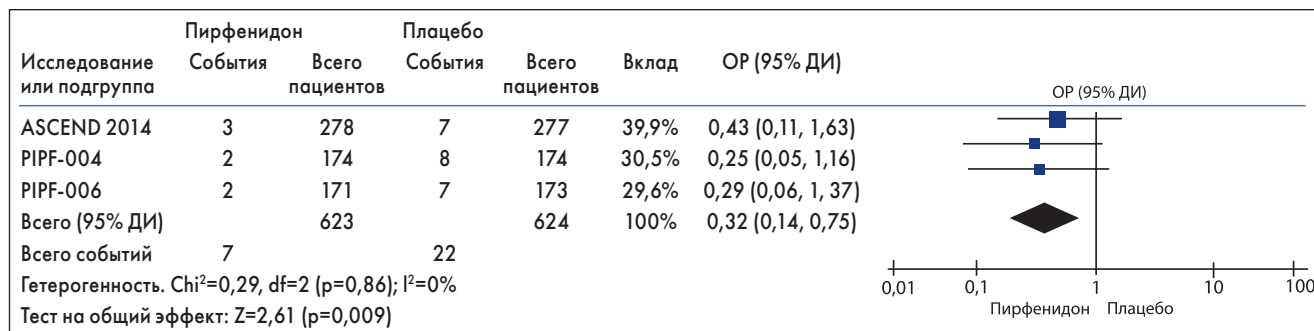


Рис. 5. Снижение смертности, обусловленной ИЛФ, к 52-й неделе терапии пирфенидоном (С. Aravena et al., 2015)

к 72-й неделе в пользу пирфенидона (-8,5 vs -11% в группе плацебо, $p=0,005$). Кроме того, снижение ФЖЕЛ на 10% или более от должного было отмечено у достоверно меньшего количества пациентов в группе пирфенидона по сравнению с группой плацебо (21 vs 31%, $p=0,003$). Очень важно отметить статистически значимое снижение риска комбинированной конечной точки, включавшей прогрессирование заболевания и смерть, в группе активного лечения по сравнению с плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,57 до 0,96; $p=0,025$). Достоверной была также разница между группами по пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (абсолютная разница 24 м, $p<0,001$). По ряду других вторичных конечных точек четких различий между группами лечения зафиксировано не было (показатель сатурации артериальной крови SpO_2 в тесте с 6-минутной ходьбой, DLCO, выраженность одышки). Риск смерти от любой причины имел тенденцию к снижению в группе пирфенидона, хотя достоверно не отличался между группами (ОР 0,77; 95% ДИ от 0,47 до 1,28; $p=0,315$). Смертность, непосредственно связанная с ИЛФ, на 72-й неделе лечения оказалась почти вдвое ниже в группе активного лечения — 3,9% — по сравнению с 7,2% в группе плацебо (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,288 до 1,028, $p=0,0606$), но разница также не достигла статистической значимости, вероятно из-за недостаточного количества участников исследования.

На основании результатов этих двух исследований пирфенидон был одобрен в Европе для лечения пациентов с ИЛФ от легкой до умеренной степени тяжести. Однако стоит отметить, что по некоторым конечным точкам имелись существенные отличия в результатах исследований CAPACITY-1 и CAPACITY-2, в частности, в исследовании CAPACITY-2 не удалось показать достоверного эффекта по первичной конечной точке. По этой причине FDA отклонило заявку производителя на регистрацию пирфенидона в США и рекомендовало проведение дополнительного исследования. В результате было спланировано и проведено еще одно крупное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание с похожим дизайном, которое существенно дополнило доказательную базу препарата. Это было исследование ASCEND (PIPF-016), включившее 555 пациентов с ИЛФ и продолжавшееся 52 недели. В целом это клиническое испытание подтвердило описанные выше результаты объединенного анализа CAPACITY-1 и CAPACITY-2, показав достоверное замедление прогрессирования заболевания, что отражалось в лучших показателях функции легких, толерантности к физической нагрузке и выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с группой контроля. Так, в группе пирфенидона было на 47,9% меньше пациентов с абсолютным снижением ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или умерших, а также на 132,5% больше пациентов с отсутствием снижения ФЖЕЛ ($p<0,001$). Кроме того, в группе пирфенидона был достоверно лучше показатель теста с 6-минутной ходьбой ($p=0,04$) и значительно повысилась выживаемость без прогрессирования заболевания ($p<0,001$).

Не будем подробно останавливаться на результатах ASCEND, а перейдем сразу к обобщенному анализу CAPACITY-1, CAPACITY-2 и ASCEND, результаты

которого были представлены в этом году (P.W. Noble et al., 2016).

В этот анализ включили всех пациентов, рандомизированных для получения пирфенидона 2403 мг/сут или плацебо в указанных выше исследованиях ($n=1247$). Были проанализированы результаты лечения спустя год после его начала. Авторы установили, что пирфенидон сократил комбинированную конечную точку «снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ от должного или смерть» на 43,8% (95% ДИ 29,3-55,4%) (рис. 1) и увеличил долю пациентов без снижения ФЖЕЛ на 59,3% (95% ДИ 29,0-96,8%). Среднее изменение ФЖЕЛ от исходного уровня составило -216 мл в группе пирфенидона и -363 мл в группе плацебо (абсолютная разница — 148 мл, относительная разница — 40,7%; $p<0,001$; рис. 2). Кроме того, были отмечены преимущества лечения в отношении показателя выживаемости без прогрессирования, дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, выраженности одышки и даже смертности (рис. 3).

Интересны результаты еще одного метаанализа, который объединил уже 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований пирфенидона: к описанным выше CAPACITY-1, CAPACITY-2 и ASCEND добавились два японских исследования SP3 и SP2 (С. Aravena et al., 2015). Авторы проанализировали результаты лечения за 52 недели. В итоге этот метаанализ показал не только достоверное повышение показателя выживаемости без прогрессирования (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74-0,92), но и преимущества терапии пирфенидоном в отношении других клинически важных конечных точек: общей (ОР 0,52; 95% ДИ 0,32-0,88) и связанной с заболеванием смертности (ОР 0,32; 95% ДИ 0,14-0,75) (рис. 4, 5), а также риска прогрессирования ИЛФ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,50-0,83).

Об эффективности препарата при ИЛФ говорится и в систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества: лечение пирфенидоном снизило риск прогрессирования заболевания на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56-0,88; $p=0,002$) и обеспечило достоверное повышение ФЖЕЛ (средняя разница 0,08 л; 95% ДИ от 0,03 до 0,13; $p=0,0006$) (P. Spagnolo et al., 2010). В действительности, это достаточно серьезное признание пирфенидона как эффективного средства, поскольку метаанализы Кокрановского сотрудничества находятся на вершине пирамиды доказательной медицины и нередко показывают очень скромные или даже неутешительные результаты для широко используемых лекарственных средств.

Профиль безопасности

Побочные эффекты пирфенидона были всесторонне проанализированы как в отдельных исследованиях (рандомизированных и открытых), так и в объединенных анализах и метаанализах. В целом их результаты позволяют говорить о более высокой частоте развития таких побочных эффектов, как тошнота, диспепсия, диарея, сыпь, фотосенсибилизация. В связи с этими нежелательными явлениями пациенты, получавшие пирфенидон, несколько чаще досрочно прерывали лечение, чем в группе плацебо, но разница при этом была небольшой. Так, по данным анализа P.W. Noble и соавт. (2016),

досрочно прекратили лечение 11,9% участников группы активного лечения и 8,7% группы плацебо.

Следует уточнить, что все указанные побочные эффекты пирфенидона носят обычно легкий или умеренный характер, значительно уменьшаются и даже исчезают с течением времени при продолжении лечения. Предупредив об этом пациента, можно избежать необоснованного отказа от терапии. Следует также объяснить больному, что препарат желательно принимать во время еды, так как это позволяет снизить риск гастроинтестинальных побочных эффектов. Для их уменьшения может также оказаться полезным применение прокинетики, таких как домперидон и метоклопрамид, и ингибиторов протонной помпы. Сократить частоту и тяжесть кожных побочных эффектов позволяет защита от солнца, поскольку чаще всего они связаны с фотосенсибилизацией. Если же побочный эффект продолжает беспокоить больного, нарушая качество его жизни, можно уменьшить дозу препарата или временно (на 10-15 дней) отменить его. Необходимость в полном отказе от лечения возникает очень редко.

Важно подчеркнуть, что ни в одном из исследований не было установлено повышения частоты серьезных и фатальных нежелательных явлений при применении пирфенидона по сравнению с плацебо.

Выводы экспертов NICE

Определив пирфенидон как единственный препарат, который может быть рекомендован в качестве болезни-модифицирующего препарата при ИЛФ, эксперты NICE в том же 2013 году опубликовали большой обзор по этому препарату. В нем проанализирована вся имевшаяся на тот момент доказательная база этого лекарственного средства и на ее основании сделаны соответствующие выводы. Приведем наиболее важные из них:

- Симптомы ИЛФ могут оказывать выраженное негативное влияние на жизнь пациентов, поэтому они высоко ценят любой новый метод лечения, который мог бы предотвратить усугубление симптомов, уменьшить зависимость от кислородотерапии, увеличить выживаемость и снизить частоту госпитализаций. Наибольший интерес представляют препараты, которые могут модифицировать течение заболевания прежде, чем в легких произойдут необратимые изменения.

- Пирфенидон демонстрирует умеренный, но достоверный эффект в отношении замедления снижения функции легких, поэтому комитет NICE рекомендует его в качестве варианта лечения ИЛФ для пациентов с ФЖЕЛ от 50 до 80% от должного. Лечение должно быть прекращено, если прогрессирование заболевания продолжается (снижение ФЖЕЛ на 10% или более за 12-месячный период).

- Нежелательные явления на фоне лечения пирфенидоном, как правило, являются нетяжелыми и преходящими, они обычно разрешаются, если доза препарата снижена или лечение временно прекращено. Комитет NICE пришел к выводу, что профиль безопасности пирфенидона является приемлемым для такой тяжелой болезни, как ИЛФ.

Следует, однако, отметить, что этот согласительный документ был опубликован еще до представления результатов исследования ASCEND, которое показало, что люди с ФЖЕЛ более 80% от должного также потенциально могут извлечь выгоду из лечения пирфенидоном и что этот препарат может обеспечить достоверное снижение смертности больных ИЛФ. В настоящее время новая редакция документа NICE по пирфенидону находится на обсуждении и, вероятно, учтет новые данные, в том числе результаты исследования ASCEND.

Литература

1. Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. June 2013. NICE clinical guideline 163. guidance.nice.org.uk/cg163.
2. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. April 2013. NICE technology appraisal guidance 282. guidance.nice.org.uk/ta282
3. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. Eur Respir J. 2016 Jan; 47(1): 243-53.
4. Aravena C., Labarca G., Venegas C. et al. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015; 10(8): e0136160.
5. Lancaster L., Albera C., Bradford W.Z. et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. BMJ Open Respir Res. 2016 Jan 12; 3(1): e000105.
6. Spagnolo P., Del Giovane C., Luppi F. et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8; (9): CD003134.
7. Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E.A. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:1040-1047

Підготувала **Наталья Мищенко**



Ефективність небулайзерного методу доставки ліків у процесі терапії бронхіальної астми у дітей

Поширеність бронхіальної астми (БА) серед дитячого населення невпинно зростає. Через низьку прихильність пацієнтів та їхніх батьків до базової терапії БА продовжують реєструватися випадки захворювання з неконтрольованим перебігом. В Україні хворі з БА та їхні батьки все ще мають страх перед застосуванням інгаляційних глюкокортикостероїдів (іГКС) та дозованих інгаляторів (ДІ). Порушення техніки використання останніх часто призводить до зниження ефективності лікування та відмови від базової терапії у дітей молодшого шкільного віку. Натомість більшість батьків позитивно ставляться до небулайзерної терапії, що варто враховувати, призначаючи лікування пацієнтам з БА [2, 3, 8].

Обстеження функції зовнішнього дихання (ФЗД) і надалі залишається основним методом контролю за перебігом захворювання. Спірографія — відносно нескладний і неінвазивний метод, необхідний для діагностики БА, а пневмотахографія — інформативний метод для виявлення порушень бронхіальної прохідності [1, 6].

Відомо, що у дітей, хворих на БА, частіше виявляють зворотній обструктивний тип вентиляційної недостатності (ВН) зі зниженням швидкісних показників ФЗД. При тривалому тяжкому перебігу захворювання або за відсутності базової терапії до нього приєднуються фіброзні зміни бронхолегеневої тканини зі зменшенням об'ємних показників [2, 3, 6].

Метою дослідження було оцінити ефективність небулайзерного методу доставки ліків у процесі терапії при БА у дітей.

Матеріал і методи

Обстежено 72 дитини, хворі на БА, віком від 6 до 8 років, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні алергології обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Критеріями включення були:

- наявність атопічного фенотипу БА;
- частково контрольований або неконтрольований перебіг захворювання;
- відсутність супутньої гострої респіраторної вірусної інфекції.

Пацієнти І групи (51 дитина) не приймали необхідні медикаменти для контролю захворювання згідно з уніфікованим протоколом лікування. Ця група була розподілена на дві підгрупи — Іа (n=30) і Іб (n=21) залежно від методу доставки ліків у процесі терапії.

До ІІ групи (21 дитина) ввійшли хворі на БА, які частково отримували базову терапію залежно від тяжкості стану протягом останніх 3 місяців. До критеріїв виключення відносили легкий перебіг захворювання; до критеріїв припинення — нашарування гострої респіраторної інфекції.

Дослідження було відкритим когортним проспективним; проводилося з урахуванням поінформованості та згоди батьків, оцінки ризику шкоди та користі відповідно до основних принципів Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень.

Діагноз БА, ступені тяжкості та відповідна базова терапія встановлювалися згідно з критеріями, що затверджені наказом МОЗ України

№ 868 від 08 жовтня 2013 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» та з критеріями GINA (Global Initiative for Asthma — Глобальна ініціатива щодо ведення пацієнтів з бронхіальною астмою, перегляд 2015 р.) [5, 7-9].

Усім дітям, хворим на БА, що перебували на лікуванні в клініці, призначалася терапія згідно з «Кроком 3»: середні та високі дози іГКС та, за необхідності, β_2 -адреноміметики короткої дії. Пацієнти підгрупи Іа та ІІ групи використовували флютиказону пропіонат (у дозах 100-125 мкг 2-3 рази на добу) та сальбутамол через аерозольний ДІ; пацієнти підгрупи Іб за допомогою небулайзера отримували флютиказону пропіонат (Небуфлюзон) у вигляді небул (1000 мкг) 2-3 рази на добу (залежно від потреби доза корегувалася) та сальбутамолу сульфат (Небутамол) по 1 небулі (2 мг) 3 рази на добу.

З метою оцінки ФЗД усім дітям до і після лікування проводили спірометрію за допомогою діагностичного автоматизованого комплексу «Кардіо+», канал СПІРО (НВП «Метекол», м. Ніжин) із записом спірограми на петлі «потік-об'єм». Для реєстрації достовірних показників виключали використання β_2 -адреноміметиків за 4 години до проведення дослідження та забезпечували 20-хвилинний відпочинок дитини.

Діагностику порушення ФЗД проводили з визначенням об'ємних та швидкісних показників легеневої вентиляції. Нормальні показники функції системи зовнішнього дихання визначали за даними Б.П. Савельєва та співавт. [6]. Бронхіальну прохідність оцінювали за результатами швидкісних показників та даних петлі «потік-об'єм». Периферійні відділи респіраторного тракту характеризує прохідність середніх і дрібних бронхів. Прогідність середніх бронхів визначали за показниками індекса Тіффно, (ІТ, відношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до життєвої ємності легень), максимальної об'ємної швидкості видиху на рівні 50% від форсованої життєвої ємності легень (МОШ₅₀) та середньої об'ємної швидкості видиху на рівні 25-75% (СОШ₂₅₋₇₅). Остання, як і максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 75% форсованої життєвої ємності легень (МОШ₇₅), відображає функцію дрібних бронхів. Про обструкцію периферійних

відділів свідчило зниження названих показників до <70% від належних величин.

Залежно від зниження показників відносно їхніх нормальних значень ступені порушень в системі зовнішнього дихання (ВН) трактували як легкі (ВН₁), помірні (ВН₂) й тяжкі (ВН₃).

Математичне і статистичне опрацювання результатів обстеження усіх груп дітей проведено за допомогою програми Microsoft Excel для Windows. Перед проведенням розрахунків доведено нормальний розподіл даних та рівність генеральних дисперсій у вибірках, котрі порівнювали. Обчислювали параметричні критерії: середнє арифметичне вибірки (М); середню похибку середнього арифметичного (m); t-критерій Ст'юдента для порівняння двох незалежних вибірок до лікування та попарно двох залежних вибірок після проведеної терапії. Вірогідною вважали різницю (двосторонню) при p<0,05.

Обговорення результатів дослідження

Відомо, що у пацієнтів з БА частіше виявляють зворотній обструктивний тип ВН зі зниженням швидкісних показників ФЗД [1, 6, 11].

У 30 дітей (58,8%), які не отримували достатньої базової терапії (група І), спостерігався неконтрольований перебіг захворювання. У всіх пацієнтів, які частково приймали іГКС (21 дитина, група ІІ), діагностовано частково контрольований перебіг, що достовірно відрізняло їх від дітей І групи (p<0,05). Неконтрольований перебіг зумовлений приєднанням фіброзних змін бронхолегеневої тканини зі зменшенням об'ємних показників в результаті персистенції алергічного запального процесу без адекватної базової терапії.

Клінічну картину неконтрольованого перебігу підтверджувало комплексне обстеження показників ФЗД: тяжкі порушення в системі зовнішнього дихання у дітей ІІ групи відзначено у два рази частіше, ніж у дітей ІІ групи — у 82,4 і 42,9% випадків відповідно (p<0,001). Важливо зазначити, що ВН₁ траплялася у 3,4 рази рідше у дітей, хворих на БА, які не отримували базову терапію (p<0,001).

Оцінюючи параметри комп'ютерної спірографії, ми виявили генералізовану обструкцію у більшості дітей двох обстежуваних груп. Однак у ІІ групі діагностовано значне зниження прохідності великих та середніх

бронхів: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) — до 52,41±1,23%; об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) — до 45,1±1,02%; пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ) — до 45,26±1,58%; МОШ₂₅ — до 37,16±1,41%; МОШ₅₀ — до 31,29±1,0%. У дітей ІІ групи більшість цих показників характеризувалися помірним зниженням: ФЖЄЛ — до 66,04±1,91% (p<0,001); ОФВ₁ — до 52,14±1,69% (p<0,001); ПОШ — до 51,74±2,3% (p<0,05); МОШ₂₅ — до 41,67±1,83% (p>0,05); МОШ₅₀ — до 35,69±1,54% (p<0,05). Важливо зазначити, що обструкція на рівні периферійних відділів дихальних шляхів, зокрема дрібних бронхів, більше виражена у дітей, які не отримували базової терапії: зниження МОШ₇₅ до 30,32±0,98% і 35,36±1,43% (p<0,001) і СОШ₂₅₋₇₅ до 32,63±0,96 і 37,16±1,4% (p<0,01) відповідно у групах ІІ і І.

Характерно, що у дітей ІІ групи при однаковій давності захворювання паралельно з більшим ступенем бронхіальної обструкції більше виражені емфізема та пневмофіброз — істотно нижчі об'ємні показники та резерви системи зовнішнього дихання: ЖЄЛ — до 58,81±1,25%; резервний об'єм вдиху (РОВД) — до 46,94±1,35%, резервний об'єм видиху (РОВИД) — до 34,28±1,15%. У дітей, які отримували іГКС (група ІІ), виявлено тільки помірне зниження цих параметрів (p<0,001): ЖЄЛ — до 72,89±1,98%; РОВД — до 67,33±1,69%, РОВИД — до 51,05±1,79%, що зумовлено зворотною гіперінфляцією. Зазначено, що компенсація дифузних змін системи зовнішнього дихання відбувається неекономним шляхом — за рахунок зростання частоти дихання до 29,79±0,49 за хвилину в І групі і до 26,53±0,53 за хвилину у ІІ групі (p<0,001).

Після проведеного лікування у всіх дітей суттєво поліпшилися показники ФЗД. Важливо зазначити, що у дітей ІІ групи, які отримували сальбутамол (Небутамол) та флютиказон (Небуфлюзон) за допомогою небулайзерного методу доставки, виявлено зростання частоти ВН₀ до 39,2 проти 23,8% випадків серед пацієнтів, що отримували терапію з використанням ДІ (p<0,05), та значне зменшення тяжких порушень в системі зовнішнього дихання (ВН₂) — до 13,7%.

У пацієнтів ІІ групи, які не отримували базову терапію до госпіталізації в стаціонар та використовували ДІ під час симптомів БА, також зменшилася генералізована обструкція, однак у більшості з них (67,9%) зберігалася порушення прохідності дрібних бронхів порівняно з дітьми, які використовували небулайзерну терапію: СОШ₂₅₋₇₅ — 56,69±2,79 проти 61,49±2,25%; МОШ₇₅ — 51,07±2,16

Продовження на стор. 34.

Інгаміст

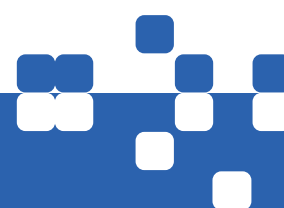


кращий інгаляційний
муколітик прямої дії



Застосування
з 1-го дня хвороби

Руйнує дисульфідні
зв'язки мокротиння



В.Б. Сем'янчук, к.мед.н., доцент кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти,
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ефективність небулайзерного методу доставки ліків у процесі терапії bronхіальної астми у дітей

Продовження. Початок на стор. 32.

проти $53,93 \pm 2,06\%$ випадків відповідно ($p > 0,05$). Прокідність великих та середніх бронхів істотно не різнилася між групами після лікування, хоча вищих показників було досягнуто в групах, які отримували небулайзерну терапію. У дітей Іb групи ОФВ₁ збільшився до $73,45 \pm 2,13\%$; ПОШ₂₅ — до $69,97 \pm 2,01\%$; МОШ₂₅ — до $64,37 \pm 2,07\%$; МОШ₅₀ — до $58,28 \pm 2,51\%$ порівняно з дітьми Іa групи, у яких відмічалася лише тенденція до помірного зниження обструктивних порушень на всіх рівнях бронхіального дерева ($p > 0,05$).

У дітей підгрупи Іb спостерігалася позитивна динаміка показників резервів дихання порівняно з пацієнтами ІІ групи: РОВД збільшився від $47,49 \pm 2,32$ до $80,62 \pm 2,05\%$ ($p < 0,001$) та від $45,06 \pm 1,92$ до $76,9 \pm 2,97\%$ ($p < 0,001$); РОВИД — від $34,89 \pm 1,89$ до $75,22 \pm 2,45\%$ ($p < 0,001$) та від $35,39 \pm 2,12$ до $72,79 \pm 3,06\%$ ($p < 0,001$) відповідно.

У дітей Іa підгрупи, що застосовували ДІ, відзначено зростання резервів дихання після лікування: РОВД від $48,26 \pm 2,75$ до $63,06 \pm 2,83\%$ ($p < 0,001$); РОВИД — від $32,56 \pm 1,98$ до $58,79 \pm 2,96\%$ ($p < 0,001$), проте воно

було менш вираженим порівняно з дітьми Іb підгрупи ($p < 0,001$).

Збільшення резервів дихання сприяло зростанню статичних і динамічних об'ємних показників:

- у Іb підгрупі: показник ФЖЕЛ зріс від $52,46 \pm 2,1$ до $79,33 \pm 1,91\%$ ($p < 0,001$); ЖЕЛ — від $58,06 \pm 1,97$ до $82,97 \pm 1,82\%$ ($p < 0,001$); об'єм максимальної вентиляції легень (МВЛ) — від $42,32 \pm 2,04$ до $78,67 \pm 2,01\%$ ($p < 0,001$);

- у Іa підгрупі: показник ФЖЕЛ зріс від $53,47 \pm 2,43$ до $78,84 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$); ЖЕЛ — від $58,73 \pm 2,45$ до $82,51 \pm 1,83\%$ ($p < 0,001$); МВЛ від $42,71 \pm 2,35$ до $75,49 \pm 2,46\%$ ($p < 0,001$).

- у ІІ групі: ФЖЕЛ — від $51,31 \pm 1,89$ до $71,86 \pm 1,61\%$ ($p < 0,001$); ЖЕЛ — від $59,64 \pm 2,13$ до $75,78 \pm 1,44\%$ ($p < 0,001$); МВЛ — від $40,28 \pm 2,13$ до $61,07 \pm 2,99\%$ ($p < 0,001$).

У пацієнтів усіх досліджуваних груп, хворих на БА, в процесі лікування спостерігалася вірогідна позитивна динаміка порушених функцій системи зовнішнього дихання ($p < 0,001$). Найменше піддавалася корекції прохідність дрібних бронхів у всіх групах обстежених дітей, оскільки після лікування у більшості

з них зберігалися обструктивні порушення ($p > 0,05$).

Динаміка об'ємних показників системи зовнішнього дихання (ЖЕЛ, МВЛ) нормалізувалася після лікування у більшості дітей, особливо ІІ групи, що свідчить про відсутність у них виражених структурно-морфологічних змін бронхолегеневого апарату.

Висновки

1. У дітей, хворих на БА, які отримували неадекватну базову терапію, виявлено складні порушення у системі зовнішнього дихання, зумовлені персистенцією алергічного запального процесу та розвитком дифузних морфо-функціональних змін бронхолегеневої системи.

2. Використання препаратів базової терапії (починаючи з «Кроку 3») у дітей з середньотяжким та тяжким ступенем захворювання, які раніше не отримували лікування, дає змогу швидко усунути симптоми хвороби та досягти контролю над БА.

3. Застосування сальбутамолу сульфату (Небутамолу) та флютиказону пропіонату (Небуфлюзону) за допомогою небулайзерного методу доставки у дітей з неконтрольованим перебігом БА сприяє поліпшенню показників спірограми та зменшенню проявів ВН, особливо у дітей, які раніше не використовували ДІ.

Перспективи подальших досліджень

Планується проаналізувати ефективність базової терапії протягом 3–6 місяців (згідно з рекомендаціями GINA 2016 р.) за допомогою небулайзерного методу доставки

медикаментів порівняно з використанням ДІ у пацієнтів молодшого шкільного віку.

Література

1. Анохин М.И. Спирография у детей / М.И. Анохин. — М.: Медицина, 2003. — 120 с.
2. Бронхиальная астма [Монография] / М.С. Регада, М.М. Регада, Л.О. Фурдичко [та співавт.]. — Львів, 2012. — 147 с.
3. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром в практике педиатра. Роль ингаляционной бронхолитической терапии / О.В. Зайцева // Новини медицини та фармації. — 2008. — № 19(261). — С. 43–47.
4. Применение небулайзеров в клинической практике: Метод. пособие для врачей / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, А.Н. Туманов и др. — К.: Элит-формат, 2006.
5. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний / [Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой и др.]. — М.: «Литтерра», 2007. — 502 с.
6. Савельев Б.П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: [Руководство для врачей] / Б.П. Савельев, И.С. Ширяева. — М.: Медицина, 2001. — 232 с.
7. Фармацевтична опіка: навчальний посібник / автори-укладачі: Є.П. Ткач, О.С. Хухліна, О.С. Воевідка [та ін.]. — Вінниця: Нова Книга, 2014. — 519 с.: з табл.
8. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis [Електронний ресурс] / L.A. Becker, J. Hom, M. Villasis-Keever [and other] // Cochrane Database Syst Rev. 2015. — № 3; 9. — Режим доступу до журналу. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26333656>.
9. Global Initiative for Asthma (GINA) [Електронний ресурс] — Режим доступу до журналу. — http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2015_Tracked.pdf
10. The heterogeneity of asthma phenotypes in children and young adults [Text] / B. Hesselmar, A.-C. Enelund, B. Eriksson et al. // J Allergy. — 2012. — Article ID163089. — P. 6–8.
11. Untangling asthma phenotypes and endotypes [Text] / I. Aganche, C. Akdis, M. Jutel et al. // Allergy. — 2012. — V. 67, Is. 7. — P. 835–846.

34

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх
номерів

медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні



Архів з 2003 року

C.I. Bocsan; A.I. Bujor; N. Miron; S.C. Vesa; D. Deleanu; A.D. Buzoianu, Румыния

Противовоспалительный эффект антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита: результаты рандомизированного клинического исследования

Аллергический ринит (АР) представляет собой IgE-опосредованный процесс, вызывающий воспаление слизистой оболочки полости носа (J. Bousquet et al., 2008; V. Bauchau, S.R. Durham, 2004). Клинически АР характеризуется такими признаками, как чихание, ринорея, заложенность носа и назальный зуд, иногда могут появляться глазные симптомы (особенно при поллинозе).

До 30% пациентов с тяжелым персистирующим АР подвержены риску развития бронхиальной астмы – БА (B. Leynaert et al., 2004). Патогенетически АР является следствием нарушения баланса Т-лимфоцитов Th1/Th2 с преобладанием Th2-ответа, развивающегося после воздействия аллергена (J. Bousquet et al., 2008; B. Leynaert et al., 2004). Аллергическое воспаление при АР представляет собой каскад процессов, возникающих при участии большого числа иммунных клеток и медиаторов. Основной клеткой ранней стадии воспаления является макрофаг. Последовательно вырабатываемые макрофагами цитокины наряду с эозинофилами ответственны за развитие хронического аллергического воспаления (B. Leynaert et al., 2004).

Фактор некроза опухоли (TNF) является основным цитокином, синтезируемым и депонируемым макрофагами (Y. Okayama, T. Kawakami, 2006). Макрофаги также продуцируют интерлейкины, такие как IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 и IL-13 (C. Prussin, D.D. Metcalfe, 2003; K. Amin, 2012). Все эти цитокины наряду с гистамином провоцируют нарушение проницаемости сосудов и процессов адгезии, пролиферации и дифференцировки активированных В-лимфоцитов, стимуляцию роста и дифференцировки эозинофилов (P. Bradding et al., 1994; P. Bradding, 2003). Эозинофилы являются еще одним мощным источником цитокинов, особенно в поздней фазе аллергического воспаления. Они могут синтезировать

и высвобождать такие цитокины, как IL-1, TNF, IL-3, IL-4, IL-5 и IL-8 (Y. Okayama, T. Kawakami, 2006; N.A. Lee, E.W. Gelfand, J.J. Lee, 2001). При АР (как сезонном, так и персистирующем) в назальной слизи после провокации аллергеном обнаруживаются повышенные уровни IL-1, TNF, IL-6 и IL-8 (M. Wagenmann et al., 2005; M. Benson et al., 2004; C. Bachert et al., 1995).

Сегодня основной целью лечения АР является устранение симптомов, улучшение качества жизни пациентов и предотвращение развития БА (J. Bousquet et al., 2008). Терапевтические стратегии также направлены на снижение количества провоспалительных медиаторов, высвобождаемых из активированных клеток, в том числе макрофагов. Доказано, что наличие аллергического воспаления в слизистой оболочке полости носа может увеличить риск возникновения БА, особенно у больных с персистирующим АР (J. Bousquet et al., 2008). H₁-антигистаминные препараты повсеместно рекомендованы при всех типах АР независимо от тяжести симптомов или сезонности. Они потенциально способны контролировать все проявления АР. Препараты последней генерации, такие как левоцетиризин и дезлоратадин, обладают также противовоспалительными свойствами, снижают выраженность аллергического воспаления (C. Bachert, 2009; G. Ciprandi et al., 2004).

Цель исследования состояла в изучении цитокинового профиля пациентов с персистирующим АР с определением содержания таких медиаторов, как IL-1,

IL-6, IL-8 и TNF, на момент инициации испытания, а также спустя 4 недели от начала лечения левоцетиризином или дезлоратадином при естественном воздействии аллергенов. Мы также изучили возможную прогностическую роль этих цитокинов в возникновении БА у этих же пациентов спустя 1,5 года.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены 85 пациентов с персистирующим АР, диагностированным в соответствии с международными критериями (World Health Organization, GA²LEN, 2008). Средний возраст пациентов составил 29,91±9,92 года, а соотношение мужчин и женщин – 1:1,07. В качестве контрольной группы было обследовано 30 здоровых участников, средний возраст которых составил 28,92±8,91 года, соотношение мужчин и женщин – 1:1. Пациенты наблюдались в отделении аллергологии Регионального института гастроэнтерологии и гепатологии Prof. Dr. Octavian Fodor (г. Клуж-Напока, Румыния) с февраля 2009 г. по ноябрь 2011 г. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Университета медицины и фармации им. Iuliu Hasieganu, каждый участник подписал информированное согласие до начала исследования.

В испытание не включались пациенты с диагностированной БА, назальными полипами, острыми и хроническими инфекциями верхних дыхательных путей, а также больные, получавшие интраназально или системно кортикостероиды или H₁-антигистаминные

препараты в течение последних 30 дней. После оценки исходного клинического и биологического профиля представители группы исследования были рандомизированы на 2 подгруппы. Пациенты первой подгруппы в качестве лечения получали 5 мг/сут левоцетиризина, второй – 5 мг/сут дезлоратадина на протяжении 4 нед, после чего были обследованы повторно аналогичным образом.

Клиническая оценка. Учитывались следующие демографические данные: возраст, пол и область проживания (село/город). В медицинских картах пациентов фиксировались данные относительно наличия и выраженности симптомов АР (ринорея, заложенность носа, чихание, зуд носа и глаз), а также длительности заболевания. Каждый признак оценивался по шкале от 0 до 3 (0 – отсутствует, 1 – мягкий, 2 – умеренный, 3 – тяжелый) с последующим расчетом общей суммы баллов (total symptoms score – TSS). TSS<6 считается признаком мягкого ринита, в то время как TSS>6 – умеренного или тяжелого АР (World Health Organization, GA²LEN, 2008). Пациенты также осматривались через 1,5 года с целью определения наличия симптомов БА (кашель, хрипы и одышка). Всем участникам дважды проводилась спирометрия для оценки легочной функции: в исходном состоянии и после наблюдения в течение 1,5 года.

Кожные тесты (Skin prick tests – SPT). Диагноз АР устанавливался с помощью SPT. В панель включались аллергены домашних пылевых клещей, пыльца смешанных трав и сорняков, шерсть домашних животных. SPT была выполнена в соответствии с международными рекомендациями (L. Heinzerling et al., 2013), а также с учетом особенностей аллергенов в Румынии.

Общий плазматический IgE. Общий IgE плазмы определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноферментного анализа (ECLIA). Значения представлены в МЕ/мл, с нормальным значением <100 МЕ/мл (World Health Organization, GA²LEN, 2008).

Уровни цитокинов. В плазме крови были определены уровни таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8 и TNF. Кровь отбирали (5 мл без антикоагулянта) перед началом лечения и через 4 нед терапии. Образцы центрифугировали в течение 1 ч. Полученную сыворотку хранили при -80 °C. Содержание цитокинов измеряли с использованием метода ELISA. Образцы и стандартные разведения анализировались в соответствии с инструкциями изготовителя.

Статистический анализ. Для подсчета результатов была использована программа SPSS, версия 21 с использованием стандартных математических критериев для медицинских статистических исследований.

Продолжение на стр. 36.

Таблица 1. Симптомы АР до и после лечения				
Параметр		Дезлоратадин (n=41)	Левоцетиризин (n=44)	p
TSS	Старт	9 (5-11)	8 (6-11,75)	0,4
	Спустя 4 нед	1 (0-4)	0,5 (0-3,75)	
Ринорея	Старт	3 (2-3)	2 (1-3)	0,6
	Спустя 4 нед	0 (0-1)	0 (0-1)	
Назальный зуд	Старт	2 (1-2)	2 (1-2,75)	0,9
	Спустя 4 нед	0 (0-1)	0 (0-1)	
Заложенность носа	Старт	2 (1-3)	2 (1-3)	0,05
	Спустя 4 нед	1 (0-2)	0,5 (0-2)	
Чихание	Старт	2 (1-2)	2 (1-3)	0,2
	Спустя 4 нед	0 (0-0)	0 (0-0)	
Глазной зуд	Старт	1 (0-2)	2 (0,25-2,75)	0,8
	Спустя 4 нед	0 (0-0)	0 (0-0)	

Таблица 2. Цитокиновый профиль исследуемых				
Цитокины (пг/мл)	Здоровые участники (n=30)		Пациенты с АР (n=85)	
	Границы значений	Среднее значение	Границы значений	Среднее значение
IL-1β	нет-0,2	0,13 (0-0,25)	нет-1,72	0,122 (0-0,29)
IL-6	0,44-9,96	1,57 (0,95-1,94)	0,37-8,62	1,28 (0,87-1,87)
IL-8	нет-31,2	3,12 (2,35-7,94)	нет-38,67	5,85 (3,22-10)
TNF	0,550-2,816	1,06 (0,73-2)	0,58-7,37	2,32 (1,55-2,92)

Противовоспалительный эффект антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита: результаты рандомизированного клинического исследования

Продолжение. Начало на стр. 35.

Результаты

Клиническая оценка. Умеренный или тяжелый персистирующий АР присутствовал у 61 больного (71,8%). 4-недельная терапия антигистаминными препаратами позволила уменьшить выраженность симптомов АР, что подтверждалось значительным снижением TSS ($p < 0,001$), причем без существенных различий между группами пациентов, получавших дезлоратадин и левоцетиризин ($p = 0,4$). Все симптомы, в том числе глазные, были практически полностью устранены на фоне лечения обоими препаратами, однако носовое дыхание в значительной степени улучшилось в группе левоцетиризина ($p = 0,05$) по сравнению с группой дезлоратадина. Результаты оценки TSS приведены в таблице 1.

Общий IgE. Начальный уровень общего плазматического IgE был увеличен без существенных различий между 2 группами ($p = 0,3$). Уровень общего IgE был несколько выше у пациентов с поллинозом ($p = 0,8$). Через 4 нед оценка показала значительное снижение уровня IgE в плазме ($p < 0,001$), особенно у больных с поллинозом ($p = 0,006$). Уменьшение общего IgE не зависело от применяемого препарата, возраста пациента, пола и региона проживания, длительности и тяжести АР ($p > 0,05$).

Цитокины. Уровни плазматических цитокинов у пациентов с АР были значительно выше по сравнению с соответствующими параметрами у здоровых людей, особенно IL-8 ($p < 0,001$) и TNF ($p < 0,001$). Исходный цитокиновый профиль пациентов с АР и здоровых лиц отражен в таблице 2.

Была отмечена умеренная положительная корреляция между исходными значениями IL-1 и IL-6 ($p = 0,339$, $p = 0,001$), IL-1β и TNF ($p = 0,360$, $p = 0,001$), IL-6 и IL-8 ($p = 0,365$, $p = 0,001$), IL-6 и TNF ($p = 0,395$, $p < 0,001$), IL-8 и TNF ($p = 0,369$, $p = 0,001$), а также слабая – между IL-1β и IL-8 ($p = 0,230$, $p = 0,03$).

После 4-недельного лечения антигистаминными препаратами плазменные уровни IL-1 ($p < 0,01$), IL-6 ($p < 0,01$), IL-8 ($p < 0,01$) и TNF ($p < 0,01$) значительно снизились по сравнению с исходными значениями. Уменьшение концентраций IL-8 и IL-1β было более выражено в группе левоцетиризина по сравнению с группой дезлоратадина. Динамика цитокинового профиля представлена в таблице 3.

БА. 28 (32,9%) пациентов имели симптомы БА при оценке спустя 1,5 года. Важно отметить, что базовые уровни цитокинов не были прогностическим фактором для возникновения БА ($p > 0,05$).

Обсуждение

Это исследование описывает динамику изменения цитокинового профиля у больных с впервые выявленным АР на фоне противоаллергической терапии. Мы оценивали эффективность двух современных антигистаминных препаратов второго поколения (левоцетиризина и дезлоратадина), показав, что они достоверно улучшают симптомы АР и вызывают снижение содержания провоспалительных маркеров в плазме крови. В предыдущих работах была широко оценена роль Th2-специфических цитокинов в патогенезе аллергических заболеваний, в частности IL-4 (P. Bradding et al., 1994; C. Bachert et al., 1999; G. Ciprandi et al., 2004; 2005), который играет ключевую роль в стимуляции синтеза IgE (C. Bachert et al., 1999) наряду с IL-6 и IL-1β (Y. Okayama, T. Kawakami, 2006; K. Amin, 2012; C. Bachert et al., 1999).

С другой стороны, TNF реализует плейотропные функции при аллергическом воспалении и является важным посредником в обеих фазах аллергического воспаления (P. Gosset et al. 1997). IL-8, синтезируемый макрофагами, является основным фактором хемотаксии нейтрофилов (G. Ciprandi et al., 2004; P. Gosset et al. 1997). С учетом всех этих наблюдений оценка цитокиновой модуляции в ходе лечения является процессом, который может помочь в управлении аллергическим воспалением.

Базовые уровни общего плазматического IgE были выше у пациентов с АР независимо от его тяжести или типа сенсibilизации. Это наблюдение доказывает причастность IgE и эозинофилов к аллергическому воспалению (M. Groger et al., 2012). В нашем исследовании общий IgE был выше у больных с пыльцевой аллергией, так как они были включены в исследование во время сезона опыления. Известно, что уровень IgE зависит от концентрации аллергена в окружающей среде (Y. Okayama, T. Kawakami, 2006). Стоит отметить, что концентрация IgE быстро снижается под воздействием антигистаминных препаратов, как использованных нами левоцетиризина и дезлоратадина, так

и менее популярных молекул, например рупатадина (R. Maiti et al., 2010).

В исследовании мы наблюдали высокие уровни IL-8 и TNF в плазме пациентов с АР по сравнению со здоровыми лицами. Существуют исследования, показывающие, что содержание IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF увеличивается в назальной слизи больных с АР после провокационных тестов (M. Wagenmann et al., 2005; K. Ohkubo et al., 1998; M. Benson et al., 2004) или в естественных условиях воздействия аллергенов (C. Bachert et al., 1999; P. Gosset et al., 1997; M. Groger et al., 2012). Насколько нам известно, наше исследование является первым, в ходе которого вышеуказанные цитокины измерялись в сыворотке крови. Мы обнаружили высокие уровни провоспалительных IL-8 и TNF у пациентов с АР, что может объяснить склонность АР к хронизации и присоединение со временем БА (B. Leynaert et al., 2004).

В своем исследовании Ohkubo и соавт. (1998) наблюдали, что основными источниками IL-6 и IL-8 являются мигрирующие и эпителиальные клетки, при этом синтез указанных цитокинов стимулируется под воздействием аллергена. В нашем исследовании высокий уровень IL-8 может свидетельствовать о преобладающей роли мигрирующих клеток в синтезе этого цитокина, обнаруживаемого не только в назальной слизи, но и в плазме крови.

4-недельное лечение левоцетиризином и дезлоратадином позволило значительно снизить выраженность симптомов АР, включая заложенность носа. Это уже отмечалось в более ранних исследованиях (C. Bachert, 2009; G. Ciprandi et al., 2005). Левоцетиризин уменьшает заложенность носа в большей степени, чем дезлоратадин, что отмечено не только в нашем исследовании, но и в других работах (G. Ciprandi et al., 2004; 2005; C. Deruaz et al., 2004). Второе поколение H₁-антигистаминных препаратов известно своими противовоспалительными свойствами, что было продемонстрировано в ряде исследований in vitro (R. Leurs et al., 2002; M. Gillardet et al., 2003). Однако данные in vitro, как известно, не всегда удается экстраполировать на человеческий организм. Наше исследование подтвердило, что противовоспалительные эффекты современных антигистаминных средств – далеко не миф. Левоцетиризин и дезлоратадин значительно снижают плазменные уровни IL-1, IL-6, IL-8 и TNF

после 4-недельного лечения. Противовоспалительный эффект значительно выше у левоцетиризина в связи с более выраженным снижением содержания IL-1 и IL-8. Это можно объяснить различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами левоцетиризина и дезлоратадина. Левоцетиризин имеет более низкий объем распределения и более высокое сродство к H₁-рецепторам (R. Leurs et al., 2002; M. Gillard et al., 2003). Данные, полученные в нашем исследовании, аналогичны результатам, продемонстрированным Ciprandi и соавт. (2004), показавшим по истечении 2-недельного лечения, что левоцетиризин обладает более выраженным противовоспалительным действием, чем дезлоратадин, у пациентов с сезонным АР. Deruaz и соавт. (2004) показали, что уровни IL-4, IL-5, IL-8 в назальной слизи не изменяются после однократного введения дезлоратадина или левоцетиризина, но они рассматривали возможный противовоспалительный эффект при длительном применении. В нашем исследовании антигистаминные препараты вводились непрерывно в течение 4 недель, а полученные результаты подтвердили гипотезу Deruaz и соавт.

Примерно у 30% больных с тяжелым течением АР со временем развивается БА, что подтверждает теорию о том, что эти 2 состояния – проявление одной болезни (J. Bousquet et al., 2008). Наши данные говорят в пользу этой теории, поскольку 32,9% пациентов с АР через 1,5 года имели симптомы БА. Тем не менее нами не выявлено корреляции между исходными уровнями цитокинов и риском развития БА. Более того, не существует корреляции между типом антигистаминных препаратов, применяемых для лечения АР, и вероятностью возникновения симптомов БА.

Безусловно, наше исследование не является эталонным, так как не учитывались вид аллергена, сезонность АР, а сроки и масштабность испытаний были ограничены. Однако результаты показывают, что АР не является локальной проблемой, а противовоспалительная активность противоаллергических препаратов играет потенциально важную роль в торможении процессов аллергического воспаления.

Выводы

Пациенты с персистирующим АР имеют высокие уровни провоспалительных цитокинов TNF и IL-8 в плазме крови. Левоцетиризин и дезлоратадин способны эффективно контролировать симптомы АР, включая заложенность носа. Продолжительная терапия левоцетиризином и дезлоратадином позволяет достоверно снижать уровни некоторых маркеров аллергического воспаления в плазме крови. Левоцетиризин обладает более мощным противовоспалительным эффектом, что проявляется в более выраженном снижении уровней сывороточных провоспалительных цитокинов. Базовые уровни провоспалительных цитокинов, по всей вероятности, не являются прогностическими маркерами в отношении развития БА у пациентов с АР, что подтверждено в результате наблюдения в течение 1,5 лет.

Статья печатается в сокращении.

Bocsan C.I.; Bujor A.I.; Miron N. et al. Balkan Med J. 2015 Oct; 32 (4): 352-358.

Перевела с англ.

Александра Меркулова



Показатель, пг/мл		Дезлоратадин (n=41)	Левоцетиризин (n=44)	p
Общий IgE	Старт	115 (44,5-280)	151,6 (50,8-287,5)	0,9
	Спустя 4 нед	75 (31,1-154,5)	79,5 (34,5-166)	
IL-1β	Старт	0,03 (0-0,29)	0,12 (0,02-0,26)	0,04
	Спустя 4 нед	0,005 (0,00-0,13)	0,03 (0-0,10)	
IL-6	Старт	1,4 (0,8-2,6)	1,2 (0,8-1,7)	0,8
	Спустя 4 нед	1,2 (0,5-1,8)	0,9 (0,6-1,1)	
IL-8	Старт	5,3 (3,1-9,4)	6,3 (3,3-11,1)	0,02
	Спустя 4 нед	4,6 (2,5-6,4)	3,8 (1,6-6,3)	
TNF	Старт	2,1 (1,4-2,7)	2,4 (1,76-3,2)	0,8
	Спустя 4 нед	1,4 (1,1-1,7)	1,5 (1,08-2,4)	



Алерзин

левоцетиризин

попереджає розвиток
та полегшує перебіг

алергічних реакцій



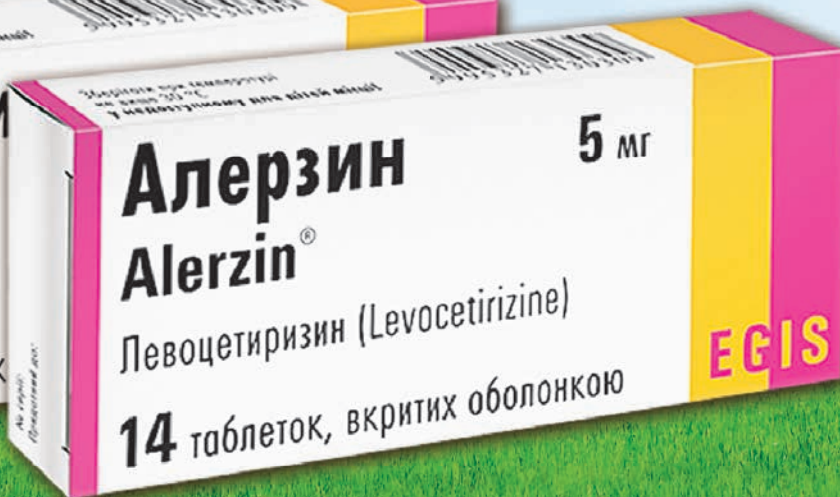
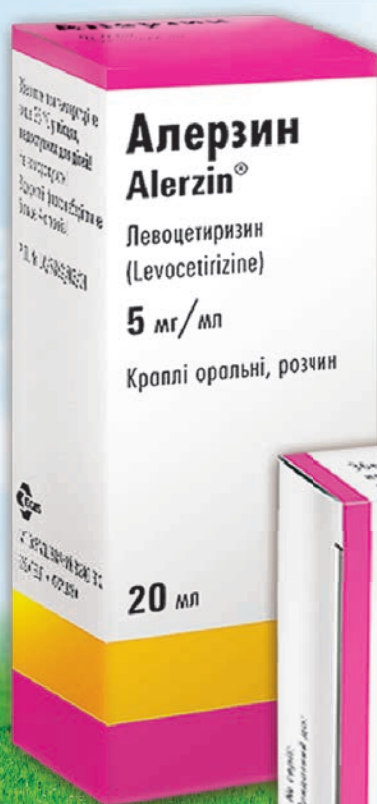
приймати 1 раз на добу



можна застосовувати
протягом року



для дорослих та дітей
від 6 місяців



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, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

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



Переваги топічного застосування спрею Форінекс при лікуванні гострого риносинуситу

Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI) при схваленні Європейського ринологічного товариства у 2005 році видала науково обґрунтоване керівництво з діагностики та лікування риносинуситу (РС) [1, 2]. У цьому документі – Європейському меморандумі з РС і назального поліпозу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) – РС визначено як запалення слизової оболонки носа та принососових пазух. Урахувавши доказові рекомендації кращих світових оториноларингологів, алергологів, імунологів та мікробіологів, у 2012 році EPOS було переглянуто, доповнено й видано нову його редакцію. Відтак згідно з новою класифікацією гострий РС (ГРС) поділяється на гострий вірусний РС, гострий післявірусний РС і гострий бактеріальний РС [5]. У клінічній практиці частіше зустрічаються гострий вірусний і післявірусний РС.

Загалом ГРС спричиняє пацієнтам значні незручності та страждання, проте в багатьох випадках минає без лікування антибіотиками, тому й рекомендується симптоматичне лікування [3, 4]. Оскільки головним патофізіологічним механізмом, який відповідає за основні симптоми ГРС, є запальний процес, то раціональною тактикою лікування хворих на ГРС є протизапальна терапія. Крім того, раннє лікування запалення може полегшити дренування принососових пазух і допомогти запобігти вторинному інфікуванню [1, 2, 5]. Застосування ендоназальних кортикостероїдів (ЕК) значною мірою зменшує прояви клінічних симптомів ГРС, відтак суттєво покращує якість життя пацієнта [5–7]. Керівництво EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) як ефективну терапію РС рекомендує застосування топічних ЕК, таких як мометазону фуорат (МФ) [1, 2, 5]. Доповнення антибіотиків до терапії ЕК може бути виправдано, якщо симптоми зберігаються, незважаючи на те що це є початкове лікування, або спостерігаються симптоми бактеріальної інфекції. Призначений антибіотик має відповідати національним рекомендаціям, у яких враховують регіональну структуру антибіотикорезистентності [1, 2, 5]. Для послаблення симптомів певною мірою можуть бути корисними протинабрякові препарати (Мілт) і лікування сольовими розчинами (Пшик) [1, 2].

ЕК чинять протизапальну дію унаслідок зв'язування з рецептором глюкокортикоїдів [8]. На підставі результатів проведених *in vitro* досліджень встановлено, що МФ пригнічує продукцію лейкоцитами медіаторів запалення, таких як інтерлейкін (IL-4, IL-5) [9]. Цей експериментально доведений вплив МФ узгоджується із сильною протизапальною активністю, яка продемонстрована у пацієнтів із захворюваннями верхніх дихальних шляхів. У пацієнтів з алергічним ринітом лікування з МФ знижує рівні циркуляції медіаторів раннього запалення – гістаміну та медіаторів пізнього запалення – інтерлейкінів (IL-6, IL-8) [10].

Біодоступність. Потенціал ЕК щодо системних побічних ефектів корелює із системною біодоступністю. МФ має фактично невиявлену біодоступність (<0,1%). Системна біодоступність інших ЕК перебуває в діапазоні від <2% для флютиказону пропіонату до 10% для будесоніду, 44% для беклометазону і понад 80% для дексаметазону [10, 11]. Таким чином, МФ поєднує високу активність із низькою ймовірністю системних побічних ефектів. Цей чудовий профіль безпеки МФ було підтверджено під час проведення низки клінічних досліджень. Так, МФ не впливає на рівні кортизолу в плазмі крові дорослих після 1 року лікування або при 20-кратному перевищенні рекомендованої дози [11]. МФ також не впливає на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [12]. У дітей віком від 3 до 9 років МФ у дозі

100 мкг 1 раз на добу не продемонстрував жодного впливу на розвиток протягом 1 року лікування [13].

У наступному рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні, яке включало 981 пацієнта з ГРС, порівнювали безпечність та ефективність монотерапії МФ, монотерапії амоксициліном і плацебо. Важливо зазначити, що в це дослідження включали пацієнтів, які не мали бактеріальної інфекції, обґрунтовано підозрюваної на основі наявності ознак та симптомів. Саме тому пацієнтам не призначали антибіотикотерапію у плановому порядку. Більш того, діагноз ГРС у цьому дослідженні приблизно відповідав клінічній картині, оскільки був обґрунтований тільки на ознаках і симптомах пацієнта, і діагностика не включала жодних методів візуалізації (рентгенографію, комп'ютерну томографію). Через це досліджувана популяція підходила для оцінки порівняльної ефективності тільки МФ з антибіотиком. Критеріями включення були: вік 12 років і старше, ознаки та симптоми ГРС протягом мінімум 7 днів і не більше 28 днів, а також кількісна оцінка основних симптомів на етапі включення. Основні симптоми охоплювали закладеність, ринорею, лицевий біль, головний біль, постназальні затікання. Симптоми оцінювали в балах за шкалою від 0 (відсутність) до 3 (тяжкий). Головним результатом з ефективності була середня оцінка основних симптомів протягом 15 днів лікування [14]. Критеріями виключення в цьому дослідженні були ознаки та симптоми, які дозволяють припустити швидкий перехід у бактеріальний РС (лихоманка >38,3 °C, постійний лицевий та зубний біль, набряк у ділянці обличчя, залучення до патологічного процесу зубів, погіршення симптомів після їх початкового покращення), хронічний РС в анамнезі, хірургічне втручання у ділянці принососових пазух і носа, спричинене ГРС протягом 6 місяців, отит або хронічний атрофічний риніт, поліпоз носа, симптоматичний сезонний алергічний риніт і загострення астми протягом 30 днів або ж об'єм форсованого видиху за 1 с протягом 3 місяців <60% прогнозованого об'єму. Пацієнти були рандомізовані на отримання МФ у дозі 200 мкг 1 раз на добу або 200 мкг 2 рази на добу, амоксициліну 500 мг 3 рази на добу або плацебо. В попередніх дослідженнях МФ та інших ЕК у лікуванні ГРС застосовували більш високі порівняно з використовуваними при лікуванні алергічного риніту дози [15, 16]. Пацієнти в групі амоксициліну відповідно до загальноприйнятої практики отримували активне лікування протягом 10 днів [14]. МФ суттєво перевершував плацебо або амоксицилін у поліпшенні оцінок основних симптомів:

- 9% поліпшення середніх оцінок загальних симптомів порівняно з амоксициліном;
- 20% поліпшення середніх оцінок основних симптомів порівняно з плацебо [14].

Важливим є факт, що суттєве покращення оцінки основних симптомів стало очевидним після першої дози (на 2-й день лікування) [14]. Крім того, МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу суттєво перевершував як плацебо, так і амоксицилін у дозі 3 рази на добу в поліпшенні окремих симптомів ГРС, включаючи закладеність носа, лицевий, головний біль і ринорею. Під час останнього візиту пацієнтів просили оцінити їхнє лікування за шкалою від 0 (повне полегшення) до 4 (жодного полегшення). Пацієнти оцінювали терапевтичний ефект від МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу суттєво вище, ніж від плацебо ($p=0,001$) або амоксициліну ($p=0,013$) [14]. Для того щоб визначити, чи покращує лікування МФ якість життя пацієнта, були оцінені відповіді на запитання анкети SNOT-20 (Sino-nasal Outcome Test). У пацієнтів з ГРС, які отримували лікування МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу, покращення оцінки якості життя, яке було пов'язане зі станом здоров'я, було кращим порівняно із хворими, які отримували плацебо або амоксицилін [7, 14]. Покращення результатів спостерігалось щодо пробудження вночі, із середніми змінами порівняно з етапом включення – 1,7 у групі МФ, яка приймала 200 мкг 2 рази на добу, і 1,6 у групі МФ, яка приймала 200 мкг 1 раз на добу, порівняно з 1,3 і 1,1 у групах амоксициліну і плацебо відповідно. Пацієнти повідомляли також про покращення здатності засипання під час лікування МФ [7]. Дані проведеного дослідження показують, що МФ забезпечує покращення якості життя хворих на ГРС. Ефективність тільки МФ при ГРС була в подальшому оцінена й підтверджена в іншому дослідженні з аналогічним дизайном, популяцією, лікуванням і тривалістю. В ньому взяли участь 973 пацієнти із симптомами ГРС, які тривали від 7 до 28 днів [7]. Крім того, це дослідження включало пацієнтів, у яких, з огляду на наявні ознаки і симптоми ГРС, не було достатніх даних для підозри на бактеріальну інфекцію. Саме тому цим пацієнтам антибактеріальну терапію не було призначено в плановому порядку. Діагноз ГРС приблизно відповідав клінічній картині, і з цієї причини досліджувана популяція підходила до оцінки порівняльної ефективності взятого МФ окремо порівняно з тільки антибіотиком. Пацієнти були рандомізовані на отримання МФ у дозі 200 мкг 1 раз на добу або 200 мкг 2 рази на добу, амоксициліну у дозі 500 мг 3 рази на добу або плацебо, при цьому пацієнти в групі амоксициліну відповідно до загальноприйнятої практики отримували активне лікування протягом 10 днів. Первинним результатом щодо ефективності була зміна середньої оцінки основних симптомів порівняно з етапом включення, визначена як сума оцінок лицевого болю/здавлення/болючості при пальпації ділянки над принососовими пазухами, головного болю, ринореї, постназальних затікань і закладеності, непрохідності носових ходів. Середні



Ю.В. Гавриленко

показники порівняно з етапом включення протягом курсу 15-денного лікування у групі, яка приймала МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу (–3,76 пункту), були більшими, ніж показники, які отримали в групі, що приймала амоксицилін (–3,38 пункту) або плацебо (–3,36 пункту); $p<0,05$ для обох порівнянь [7]. Таким чином, протягом курсу лікування МФ забезпечував на 11% більше поліпшення загальної оцінки симптомів порівняно з амоксициліном і 12% порівняно із плацебо.

Суміжна терапія. При РС, який підтверджено даними комп'ютерної томографії, у пацієнтів із ГРС і підозрою на бактеріальну інфекцію антибактеріальна терапія у поєднанні з МФ забезпечують значно більше покращення симптомів порівняно з антибактеріальною терапією у поєднанні з плацебо [15, 17]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти з ГРС від помірного до тяжкого ступеня (загальна оцінка симптомів не менше 6 ступеня за шкалою від 0 до 12) були рандомізовані для отримання амоксициліну-клавуланату у дозі 875 мг 2 рази на добу протягом 21 доби і МФ у дозі 400 мкг або 200 мкг 2 рази на добу. Або для отримання амоксициліну-клавуланату 875 мг 2 рази на добу протягом 21 дня і плацебо [17]. У проведених дослідженнях комбінація амоксициліну-клавуланату у дозі 875 мг 2 рази на добу протягом 21 дня і МФ у дозі 400 мкг 2 рази на добу сприяла суттєвому зниженню загальної оцінки симптомів [15, 17]. Крім того, суміжна терапія МФ асоціювалась із більшим покращенням окремих симптомів порівняно з лікуванням лише антибіотиком [15, 17].

Щодо безпечності та переносимості МФ при ГРС, то слід зазначити, що згідно з результатами низки досліджень МФ добре переноситься пацієнтами при застосуванні як окремо, так і як допоміжного засобу, характеризується низькою частотою небажаних явищ, яка є аналогічною до плацебо [14, 15, 17].

В об'єднаному аналізі частота безуспішного лікування МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу, 200 мкг 1 раз на добу, амоксициліном у дозі 500 мг 3 рази на добу і плацебо становила 5,8; 7,7; 6,9 і 10,3% відповідно. Ці результати є надзвичайно важливими, оскільки дозволяють припустити, що монотерапія МФ не приводить до підсилення симптомів або до більшого ризику суперінфекцій. У дослідженнях, під час яких МФ застосовували в поєднанні з антибіотиками, частота припинення дослідження з причини безуспішного лікування МФ у дозі 400 мкг 2 рази на добу або 200 мкг 2 рази

на добу не зростала порівняно з плацебо. Фактично частота припинення лікування для МФ у дозі 400 мкг 2 рази на добу була систематично нижчою, ніж у групі плацебо (дослідження 1:0,6% порівняно з 1,8% для плацебо; дослідження 2:0,6% порівняно з 3,7% для плацебо). Крім того, МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу з антибіотиком асоціювався з більш низькою частотою припинення через безуспішне лікування порівняно з тільки антибіотиком (відповідно 1,3% порівняно із 3,7%). Результати дозволяють припустити, що лікування пацієнтів із ГРС при застосуванні МФ у дозі 400 мкг 2 рази на добу або 200 мкг 2 рази на добу в поєднанні з антибіотиком не призводить до підвищення частоти загострень і/або суперінфекцій порівняно з лікуванням тільки антибіотиками. В дослідженнях монотерапії пацієнтів спостерігали протягом 2 тижнів після завершення лікування для оцінки можливості виникнення рецидиву захворювання. Важливо зазначити, що частота рецидивуючих інфекцій протягом періоду спостереження була аналогічною в усіх 4 групах (6,1% для МФ у дозі 200 мкг 1 раз на добу, 7,9% для МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу, 7,1% для амоксициліну у дозі 500 мг 3 рази на добу і 7,5% для плацебо), що свідчить про те, що під час лікування МФ не маскує інфекції. Ці результати дозволяють також припустити, що МФ не пов'язаний із збільшенням ускладнень, таких як рецидив, повторний прояв захворювання, латентні інфекції або суперінфекції.

Частота небажаних реакцій для МФ у дозі 200 мкг 1 раз на добу або 200 мкг 2 рази на добу аналогічні частоті небажаних явищ, про які повідомлялося раніше для амоксициліну й плацебо [14]. МФ у дозі 200 мкг 2 рази на добу, який пацієнт використовує у якості монотерапії, перевершує взятий окремо амоксицилін і плацебо в тому, що стосується загального ослаблення симптомів [14]. Важливо, що ці позитивні ефекти спостерігали після першої дози МФ, що свідчить про швидке настання дії та ослаблення симптомів. МФ позитивно впливає на покращення якості життя і забезпечує ефективне ослаблення окремих ознак і симптомів, які пацієнти вважають найбільш неприємними. МФ є ефективним у монотерапії і як допоміжний лікарський засіб до антибактеріальної терапії [15, 17]. МФ добре переноситься. Профіль небажаних явищ МФ є аналогічним профілю плацебо: як у монотерапії, так і як допоміжний лікарський засіб до антибіотика [14, 15, 17].

Більш того, результати клінічних досліджень не підтверджують підвищення ризику безуспішного лікування або рецидивуючих інфекцій під час застосування МФ при ГРС [14, 15, 17].

Таким чином, результати проведених клінічних досліджень доводять, що під час лікування ГРС мометазону фуроат (Форінекс) є ефективним лікарським засобом, який достовірно показав:

- краще ослаблення симптомів ГРС порівняно з амоксициліном і плацебо під час застосування у якості монотерапії;
- суттєве ослаблення закладеності носа та інших симптомів порівняно з амоксициліном і плацебо під час застосування у монотерапії;
- швидке настання дії при тривалому позитивному ефекті;
- ефективне ослаблення симптомів, коли МФ застосовують як допоміжний лікарський засіб до антибіотиків;
- МФ не збільшує кількості випадків безуспішного лікування або рецидивуючих інфекцій;
- профіль безпеки і переносимість МФ аналогічні зазначеним показникам щодо плацебо;

• застосування МФ у монотерапії і як допоміжного лікарського засобу до антибіотиків під час ГРС розглянуто в погоджувальному документі EPOS і рекомендовано ЕААСІ [1, 2].

Література

1. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinol Suppl, 2005: 1-87.
2. Fokkens W., Lund V., Bachert C. et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy. 2005; 60: 583-601.
3. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114 (suppl): 155-212.
4. Hickner J.M., Bartlett J.G., Jessor R.E., Gonzales R., Hoffman J.R., Sande M.A. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults^ background. Ann Intern Med. 2001; 134: 498-505.
5. Fokkens W. et al. Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012. Rhinology 2012, supplement 23: 1-298.
6. Piccirillo J.F., Merritt M.G., Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 126: 41-47.
7. Bachert C., Meltzer E.O. Effect of mometasone furoate nasal spray on health-related quality of life for patients with acute rhinosinusitis. Rhinology. 2007; 45. In press.
8. Smith C.L., Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. Arzneimittelforschung. 1998; 48: 956-960.
9. Umland S.P., Nahrebne D.K., Razac S. et al. The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. J Allergy Clin Immunol. 1997; 100: 511-519.
10. Frieri M., Therattil J., Chavarria V. et al. Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 81 (5 Pt): 431-437.
11. Brannan M.D., Seiberling M., Cutler D.L., Cuss F.M., Affrime M.B. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. J Allergy Clin Immunol. 1996; 97: 198. Abstract 62.
12. Brannan M.D., Herron J.M., Affrime M.B. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. Clin Ther. 1997; 19: 1330-1339.
13. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A. et al. Absence of growth retardation in children with

perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Pediatrics. 2000; 105: E22.

14. Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 1289-1295.
15. Meltzer E.O., Charous B.L., Busse W.W., Zinreich S.J., Lorber R.R., Danzig M.R. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 630-637.
16. Meltzer E.O., Orgel H.A., Backhaus J.W. et al. Intranasal flunisolide sptay as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 1993; 92: 812-823.
17. Nayak A.S., Settipane G.A., Pedinoff A., et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 271-278.

39

ФОРІНЕКС



ФУНДАМЕНТАЛЬНА ТЕРАПІЯ

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

*Інструкція для медичного застосування

Назва препарату: Форінекс. Діюча речовина: 1 доза (100 мкг) спрею містить мометазону фуроату (мікронізованого) 50 мкг. Код АТХ R01A D09. Показання до застосування: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів. Спосіб застосування та дози: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту: для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 вприскування у кожному ніздрю 1 раз на добу. Для дітей віком 2-11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 вприскування у кожному ніздрю 1 раз на добу. Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів. Для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 вприскування у кожному ніздрю 2 рази на добу. Гострий риносинусит. Для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 вприскування у кожному ніздрю 2 рази на добу. Для пацієнтів віком від 18 років рекомендована доза становить 2 вприскування у кожному ніздрю 2 рази на добу. Побічні реакції, головний біль, носові кровотечі, фарингіт, відчуття печіння у носі, подразнення, виразкові зміни слизової оболонки носа, алергічні реакції. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента препарату. Препарат не слід застосовувати при наявності негнійної локалізованої інфекції із залученням слизової оболонки носової порожнини. При виникненні будь-яких небажаних реакцій слід припинити застосування препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування. Виробник ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе 63, Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. РП НАУ/14953/01/01 від 16.03.2016р



ДОКЦЕФ

цефподоксиму проксетил

сучасний цефалоспорин для лікування
інфекцій дихальних шляхів без компромісів

✚ Нещадний до мікробів:

ключові збудники інфекцій дихальних
шляхів високочутливі до цефподоксиму

✚ Лагідний до пацієнтів:

технологія «проліки» знижує ризик
антибіотикасоційованих діарей

✚ Зручний для прийому:

суспензія легко дозується за допомогою
спеціальної поршневої піпетки,
проградуваної в кг:
мама відразу відміряє разову дозу
залежно від ваги дитини



ДОКЦЕФ – і все складається



- ✚ Суспензія 40 мг/5 мл 50 мл
- ✚ Суспензія 40 мг/5 мл 100 мл
- ✚ Таблетки 100 мг №10
- ✚ Таблетки 200 мг №10

Діюча речовина. Цефподоксим. **Форми випуску.** суспензія 40 мг/5 мл по 50 мл або по 100 мл у флаконі; таблетки, 100 мг або 200 мг №10. **Показання.** Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: 1. ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); препарат слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у разі відомої або підозрюваної нечутливості збудника до антибіотиків, що широко застосовуються; 2. Дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією); 3. Неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); 4. Шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринових, пеніцилінів; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози; фенілкетонурія. **Спосіб застосування та дози.** Приймати внутрішньо під час вживання їжі. Дітям від 6 місяців до 12 років призначають суспензію у дозі 8 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати за 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Дітям від 12 років і дорослим призначають таблетки по 100-200 мг 2 рази на добу. Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Немає потреби змінювати дози для хворих з печінковою недостатністю. При порушенні функції нирок дозу корегують в залежності від кліренсу креатиніну. Побічні реакції. Побічні реакції при лікуванні цефподоксимом виникають нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). Нечасто: цефалгія. Рідко: еозинфілія, суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, гіперчутливість, анафілактичні реакції, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міалгія, вертиго, діарея, біль у животі, нудота та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Люпін Лімітед. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформацію подано в скороченому вигляді. З детальною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Р.П. UA/12609/01/01, UA/12609/01/02 від 16.11.2012, UA/12609/02/01 від 01.02.2013.



Представництво Люпін Лімітед в Україні:
м. Київ, Харківське шосе 201-203 2А, 9 поверх,
тел.: +38 (044) 569-62-20,
www.lupin.com, www.lupinworld.com



Современные технологии в диагностике и лечении заболеваний ЛОР-органов

16-17 мая в г. Одессе состоялась традиционная весенняя конференция Украинского научного медицинского общества врачей-оториноларингологов, являющаяся, пожалуй, наиболее значимым научным событием для отечественной ЛОР-службы. В этом году мероприятие отличалось обширной научной программой (было проведено 5 пленарных заседаний по основным направлениям отоларингологии), рекордным количеством участников из всех регионов страны, а также из дальнего и ближнего зарубежья. Мероприятие проходило в теплой и непринужденной атмосфере, чему способствовали неповторимый одесский колорит и солнечная майская погода.



Проблеме риногенных орбитальных осложнений, особенностям терапии и оперативной тактики был посвящен доклад профессора кафедры оториноларингологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктора медицинских наук Валерия Михайловича Васильева.

— Риногенные орбитальные воспалительные процессы являются одними из наиболее грозных осложнений острых и хронических риносинуситов (РС), занимающих особое место в современной отоларингологии. Широкое использование эндоскопической техники в последние годы позволило поднять оказание помощи пациентам с риногенными орбитальными осложнениями на принципиально новый уровень. При этом дискуссионными остаются вопросы хирургической тактики, в том числе объем удаления патологических тканей, возможность одномоментного проведения нескольких оперативных вмешательств, включая септопластику и/или другие методики коррекции носового дыхания.

Наши наблюдения и опыт лечения больных с риногенными орбитальными осложнениями по праву можно считать уникальными, ведь все представленные данные были получены в Клинике ЛОР-болезней НМУ им. А.А. Богомольца, расположенной на базе Александровской клинической больницы г. Киева, где круглосуточный пункт оказания urgentной отоларингологической помощи работает уже 70 лет. Помимо urgentной помощи высококлассных ЛОР-специалистов, в нашей клинике практически постоянно доступна консультация специалистов неврологического, офтальмологического, нейрохирургического, анестезиологического, радиологического профиля и др. О масштабе деятельности клиники убедительно говорят цифры: только за период с 2011 по 2015 год было госпитализировано 16 312 больных, из этого числа 74% составляют urgentные случаи. В структуре неотложной патологии ЛОР-органов лидируют болезни носа и придаточных пазух (47% случаев), глотки, уха, пищевода и гортани.

Пациенты с риногенными орбитальными осложнениями, по нашим наблюдениям, составляют в среднем 3,3% от общего количества urgentных больных с заболеваниями носа и околоносовых синусов. Наиболее часто приходится иметь дело с отеком век, диффузным негнойным воспалением клетчатки глаза, абсцессом век, субпериостальным и ретробульбарным абсцессами, флегмоной орбиты, тромбозом вен клетчатки орбиты. Причинами возникновения орбитальных риногенных осложнений являются острые РС (76% случаев) и обострения хронических полипозно-гнойных синуситов (24%). К факторам, предрасполагающим к развитию указанных осложнений, относятся:

- несвоевременное обращение к отоларингологу;
- неадекватная противовоспалительная терапия острого синусита;
- несвоевременное дренирование пораженного параназального синуса;
- наличие значительных нарушений внутриносовой архитектоники, сопровождающееся перманентным нарушением носового дыхания;
- тяжелые сопутствующие заболевания, ухудшающие общее состояние организма (сахарный диабет, иммунодефициты, заболевания печени и проч.).

Диагностика орбитальных риногенных осложнений в ряде случаев не представляет значительной трудности, однако выбор адекватной тактики лечения предполагает качественное ее проведение. Методы диагностики осложнений РС — общий медицинский и детальный отоларингологический осмотр, эндоскопическое обследование носовой полости, рентгенография придаточных пазух носа, СКТ, МРТ, консультации смежных специалистов (офтальмолога, невропатолога и др.).

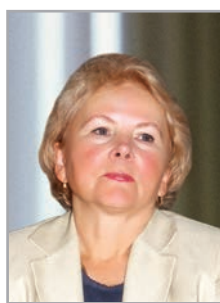
Лечение риногенных орбитальных осложнений базируется на двух основных принципах, таких как:

- санация околоносовых пазух — безотлагательное дренирование пораженных синусов, проведение хирургических вмешательств с ревизией содержимого пазух и удалением патологически измененных тканей при гнойно-некротических процессах;
- адекватная интенсивная терапия — противовоспалительная, дегидратационная, дезинтоксикационная, противоотечная, симптоматическая.

В нашей клинике объем оперативных вмешательств при риногенных осложнениях РС сводится к первоочередной санации всех пораженных пазух и хирургической коррекции имеющихся нарушений архитектоники внутриносовых структур (ревизия остиомеатального комплекса, септопластика, кристотомия, подслизистая вазотомия нижних носовых раковин и др.). Необходимость безотлагательной коррекции анатомических нарушений внутриносовых структур обусловлена высокой распространенностью последних среди пациентов с риногенными орбитальными осложнениями. Так, по нашим данным, у 81% этих пациентов имеют место искривления носовой перегородки различной степени выраженности, явления хронического ринита или патология остиомеатального комплекса; практически в 100% случаев хронического РС выявляется наличие полипозных разрастаний.

Одномоментная коррекция нарушения архитектоники носовых структур проводится большинству пациентов. Так, больным с искривленной перегородкой носа и риногенными внутриорбитальными осложнениями мы проводим септопластику и другие операции, восстанавливающие носовое дыхание более чем в 80% случаев. Этим, на наш взгляд, обусловлена высокая эффективность хирургического лечения в клинике.

Таким образом, в терапии риногенных орбитальных осложнений решающее значение имеет санация пораженного параназального синуса, при этом объем оперативного вмешательства должен зависеть от выраженности патологического процесса в пазухах носа: при незначительных нарушениях необходимо выполнять щадящие органосберегающие операции с применением эндоскопической техники, при наличии гнойно-некротических изменений показано тотальное удаление пораженных тканей. В комплексе с указанными хирургическими техниками большинству пациентов может быть рекомендована одномоментная коррекция нарушений внутриносовой архитектоники.



Заведующая кафедрой детских инфекционных болезней НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна Чернышова посвятила свое выступление рациональной антибиотикотерапии инфекций ЛОР-органов в условиях нарастающей резистентности возбудителей.

— Поскольку основными возбудителями острых бактериальных отитов и синуситов остаются пневмококк и гемофильная палочка, назначаемый антибиотик должен быть активным в первую очередь в отношении именно этих микроорганизмов. К сожалению, в последние годы стремительно растет резистентность *S. pneumoniae* как к макролидам, так и к аминопенициллинам. В то же время по-прежнему очень высокой активностью (более 98,2%) в отношении пневмококка характеризуются цефалоспорины III поколения.

В современных рекомендациях по лечению инфекций ЛОР-органов, как международных, так и отечественных, цефалоспорины предлагаются в качестве препаратов для альтернативной стартовой терапии. Но с учетом растущей резистентности пневмококка представляется целесообразным их более широкое применение в клинической практике.

Хорошо известным врачам цефалоспорином III поколения является цефтриаксон, но его существенным недостатком является парентеральный путь введения. Отличным решением для амбулаторного лечения ЛОР-инфекций может быть пероральный цефалоспорин III поколения цефподоксима проксетил (Докцеф), обладающий высокой антигемофильной и антипневмококковой активностью. Цефподоксим сопоставим с цефтриаксоном по эффективности (P. Zuck et al., 1990), но значительно превосходит его по удобству применения.

Поскольку цефподоксима проксетил является пролекарством, превращающимся в активный метаболит в стенках кишечника, он не оказывает негативного влияния на микрофлору кишечника. Кроме того, в отличие от азитромицина и клавуланата, он не стимулирует мотилиновые рецепторы кишечника, поэтому частота диареи на фоне терапии цефподоксимом значительно ниже (J. Meenakshi et al., 2015; K. Hanke et al., 2002).

Докцеф представлен в двух лекарственных формах — суспензия и таблетки, что делает лечение удобным у пациентов разных возрастных групп.



Заместитель руководителя Центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей и уха ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Инна Владимировна Гогунская сделала акцент на новых возможностях диагностики аллергических ринитов (АР), отделив были представлены алгоритмы оказания помощи при острых

аллергических состояниях, в частности при анафилаксии.

— Распространенность сезонного АР в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, варьирует в пределах от 1 до 40%, круглогодичного — от 1 до 18%. Среди детей до 18 лет одной из наиболее распространенных болезней является именно АР, в целом в мире около 500 млн людей имеют это заболевание. Патогенетическая основа АР — IgE-опосредованные аллергические реакции, с развитием которых начинается формирование аллергического воспаления, то есть началом такой реакции служит встреча IgE с аллергеном — антигеном, вызывающим у сенситизированных людей развитие аллергического каскада. Аллергены подразделяются на эндо- и экзогенные, к последним можно отнести антигены инфекционной (микроорганизмы) и неинфекционной природы (бытовые, промышленные, лекарственные, пылевые). Аллергены также можно разделить на полные и неполные (гаптены). Полный аллерген включает в себя белок-носитель и детерминантную группу, может индуцировать образование антител и взаимодействовать с ними, тогда как гаптен представляет собой белок, не способный вызывать сенситизацию у предрасположенного лица, но при этом он может связываться с IgE из-за структурного подобия полному аллергену и уже при первом контакте вызывать клинические симптомы. Иммунологическую стадию аллергической реакции сменяют патохимическая и патофизиологическая, итогом является высвобождение медиаторов аллергии.

В современные стандарты диагностики аллергии входит аллерготестирование, которое является необходимым условием для специфического лечения аллергии, устранения риска контакта с аллергеном, оценки дальнейшего прогноза, ранней идентификации детей с повышенным риском аллергической патологии. Аллерготестирование следует выполнять у лиц с вероятно аллергической симптоматикой (бронхиальная астма — БА, клиническое подозрение на АР, пищевую аллергию), особенно в случае острой симптоматики, персистирующего или рецидивирующего течения болезни, необходимости в профилактической терапии. Клинический алгоритм аллерготестирования поэтапно выглядит так: изучение анамнеза и истории болезни → кожные тесты → IgE-антитела → провокационные тесты. При этом менять порядок исследований нецелесообразно, а подчас и опасно. Хотелось бы напомнить, что уровень общего IgE давно утратил свое значение в диагностике аллергии: по статистике, почти у 50% пациентов с аллергическими заболеваниями данный показатель в норме при наличии повышенных специфических IgE. Кроме того, высокие концентрации общего IgE отмечаются при ряде других заболеваний (гельминтозах, аутоиммунной патологии и др.), не имеющих отношения к аллергии.

Серьезной медицинской проблемой сегодня является адекватная помощь пациентам с явлениями анафилаксии. Высокая актуальность этой проблемы обусловлена тем, что анафилактическая реакция отличается крайне быстрым прогрессированием: среднее время до наступления

Продолжение на стр. 42.

Современные технологии в диагностике и лечении заболеваний ЛОР-органов

Продолжение. Начало на стр. 41.

остановки дыхания или сердца составляет для пищевых продуктов 30 мин, для ядов насекомых 15 мин, для ятрогенных реакций 5 мин. Исследования британских ученых свидетельствуют об учащении в последние 20 лет госпитализаций по поводу анафилаксии, в европейских популяционных исследованиях распространенность анафилаксии оценивается в 0,3%, при этом летальность составляет всего 0,001%. Эти данные идут вразрез с украинскими показателями, согласно которым смертность в результате анафилаксии наступает гораздо чаще. Причина такого несоответствия кроется в европейской практике безоговорочного использования современных алгоритмов диагностики и лечения анафилаксии, изложенных в меморандуме Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI). В указанном документе четко определены диагностические критерии анафилаксии. Последняя очень вероятна, если совпадают любые 3 из следующих проявлений: острое начало (от нескольких минут до нескольких часов) заболевания с поражением кожи и/или слизистой оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, отек губ, языка, язычка) в сочетании с как минимум еще одним из таких признаков, как дыхательная недостаточность (одышка, хрипы, бронхоспазм, стрidor, снижение максимальной скорости выдоха, гипоксемия), пониженное артериальное давление и/или сопутствующие симптомы дисфункции органов-мишеней (гипотония, обморок, недержание мочи и др.).

Сегодня в качестве первоочередного средства для купирования проявлений анафилаксии признан адреналин. Такая настоятельная рекомендация обусловлена многократным достоверным снижением уровня смертности при использовании адреналина в случаях диагностированной анафилаксии. Ввиду отсутствия противопоказаний к внутримышечному введению адреналина при аллергических реакциях, представляющих угрозу для жизни, это назначение является абсолютно адекватным даже при наличии сомнений у врача в правильности установленного диагноза анафилаксии. Тем не менее в отечественной практике применение адреналина при анафилаксии остается ограниченным. Такая ситуация в большинстве случаев обусловлена недостаточной осведомленностью медицинских работников о проявлениях анафилаксии и жизненно важной роли адреналина.

Крайне важно подчеркнуть, что не только анафилактический шок является показанием к назначению адреналина. Любые проявления анафилаксии должны стать поводом для серьезного беспокойства медицинских работников. Это обусловлено крайней непредсказуемостью развития анафилактической реакции. Необходимо помнить, что адреналин — единственный препарат, способный эффективно снижать смертность независимо от тяжести проявлений анафилаксии.



О новых подходах к лечению тонзиллитов рассказал **заведующий кафедрой ЛОР-болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Василий Васильевич Кишук.**

— Проблема острых и хронических заболеваний лимфоглоточного аппарата является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Так, до 20% пациентов, покидающих кабинет отоларинголога, имеют диагноз тонзиллита. Согласно классификации МКБ-10, тонзиллит подразделяется на острый и рецидивирующий (рецидивирующий). Проблема рецидивного тонзиллита является одной из наиболее дискуссионных в современном ЛОР-сообществе. При этом нет четких критериев диагностики и лечения данного заболевания, а проведение тонзиллэктомии зачастую базируется лишь на субъективной оценке врача в отношении состояния небных миндалин на момент обращения пациента за помощью.

Рецидивный тонзиллит, как правило, обусловлен большим количеством бактериальных возбудителей. Атаки острого тонзиллита повторяются через определенные, часто короткие, промежутки времени. Только частота и тяжесть таких эпизодов могут служить основанием к проведению тонзиллэктомии. К вероятным признакам рецидивного тонзиллита можно отнести:

— неприятный запах изо рта (халитоз) и/или привкус во рту;

- наличие казеозно-гнойных пробок и/или жидкого гноя в лакунах миндалин;
- гиперемия передних небных дужек (симптом Гизе);
- положительные симптомы Зака и Преображенского;
- рубцовые спайки между миндалинами и небными дужками;
- увеличенные регионарные лимфоузлы.

Практикующим врачам важно помнить, что, несмотря на наличие характерных признаков, не существует единого специфического критерия, характерного исключительно для рецидивного тонзиллита. Кроме того, перечисленные проявления не имеют отношения к характеристике функционального состояния миндалин.

Перед каждым отоларингологом, устанавливающим диагноз рецидивного тонзиллита, встает вопрос выбора врачебной тактики, консервативной или оперативной. Накопленные данные об иммунологической роли лимфоидной ткани небных миндалин позволили пересмотреть отношение к таким пациентам, в связи с чем современные тенденции лечения рецидивного тонзиллита сегодня таковы:

- максимально щадящее отношение к небным миндалинам ввиду того, что они являются иммунокомпетентным органом;
- тонзиллэктомия должна проводиться исключительно в случаях доказанной функциональной несостоятельности (число зафиксированных документально эпизодов острого тонзиллита составляет ≥ 5 за последние 12 мес).

Итак, целями консервативной терапии рецидивных тонзиллитов должны стать контроль над эпизодами острого воспаления (максимальное сокращение их количества, после 2 лет лечения — отсутствие на протяжении ≥ 5 лет); улучшение качества жизни пациента.

Консервативное лечение рецидивного тонзиллита в современных условиях должно осуществляться по трем основным направлениям, таким как:

- улучшение дренажной функции лакун небных миндалин (промывание антисептическими растворами, массаж, аспирация гнойно-казеозных масс, аппликация лекарственных препаратов на поверхность миндалин);
- нормализация локального иммунного статуса (использование препаратов широкого иммуномодулирующего спектра, физиотерапия, устранение дисбиотических нарушений);
- оптимизация общего иммунного статуса (антиоксидантная, десенсибилизирующая, регенеративная, гомеопатическая терапия).

Единственным критерием эффективности консервативного лечения рецидивного тонзиллита можно считать уменьшение количества эпизодов заболевания (острых тонзиллитов). Следует отметить, что в большинстве случаев тонзиллэктомия не решает вопросов дальнейшего прогрессирования заболевания, не способствует улучшению прогноза и течения осложнений в виде болезней сердца, почек, суставов. Индивидуально подобранное консервативное лечение рецидивного тонзиллита на сегодня имеет явные преимущества перед рутинным удалением небных миндалин, о чем важно помнить при лечении детей.



На особенностях клиники и лечения РС у детей остановился **руководитель отдела ЛОР-патологии детского возраста ГУ «Институт отоларингологии им. А.С. Коломийченко НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Григорий Елиазарович Тимен.**

— Начиная разговор об отличиях течения РС у детей и взрослых, надо отметить, что большинство этих отличий обусловлены особенностями анатомической структуры носа и придаточных пазух у детей. Околоносовые пазухи полностью формируются только к 10-25 годам жизни, первыми пневматизируются клетки решетчатого лабиринта, далее — верхнечелюстные и основные, последними — лобные синусы. Эти анатомические особенности очень важно учитывать, планируя оперативное вмешательство по поводу РС, даже такое малое, как пункция верхнечелюстной пазухи, ведь незрелость синуса может стать причиной врачебной неудачи и увечья ребенка.

РС детского возраста подразделяют на острые (до 1 мес), подострые (1-2 мес) и хронические (более 2 мес). Рецидивирующим можно считать РС, который возникает

2-4 раза в год, внутрибольничным — тот, симптомы которого возникают в течение 12-48 ч после поступления в стационар. По аналогии со взрослыми в детской отоларингологии в отдельную форму выделяют также одонтогенный РС.

Жалобы у детей с РС, как правило, такие же, как у взрослых. Однако клиническая картина РС у детей дошкольного возраста чаще всего не соответствует таковой у детей школьного и подросткового возраста. У дошкольников РС проявляется наличием выделений на дне полости носа и отсутствием их под средними носовыми раковинами, что обусловлено недостаточным развитием полунной щели в этом возрасте. Выполняя риноскопию у детей, рекомендуется использовать эндоскоп, поскольку такой обзор позволит оценить состояние слизистой оболочки носа, характер и количество выделений, вид структур остеомаксиллярного комплекса, выявить наличие гиперплазии задних концов нижних носовых раковин, а также буллезные изменения средних, осмотреть лимфоидную ткань носоглотки. Главными составляющими адекватного ведения ребенка с РС являются ранняя диагностика, полное излечение и беспункционная терапия (кроме случаев орбитальных и внутричерепных осложнений). Лечебные препараты должны назначаться только в соответствии с возрастными рекомендациями. При этом терапевтические методики в целом могут включать в себя весь «взрослый» арсенал: туалет полости носа солевыми растворами, использование антибиотиков (только при бактериальном остром РС), деконгестантов (в исключительных случаях), топических глюкокортикоидов (при необходимости), антигистаминных и противовоспалительных средств, секретолитиков, растительных препаратов комплексного действия.



Новый Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Острый риносинусит у взрослых и детей», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Украины от 11 февраля 2016 г. № 85 прокомментировал эксперт, возглавлявший рабочую группу по созданию этого документа, **главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Оториноларингология», заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Василий Иванович Попович.**

— Использование в рутинной врачебной практике рекомендаций нового клинического протокола призвано обеспечить оптимальный результат лечения острых РС, сократить количество осложнений и сроки лечения, предотвратить хронизацию процесса, исключить случаи полипрагмазии и, как следствие, снижение комплаентности пациентов. Важно отметить, что к основным лекарственным препаратам, доказавшим свою эффективность в лечении РС, согласно новому протоколу, отнесены антибиотики (при бактериальном генезе заболевания), топические глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол, комплексные фитопрепараты, средства ирригационной терапии. Примечательно, что в этом списке нет антигистаминных препаратов, включенных в рекомендательный список не действующего сегодня протокола оказания медицинской помощи пациентам с острым РС от 24.03.2009 № 181 и прочно вошедших в клиническую практику лечения данного заболевания.

Традиционные рекомендации обосновывали применение антигистаминных средств их способностью уменьшать отечность полости носа и придаточных пазух, «подсушивать» слизистые оболочки с нормализацией реологии назального секрета, предупреждать развитие аллергических реакций на медикаменты. Однако европейские исследования последних лет показали, что никаких оснований для подобных утверждений нет. Антигистаминные средства достоверно не влияют на течение РС, что не позволяет считать их использование соответствующим современным принципам доказательной медицины.

Таким образом, в соответствии с новыми рекомендациями рутинное назначение антигистаминных средств при РС является нецелесообразным. Показанием к применению данной группы препаратов у пациентов с диагнозом острого РС может являться лишь использование этих средств больным до начала лечения, а также сочетание РС с АР либо пересмотр диагноза в пользу последнего в процессе терапии.

Подготовила **Александра Меркулова**



С.В. Зайков, д.мед.н., профессор, П.В. Гришило, к.мед.н., А.А. Варицкая, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

Аллергический ринит и эозинофильный эзофагит как возможные коморбидные заболевания

Аллергическим заболеваниям (АЗ) присущ характер системной патологии, что способствует частому сочетанию (коморбидности) у пациентов нескольких форм аллергопатологии. При этом коморбидностью называется сочетание у пациента двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, а частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. Например, такое распространенное (10-40% случаев в популяции) АЗ, как аллергический ринит (АР), часто сочетается с аллергическим конъюнктивитом, синуситом, отитом, бронхиальной астмой и другими АЗ. В доступной медицинской литературе по этому поводу имеется достаточно большое количество публикаций. Значительно меньшее их количество посвящено возможному сочетанию АР с желудочно-кишечными проявлениями пищевой аллергии, в частности с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ), чему и будет посвящена данная публикация.

В традиционно обновляемых документах Программы ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA) в сотрудничестве с GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) и AllerGen (The Allergy, Genes and Environment Network) ринитом называется воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется ринореей, чиханием, блокадой носа и/или зудом в носу. При этом указанные симптомы возникают в течение не менее 2 дней подряд и сохраняются более 1 часа большую часть дней. Также подчеркивается, что актуальность проблемы АР во многом обусловлена системным характером этого заболевания. АР представляет собой интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, обусловленное действием аллергенов и характеризуется заложенностью, выделениями, зудом носа, чиханием и нередко аносмией (хотя возможно наличие только нескольких из указанных симптомов). Этиология и патогенез АР в последние годы подробно освещены в многочисленных публикациях. Традиционно развитие АР ассоциируется с гиперчувствительностью к пылевцевым аллергенам, аллергенам домашней и библиотечной пыли, клещей домашней пыли, эпидермиса и экскрементов животных или птиц, аэроаллергенам насекомых (тараканы, комары, муравьи, моль, мотыль и др.), плесневых и дрожжевых грибов, несколько реже — к профессиональным (в том числе химическим), пищевым и медикаментозным аллергенам и пр. АР относится к группе атопических заболеваний, в основе которых лежит IgE-зависимый (немедленный) тип аллергической реакции по классификации П. Джелла и Р. Кумбса (1969), что непосредственно отражается на особенностях клинической картины заболевания, подходах к его диагностике и лечению. Так, при контакте с причинно-значимым аллергеном у предрасположенных к развитию АЗ пациентов сенсибилизация сопровождается гиперпродукцией В-лимфоцитами специфических IgE-антител (реагинов) при участии различных цитокинов и Т-хелперов. При повторном контакте с «виновным» аллергеном в организме происходит его связывание с IgE, которые фиксированы на рецепторах тучных клеток

и базофилов. В дальнейшем это приводит к деградации клеток-мишеней, высвобождению гистамина, лейкотриенов, простагландинов, брадикинина, тромбозит-активирующего фактора и развития аллергического воспаления, которое сопровождается гиперсекрецией слизи и отеком слизистой оболочки полости носа, а также соответствующих симптомов со стороны органов зрения и слуха. Кроме эозинофильного воспаления в слизистой оболочке носа, а часто и в области его придаточных пазух, слуховой трубы и глаз, повышенной экспрессии эндотелиальных и эпителиальных молекул адгезии, продукции соответствующих цитокинов и хемокинов, к особенностям патогенеза АР следует отнести активацию и повышенную продолжительность жизни эозинофилов, которая обусловлена дополнительной наработкой этими клетками крови таких цитокинов, как ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Это, в свою очередь, приводит к повышенной инфильтрации слизистой оболочки тучными клетками, базофилами, эозинофилами. Ранняя фаза аллергической реакции развивается в течение нескольких минут после воздействия аллергена, однако через 4-6 часов у половины больных наблюдается поздняя фаза аллергического воспаления. Именно Т-лимфоциты (преимущественно Th2-типа) и участвуют в поздней фазе патогенеза АР, аллергического конъюнктивита и аллергического отита. На этом измененном фоне дальнейшее попадание аллергена в организм вызывает все более выраженную клиническую симптоматику. Такое воспаление даже после однократного действия аллергена может продолжаться несколько дней. При этом возникает также гипер- и метаплазия эпителия, утолщение базальной мембраны, инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами, гистиоцитами, фибробластами, повышается количество тучных клеток. При прогрессировании АР может развиваться полипоз носа, который еще больше отягощает состояние соответствующей категории больных. Как упоминалось выше, основными симптомами, которые в любом сочетании характерны для клинических проявлений АР, являются: зуд в полости носа, приступообразное чихание, обильные

водянистые выделения из носа (ринорея), заложенность носа. Данные симптомы АР могут или появляться эпизодически только в условиях тесного контакта с причинно-значимыми аллергенами, в определенный сезон года, или сохраняться в течение всего года с периодическим ухудшением состояния пациента при воздействии большой концентрации аллергена, различных пусковых (триггерных) факторов, обострении респираторных заболеваний. При длительном течении АР у больных могут появляться и другие симптомы, к которым относятся снижение обоняния, носовые кровотечения, першение в горле, кашель, головная боль, проявления конъюнктивита, ощущение распирания и боли в околоносовых пазухах, ушах, снижение слуха, изменения тембра голоса, явления дерматита в области крыльев носа, частые фаринголарингиты, снижение внимания и работоспособности, слабость, раздражительность, бессонница и пр. При физикальном обследовании пациента могут быть выявлены классические симптомы АР, в частности затрудненное носовое дыхание, открытый рот, отечность в области лица, «темные круги» вокруг глаз, чихание, дерматит в области крыльев носа, ринорея. В случае присоединения вторичной инфекции насморк может приобретать слизисто-гнойный характер, пациенты могут потирать ладонью кончик носа, что получило название «аллергический салют». При АР с сопутствующим конъюнктивитом отмечают признаки «аллергических очков», отечность и гиперемия конъюнктив, слезотечение, гиперемия кожи вокруг глаз, а при тяжелом течении заболевания — отек век, лица, темные круги под глазами. Диагностика АР основана на сборе аллергологического анамнеза, данных физикального обследования пациента, проведении специфических кожных, провокационных и лабораторных тестов с аллергенами, а также других лабораторных и инструментальных методов исследования. Правильно собранный аллергологический анамнез позволяет не только выявить АР, но и достаточно точно определить виновные в его развитии аллергены. Кроме того, в анамнезе у больных АР можно найти указания на дебют заболевания в молодом возрасте (детский или взрослый до 30-40 лет), отягощенный личный и семейный аллергологический анамнез, эффективность применения противоаллергической терапии и пр. Проведение специфической аллергологической диагностики при АР возможно с помощью различных тестов in vivo и in vitro с аллергенами. К диагностическим тестам in vivo прежде всего относится кожное тестирование с различными, как правило, ингаляционными аллергенами. Основным методом кожного тестирования в аллергологии

традиционно является тест уколом или прик-тест (prick-test). Для диагностики АР применяют также провокационный назальный тест с аллергенами, который считается положительным при обострении симптомов ринита (чихание, зуд в носу, насморк). Проявления ринита можно зафиксировать при проведении передней риноскопии. Лабораторные методы исследования играют важную роль в специфической диагностике АР. Поскольку в основе развития АР лежит IgE-зависимый (немедленный) тип аллергической реакции, то для выявления причинно-значимых аллергенов традиционно применяют иммуноферментный и хемилюминесцентный анализ, радиоаллергосорбентный и иммунофлюоресцентные тесты. Дополнительные инструментальные и лабораторные методы обследования больных АР могут включать проведение рентгенографии и компьютерной томографии носа и околоносовых пазух, эндоскопическое исследование полости носа, риноскопии и риноманометрии, цитологического и бактериологического исследования выделений из носа, биоптата слизистой оболочки, гемаграммы и др. Однако, несмотря на важность этих методов обследования пациентов, следует отметить, что ни один из указанных методов без сопоставления их результатов с данными анамнеза, клинической картины, результатами тестирования с аллергенами не может быть основанием для постановки окончательного диагноза АР.

Поскольку АЗ носят преимущественно системный характер, то вполне логично ожидать, что АР у части пациентов может сочетаться с пищевой аллергией и АЗ пищеварительного тракта. Подобный перечень заболеваний с учетом патогенетических механизмов их развития и локализации, по мнению Д.Ш. Мачарадзе (2016), может включать различные нозологии, что и представлено в таблице 1.

В рамках данной статьи, как указывалось выше, мы остановимся на ЭоЭ и его вероятной связи с АР. ЭоЭ — это Th2-воспалительное заболевание с ИЛ-5, ИЛ-13 и эутоксином как ключевым медиатором, а также эозинофилами, Т-хелперами, базофилами как ключевыми клетками. Таким образом, ЭоЭ представляет собой хроническое иммунное заболевание пищевода, проявляющееся клинически симптомами эзофагеальной дисфункции, сходными с гастроэзофагеальным рефлюксом, но, как правило, рефрактерными к стандартной антирефлюксной терапии, а гистологически — преимущественно эозинофильным воспалением пищевода. В качестве основных маркеров такого воспаления выступают уровень общего IgE, ИЛ-5,



С.В. Зайков



П.В. Гришило

Таблица 1. Аллергические заболевания пищеварительного тракта		
Ig-E-зависимые	Эозинофильные заболевания (смешанные IgE- и не IgE-зависимые)	Клеточно-опосредованные
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Эозинофильный эзофагит	Проктоколит, индуцированный пищевыми белками
Оральный аллергический синдром	Эозинофильный гастрит	Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками
	Эозинофильный гастроэнтерит	Энтероколитический синдром (FPIES)
	Эозинофильный гастроэнтероколит	

Продолжение на стр. 44.

Аллергический ринит и эозинофильный эзофагит как возможные коморбидные заболевания

Продолжение. Начало на стр. 43.

ИЛ-13, данные биопсии слизистой пищевода с наличием эозинофилии. Заболевание имеет генетическую предрасположенность, а его провоцирующими факторами выступают чаще пищевые, но нередко и ингаляционные аллергены. В связи с этим вполне логично ожидать, что у части пациентов АР и ЭоЭ могут выступать в качестве коморбидных заболеваний, поскольку аэро-, а в ряде случаев и пищевые аллергены являются этиологическими факторами для АР. Еще одним аргументом в пользу того, что АР и ЭоЭ являются коморбидными заболеваниями, свидетельствует тот факт, что у 50-80% детей с ЭоЭ отмечается наличие таких АЗ, как бронхиальная астма, АР, атопический дерматит, экзема и пр.

Распространенность ЭоЭ точно не определена и колеблется в пределах от 1 до 9 на 100 тыс. населения, однако в странах с западным образом жизни частота ЭоЭ значительно выросла и практически сравнялась с распространенностью болезни Крона — 40-55 на 100 тыс. населения. По данным детского госпиталя в Питсбурге (США), обслуживающего примерно 1 млн детей, ежегодно диагностируется около 100 новых случаев ЭоЭ. Мальчики болеют чаще девочек. Заболевание чаще встречается среди школьников и молодых взрослых, хотя оно может отмечаться в любом возрасте и осложняться стриктурами пищевода, образованием колец Шацки (Schatzki) и ахалазией в результате того, что эозинофильное воспаление способно индуцировать развитие фиброза и ремоделирования пищевода.

Как указывалось выше, ЭоЭ характеризуется проявлениями, сходными с симптомами гастроэзофагеального рефлюкса. Так, у детей младшего возраста клиническая картина ЭоЭ напоминает клинику пилоспазма, при которой доминируют рефлюкс-подобные симптомы и трудности при кормлении (отказ от еды, срыгивание и рвота в течение одного часа после кормления, выраженный болевой синдром во время приема пищи, затруднение при глотании твердой или сухой пищи, дефицит массы тела, нарушение развития). У подростков и взрослых ЭоЭ чаще всего проявляется симптомами дисфагии и/или эпизодами застревания пищи в пищеводе, что сопровождается ощущениями онемения, жжения по ходу пищевода, болью в горле и за грудиной, затруднением глотания, что может быть вызвано переходящим спазмом гладкой мускулатуры пищевода и ее отеком, а также ремоделированием пищевода (стриктуры, кольца) в результате хронического эозинофильного воспаления. Данные физикального осмотра и стандартных лабораторных показателей у пациентов с ЭоЭ, как правило, в пределах нормы, за исключением периферической эозинофилии, которая имеет место у 50% обследованных с этим заболеванием. Повышение уровня общего IgE крови выше 114 кЕд/л регистрируется в 50-60% случаев. Однако следует отметить, что эти показатели не всегда диагностически значимы. С одной стороны, нормальные их значения не исключают наличия ЭоЭ, а с другой — положительные результаты этих тестов требуют проведения дифференциальной диагностики с другими причинами эозинофилии и повышения уровня общего IgE.

Важное значение в диагностике ЭоЭ, как и АР, имеют данные аллергологического обследования пациентов. Так, по данным различных исследователей, IgE-опосредованная сенсибилизация диагностируется при помощи кожных (прик-, патч-тесты), провокационных и лабораторных тестов с аллергенами у 15-43% пациентов с ЭоЭ, хотя на самом деле ее удельный вес может быть и выше с учетом возможного прохождения IgE-трансформации В-клеток и синтеза аллерген-специфических реактивных антител непосредственно в слизистой пищевода, в результате чего IgE не попадают в системный кровоток. Имеются также данные о том, что сенсибилизация к ингаляционным аллергенам (клещи домашней пыли, пыльца деревьев и трав) у детей с ЭоЭ отмечается так же часто, как и к пищевым аллергенам. В дополнение к этому данные нескольких ретроспективных исследований продемонстрировали снижение частоты ЭоЭ в зимний и увеличение в весенне-летний период, что свидетельствует о значимости в его развитии и пыльцевой сенсибилизации.

Диагноз «ЭоЭ» базируется на основании выявления у пациента симптомов эзофагеальной дисфункции и характерной картины исследования биоптатов слизистой пищевода, взятых во время фиброгастроудоденоскопии, а также исключения других причин гастроэзофагеального рефлюкса. ЭоЭ может быть заподозрен при обнаружении следующих эндоскопических признаков (рис. 1):

- воспалительных изменений, однократно выраженных как в дистальной, так и в средней части пищевода (в отличие от рефлюкс-эзофагита, при котором наиболее значительные изменения выявляют в дистальном отделе);
- линейных вертикальных борозд;
- циркулярных складок (кольца Шацки);
- налета на слизистой оболочке в виде белых «крупин» (примерно 1 мм в диаметре);
- контактной кровоточивости.

Биоптаты во время эндоскопии следует брать как из дистальной, так и из средней трети пищевода, где при ЭоЭ обнаруживают наибольшее число эозинофилов. В связи с тем, что патологические изменения могут иметь «пятнистый» характер, следует брать не менее 5 биоптатов. Необходимо подчеркнуть, что диагноз «ЭоЭ» не может быть поставлен без проведения гистологического исследования. В норме слизистая оболочка пищевода у детей не содержит эозинофилов. При гастроэзофагеальном рефлюксе обнаруживают в среднем 1-5 интраэпителиальных эозинофилов в поле зрения (при увеличении $\times 400$). В случае тяжелого рефлюкс-эзофагита число интраэпителиальных эозинофилов может достигать 10-15 в поле зрения (при увеличении $\times 400$) (рис. 2).

Общие принципы лечения пациентов с АЗ включают: комплексность, этапность (устранение симптомов, базисная терапия, профилактика обострений, контроль над заболеванием), элиминацию аллергенов (по мере возможности), рациональную фармакотерапию, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ), осуществляемую аллергологом, проведение образовательных программ с пациентами

и членами их семей. Рациональная фармакотерапия АР должна основываться на проведении противовоспалительной терапии, и, в первую очередь, с использованием топических форм глюкокортикоидов (ТГК) и антигистаминных препаратов (АГП). Согласно рекомендациям American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation (2014) к препаратам 1-й линии при лечении больных АР (сильные рекомендации) относятся: ТГК и неседативные АГП (особенно при чихании и зуде). При этом преимущество в плане эффективности и безопасности отдается цетиризину и левосетиризину. Интраназальные формы АГП также могут применяться. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов не относятся к терапии 1-й линии и чаще назначаются при сочетании АР с бронхиальной астмой. Комбинированная фармакотерапия назначается при неадекватном ответе на монотерапию. Подкожная и сублингвальная АСИТ имеют преимущества. Хирургическое лечение, акупунктура показаны только части пациентов, а фитотерапия не рекомендуется вообще.

Среди АГП особое внимание привлекает к себе цетиризин. В последние годы было проведено значительное количество сравнительных исследований эффективности и безопасности цетиризина в сравнении с лоратадином, дезлоратадином, фексофенадином, левосетирином, в которых именно цетиризин продемонстрировал или преимущества, или по крайней мере подобную эффективность и безопасность при лечении пациентов с АР. Этому есть логичное

объяснение (рис. 3). Так, в результате исследований последних лет было установлено, что для эффективного антигистаминного действия препарат должен обеспечивать высокую терапевтическую концентрацию в местах расположения H_1 -рецепторов. При этом для обеспечения отсутствия токсического действия на организм АГП не должен проникать внутрь клетки. Такими свойствами обладает именно цетиризин, который в отличие от других АГП концентрируется в межклеточном пространстве, непосредственно в месте локализации H_1 -рецепторов. Цетиризин демонстрирует уникальные структурные характеристики в сравнении с другими H_1 -антагонистами II поколения. Среди них следует выделить минимальный риск дозозависимого воздействия на клетки и органы, минимальную вариабельность достижения терапевтического эффекта у различных категорий пациентов, низкий уровень нежелательного лекарственного взаимодействия с другими лекарственными средствами, отсутствие кумуляции в жизненно важных органах.

На украинском рынке цетиризин представлен препаратом Цетрин производства фармацевтической компании «Др. Редди'с», который имеет доказанную клиническую эквивалентность оригинальному препарату. Кроме того, Цетрин имеет собственную доказательную базу и длительный опыт широкого применения в медицинской практике. Цетиризин производства компании «Др. Редди'с» получил одобрение контролирующих медицинских служб по качеству и безопасности препаратов ведущих стран мира и поставляется во многие страны, в том числе США, Германию, Великобританию. Поэтому логично, что среди аллергологов Украины и врачей другого профиля наиболее популярным препаратом цетиризина является Цетрин производства фармацевтической компании «Др. Редди'с». Так, по данным

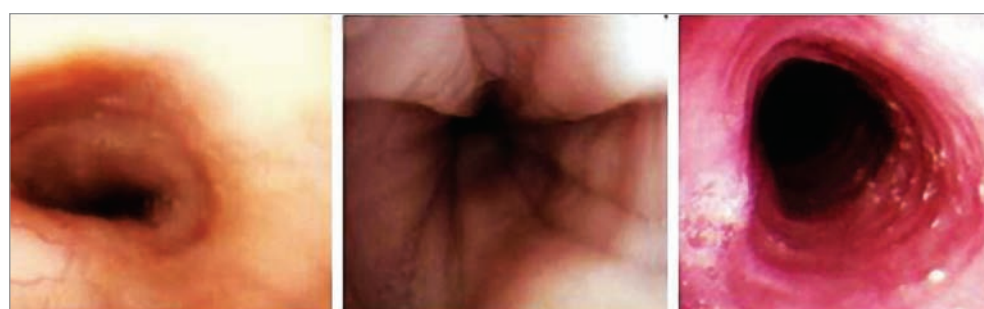


Рис. 1. Эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита
а — норма, б — продольные борозды, в — кольца, белый экскудат (Новик Г.А., Ткаченко М.А., 2012)

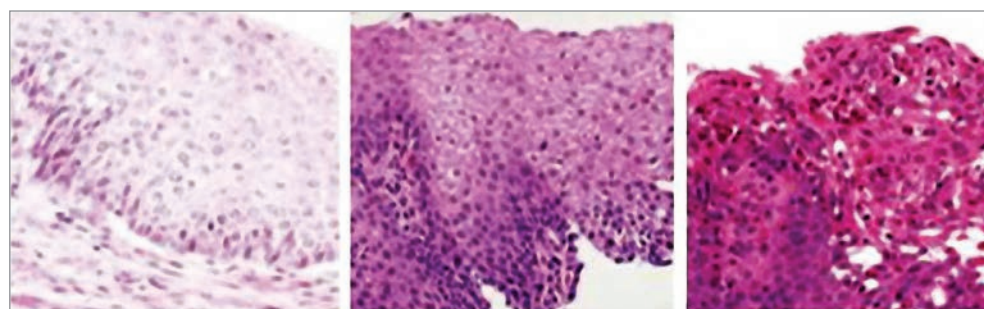


Рис. 2. Гистологическая картина эозинофильного эзофагита
а — норма: эозинофилы отсутствуют, б — рефлюкс-эзофагит: единичные эозинофилы; в — эозинофильный эзофагит: большое число эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, эозинофильные микроабсцессы (Новик Г.А., Ткаченко М.А., 2012)

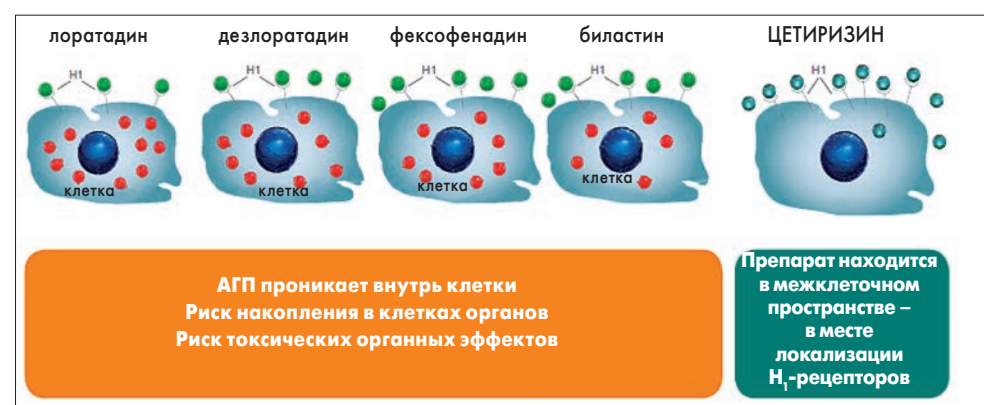


Рис. 3. Механизм антигистаминного действия цетиризина (Цетрина)

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів — ефективна та безпечна альтернатива в терапії бронхіальної астми

Попри постійний науковий прогрес бронхіальна астма (БА) й надалі залишається невиліковним захворюванням, а головною метою ведення таких пацієнтів є контроль симптомів хвороби. Досягненню гарного контролю сприяють заходи, спрямовані на уникнення контакту з тригерами, та у більшості випадків не обходиться без застосування медичних препаратів, здатних зменшити частоту загострень і забезпечити нормальний рівень життєвої активності пацієнта. Щодо фармакотерапії БА у дітей, особливо молодшого віку, у багатьох лікарів і особливо у батьків викликає занепокоєння використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС). Ці препарати згідно з сучасними рекомендаціями є препаратами першої лінії, але за деякими даними можуть сприяти затримці розвитку дитини. У якості ефективної та безпечної альтернативи ІГКС були запропоновані антилейкотрієнові препарати. Про їх місце в лікувальних протоколах БА у дітей учасникам конференції «XVIII Сідельниковські читання» (21-23 вересня, м. Львів) розповіла завідувач кафедри педіатрії № 2 Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Тетяна Олександрівна Крючко.

Доповідач зазначила, що частою перешкодою на шляху до адекватного лікування БА та її контролю є несвоєчасне встановлення діагнозу. Однак на цьому труднощі не закінчуються, про що свідчить поганий контроль астми навіть у передових країнах світу. Наприклад, згідно з даними P. Demoly (2012) приблизно у половини дітей у Франції, Іспанії, Німеччині та Великій Британії, які страждають на БА, має місце поганий контроль цього захворювання.

Особливу занепокоєність викликає БА у дітей раннього віку (до 5 років), оскільки в цій віковій категорії рівень виявлення захворювання є дуже низьким. Симптоми астми лікарі часто сприймають як прояв гострих респіраторних захворювань, що аж ніяк не сприяє її ранній діагностиці.

Допомогти відрізнити астму від ОРЗ може оцінка паттерну симптомів. Так, для інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) більш характерна незначна тривалість симптомів (кашель, візінг, утруднене дихання) — менше 10 днів. Кількість епізодів захворювання, як правило, становить 2-3 на рік з відсутністю симптомів порушення дихання між епізодами. Якщо ж тривалість перелічених симптомів під час інфекції ВДШ перевищує 10 днів, спостерігається більше 3 епізодів захворювання на рік та/або тяжкі епізоди, та/або нічні погіршення стану, наявність в період між епізодами випадків кашлю, візінгу, утрудненого дихання під час гри або сну, — це з більшою вірогідністю свідчить про наявність астми. Крім того, наявність атопії або астми у родичів дитини має підсилити це припущення.

Запорукою активного та успішного життя пацієнтів з БА є дотримання ними лікувального протоколу. За останнє десятиріччя світ побачив велику кількість нормативних документів, що стосуються лікування цього захворювання. Покрокові інструкції для ведення дітей, хворих на БА, детально описані у рекомендаціях Європейського пульмонологічного товариства (The European Respiratory Society, ERS), Японському керівництві з діагностики та лікування алергічних захворювань (JAGL, 2013), Британському керівництві з ведення астми (BTS\SIGN British Guideline on the Management of Asthma, 2014) тощо. Проте спільний погляд світових лідерів наукової й клінічної думки на проблему БА можна побачити в рекомендаціях Глобальної ініціативи з астми (GINA). Це важливий документ, що базується на найновіших досягненнях у галузі медицини, фармакології та молекулярної біології.

Остання редакція рекомендацій GINA була опублікована в 2015 році та містить низку важливих змін та доповнень. Зокрема, зі схеми лікування БА у дітей віком до 5 років були виключені кромони (у зв'язку з недостатньою їх ефективністю), а також бета-2-агоністи тривалої дії у комбінації з ІГКС (через відсутність доказової бази щодо безпечності використання у цій віковій групі).

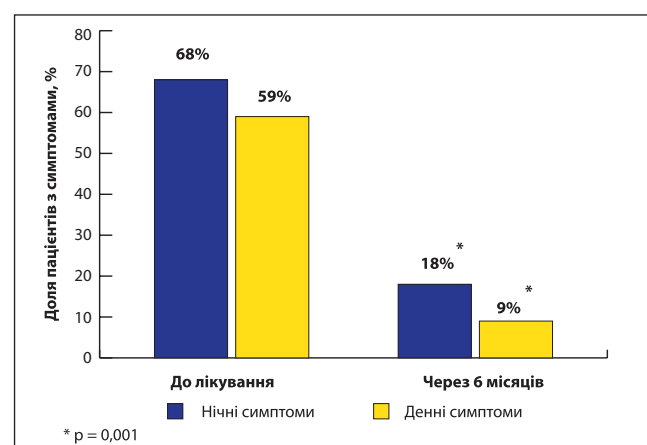


Рис. 1. Вплив комбінованої терапії препаратом Монтел та ІГКС на частоту денних та нічних симптомів у дітей з БА тяжкого ступеню

Згідно з оновленими положеннями GINA на першому етапі лікування БА варто застосовувати лише бета-2-агоністи короткої дії за вимогою. На другому етапі рекомендовано щоденне використання інгаляційних глюкокортикостероїдів у низьких дозах або антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛТР). Третя сходинка передбачає подвоєння дози ІГКС або ж комбінування ІГКС в низькій дозі з АЛТР. Четвертий крок у лікуванні астми — додаткове збільшення дози ІГКС. Необхідно зазначити, що перехід на третю та четверту сходинки проводиться лише після перевірки техніки інгаляції, виконання попередніх терапевтичних призначень та оцінки впливу зовнішніх тригерів. Як видно з наведеної схеми, АЛТР у дітей до 5 років можна застосовувати починаючи з другої сходинки «терапевтичної піраміди» БА.

Згідно з рекомендаціями Британської торакальної спілки АЛТР можуть призначатися як альтернатива ІГКС або в якості додаткової терапії у тих дітей, які не повністю відповіли на лікування ІГКС. Разом з тим у керівництві, опублікованому Національним інститутом охорони здоров'я (National Institute of Health, NIH), АЛТР радять призначати маленьким дітям, коли існують труднощі з використанням інгаляційних пристроїв або ж коли має місце низька прихильність пацієнта до терапії. Слід зазначити, що АЛТР на відміну від інгаляційних кортикостероїдів характеризуються високим комплаєнсом.

АЛТР продемонстрували досить високу, доведену клінічними дослідженнями ефективність, особливо у лікуванні певних варіантів перебігу БА. На сьогодні АЛТР показані до призначення з метою:

- планового лікування легкої БА в якості монотерапії;
- базисної терапії тяжкої БА, з метою зменшення дози і тривалості кортикостероїдної терапії;
- тривалої терапії аспіринової астми та астми фізичної напруги;
- запобігання нападам «холодового» бронхоспазму, в патогенезі яких особливе значення відіграють лейкотрієни;
- амбулаторного лікування, особливо у тих випадках, коли перевага віддається пероральній терапії.

Окремо слід зупинити увагу на певних клінічних ситуаціях, в яких ефективність АЛТР, і монтелукасту зокрема, у дітей дошкільного віку була доведена клінічними дослідженнями. Так, ефективність АЛТР була засвідчена під час його застосування при епізодичному (вірусному) візінгу, при візінгу, обумовленому кількома тригерами. Крім того, застосування АЛТР сприяло зменшенню запалення в респіраторних шляхах, характеризувалося відмінним профілем безпеки та хорошим комплаєнсом за рахунок одноразового прийому всередину.

Одним із найбільш застосовуваних в клінічній практиці представників АЛТР є монтелукаст, ефективність якого

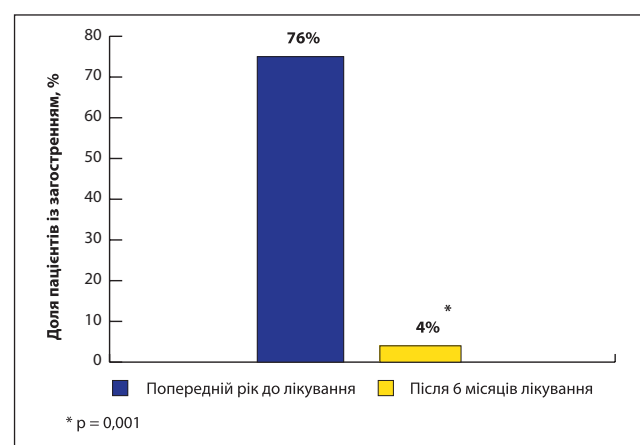


Рис. 2. Вплив комбінованої терапії препаратом Монтел та ІГКС на частоту загострень у дітей з БА тяжкого ступеню



Т.О. Крючко

доведена більше ніж в 50 контрольованих дослідженнях з участю понад 25 тис. пацієнтів. Результати цих спостережень підтвердили високу клінічну ефективність, безпеку і гарну переносимість препарату у дорослих та дітей.

Подібні дані були отримані у огляді Кокранівського товариства, що охопив п'ять рандомізованих сліпих досліджень тривалого (більше 4 тижнів) застосування монтелукасту та флутиказону у дітей з астмою (T. Jartti, 2008). Оцінюючи дію препаратів за двома ознаками — об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та рівень переносимості препарату у дорослих та дітей, дослідники продемонстрували, що низькі дози флутиказону є більш ефективними для контролю над БА. Разом з тим наголошується, що тривале застосування монтелукасту виявилось ефективним у дітей віком >2 років. Підсумовуючи результати цих робіт, експерти роблять висновок, що ІГКС продовжують залишатися базисним лікуванням БА у дітей всіх вікових груп. У той же час АЛТР можуть бути альтернативою в терапії легкої персистуючої астми.

У відкритому багатоцентровому дослідженні, до якого було залучено 328 дітей з неконтрольованою астмою (середній вік 6,9±4 роки), вивчався ефект монотерапії монтелукастом (її отримували 23,2% дітей) та комбінації монтелукасту з ІГКС. Ефективність препаратів оцінювалася на 4-й та 12-й тижні спостереження.

Через 4 тижні лікування контролю за симптомами астми досягли 61,3% дітей, які отримували монотерапію, та 52,9% дітей, що отримували комбінацію препаратів. У кінці дослідження ці показники збільшилися до 75,0 та 70,9% відповідно. Схожими за динамікою були й показники якості життя в порівнюваних групах, котра оцінювалася за опитувальниками ACQ та PACQLQ. Автори цього дослідження відмічають, що монтелукаст як в якості монотерапії, так і в комбінації з ІГКС, є ефективною лікувальною стратегією, котра дозволяє досягнути контролю над бронхіальною астмою та покращити якість життя дітей (Verube et al., 2014).

На українському фармацевтичному ринку інгібітори антилейкотрієнових рецепторів представлені препаратом вітчизняного виробництва — Монтел (монтелукаст). Це конкурентний селективний антагоніст CysLT₁-рецепторів дихальних шляхів, який пригнічує ефекти лейкотрієнів. На базі кафедри педіатрії № 2 Української медичної стоматологічної академії було проведено дослідження ефективності препарату Монтел в комбінації з ІГКС у дітей з БА тяжкого ступеня. Отримані результати продемонстрували суттєве покращення стану пацієнтів після проведеного курсу лікування. Так, через шість місяців у них спостерігалось значне зниження частоти нічних (68 проти 18%) та денних (59 проти 9%) симптомів (рис. 1).

Також було відмічено, що Монтел у комбінації з ІГКС забезпечує достовірне зниження частоти загострень — із 76 до 4% через 6 міс від початку терапії (рис. 2).

Таким чином, антилейкотрієнові препарати відкривають нові можливості у контролі над астмою. Для дітей раннього віку вони більш зручні у застосуванні порівняно з інгаляційним введенням ГКС, отже, здатні підвищити комплаєнс та ефективність терапії. Крім того, АЛТР мають доведену клінічну ефективність при певних особливостях перебігу астми. Безумовно, застосування цього класу препаратів як у комплексній, так і у монотерапії БА, зможе надати пацієнтам більш широкі можливості для їхньої творчої та професійної реалізації.

Підготував Віталій Мохнач



АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



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

БХФЗ  **bcfp**
www.bcfp.com.ua

ВИРОБНИК: ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ» 03680 Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

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

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

Сучасні можливості лікування бронхіальної астми у дітей: чи щось змінилося?

Протягом останніх років спостерігається зростання значущості проблеми алергології в педіатрії. Аналізуючи найсучасніші епідеміологічні дослідження, треба, на жаль, визнати, що в найближчі десятиліття немає перспективи ані знизити, ані стабілізувати показники частоти алергічної патології у дітей, проте є можливість полегшити її перебіг завдяки своєчасній діагностиці та призначенню адекватного лікування. Однак, незважаючи на потужний поступ у розумінні механізмів розвитку цієї патології і застосування загальноновизнаних ефективних схем лікування, ми не можемо похвалитися гарним контролем за цим захворюванням. Найбільш дискусійною і складною проблемою в дитячій алергології була, є і, напевно, залишатиметься бронхіальна астма (БА). Це зумовлено зростанням рівня захворюваності на зазначену патологію, її раннім початком, пізнім встановленням діагнозу, багатофакторністю захворювання. БА і сьогодні є захворюванням, яке асоціюється з ризиком інвалідизації та смертності. Згідно з даними ВООЗ серед 15 мільйонів пацієнтів, що є інвалідами, 1% становлять хворі на БА [1].



Л.В. Беш

Незважаючи на труднощі в отриманні якісних епідеміологічних даних, дослідження останніх років свідчать про те, що від 4 до 8% населення страждають на зазначену патологію [2]. Серед дітей цей показник підвищується до 5-10%, серед дорослих – коливається в межах 5-6% [3]. Водночас показники вітчизняної офіційної медичної статистики є суттєво нижчими. Як це пояснити? Існує багато причин, і їх усунення далеко не завжди залежить від лікарів. Насамперед це стосується способу отримання статистичних даних – на підставі звернень за медичною допомогою, а не на підставі активного виявлення патології, що, у свою чергу, сприяє несвоєчасній діагностиці БА.

Вищезазначена ситуація потребує постійного пошуку можливостей, які дали б змогу змінити на краще ситуацію навколо БА. Підставою для таких змін є контрольовані дослідження з високим рівнем доведеності (та чи можливо забезпечити такі умови лікування на практиці?) і дослідження, які виконують у реальному житті зі значно більшими групами й довшим періодом спостереження (та чи завжди можна на них опиратися?).

З метою перегляду стандартів надання медичної допомоги дітям, хворим на алергічну патологію, в Україні працює група експертів, яка, аналізуючи міжнародні клінічні рекомендації та вітчизняний досвід, розробляє нові протоколи й клінічні настанови щодо діагностики та лікування БА у дітей. На підставі адаптації міжнародних клінічних рекомендацій та вітчизняного досвіду робоча група експертів запропонувала нову класифікацію БА у дітей, яку було затверджено на 12-му з'їзді педіатрів України (12-14 жовтня 2010 р.). Визначним підсумком роботи експертів став наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868, який затвердив уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей».

Під час створення національного протоколу робоча група експертів спиралася на такі міжнародні документи:

- Global Initiative for Asthma (GINA), 2006-2011;
- Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger, 2009;
- PRACTALL (Practical Allergology), 2008;
- ICON (International Consensus on Pediatric Asthma), 2012.

Міжнародні узгоджувальні документи, зокрема GINA, оновлюють щороку, активно працює над оновленням національного протоколу й

робоча група експертів. Що змінилося сьогодні в розумінні природи БА? Пошукам відповіді на це запитання присвячено цю публікацію.

Упродовж останніх років активно обговорюють питання, пов'язані з патогенетичною сутністю БА. Зокрема, дискутуються фенотипові особливості цієї патології. Окремі автори пропонують виділяти різні фенотипи астми, серед яких, зокрема: вірус-індукована, алерген-індукована астма, астма фізичного навантаження та нез'ясована астма. Більше того, існують дані, які переконливо доводять, що саме вірус-індукована астма – найчастіший фенотип захворювання у дітей [4].

На сьогодні не існує сумнівів у тому, що одним із ключових феноменів БА є хронічне запалення дихальних шляхів. Водночас недостатню ефективність контролюючого лікування цієї патології певною мірою пов'язують із гетерогенністю запального процесу в дихальних шляхах, а саме з наявністю різних фенотипів запалення: еозинофільного, нейтрофільного та пауцигранулоцитарного [5]. Протягом останніх років в окремих дослідженнях доведено, що пауцигранулоцитарний (гранулоцитопенічний) запальний фенотип БА характеризується низьким вмістом еозинофілів і нейтрофілів лейкоцитів у мокротинні (<3% еозинофілів і <51-65% нейтрофілів). Водночас відсутність у мокротинні відмінностей показників запалення бронхів у хворих з пауцигранулоцитарним запальним фенотипом БА від здорових осіб дозволяє припустити можливість існування гіперреактивності бронхів і варіабельності бронхіальної обструкції незалежно від виду їх запалення [6]. З огляду на вищезазначене невід'ємною складовою діагностичного пошуку у разі БА є оцінка гіперреактивності бронхів. В основі бронхіальної гіперреактивності лежить порушення регуляторних механізмів, які визначають діаметр бронхів. У нормі існує рівновага між системами регуляції, що зумовлюють зменшення просвіту бронхіального дерева (парасимпатична нервова система, медіаторні клітини та частково α -адренергічна система), і тими, які призводять до розширення бронхів (β -адренергічна система та несимпатична інгібіторна система). Розрізняють специфічну бронхіальну гіперреактивність, яка передбачає реакцію на алергени, та неспецифічну, пов'язану з відповіддю на хімічні, фізичні та фармакологічні чинники. Специфічну бронхіальну відповідь оцінюють за допомогою виконання провокаційного

інгалаційного тесту зі специфічним антигеном, а неспецифічну – прямим (провокаційні проби з гістаміном) або непрямим (реєстрація бронхоконстрикції на фізичні чинники) способами [7].

Протягом останніх років описано результати досліджень, які доводять, що за наявності нейтрофільного характеру запального процесу в бронхах знижується можливість досягнення контролю над БА шляхом застосування класичної базисної терапії. Простежується так звана терапевтична резистентність до протокольного лікування. Така ситуація потребує застосування індивідуалізованого підходу до терапії. Водночас у низці робіт доведено, що впродовж останніх років спостерігається чітка тенденція до підвищення рівня захворюваності на неалергічну БА, в основі якої зазвичай лежить нееозинофільний характер запалення бронхів, а отже, необхідність індивідуалізованого підходу до терапії є особливо актуальною [8]. Слід зазначити, що сучасне протокове ведення БА базується на уявленні про еозинофільний характер запалення дихальних шляхів [9].

Водночас необхідно визнати, що діагностика різних запальних фенотипів БА у дітей на сьогодні залишається недосконалою. Після короткочасного оптимізму прийшло усвідомлення того факту, що варіант запалення бронхів, який визначається за цитологічним складом мокротиння, нерідко непостійний [10]. З іншого боку, існують дані про те, що на формування різних запальних фенотипів БА суттєво впливає комплекс певних генетичних особливостей захворювання [11]. На сучасному етапі БА розглядається як мультифакторне захворювання, при якому реалізація патологічного процесу визначається взаємодією генетичних факторів і чинників середовища [12].

Таким чином, сьогодні немає сумніву в тому, що виділення конкретних фенотипів і ендотипів астми є дуже важливим у контексті вибору терапії і відповіді на лікування, однак зараз іще зарано впроваджувати такий розподіл у вітчизняну практичну медицину.

Водночас у педіатричній практиці має існувати чітке розуміння особливостей лікарської тактики у разі різних варіантів перебігу хвороби. Зокрема, активно дискутуються можливості лікування вірус-індукованих загострень БА.

На сьогодні доведено, що респіраторні віруси є одним з основних факторів, здатних спричинити обструкцію

дихальних шляхів, близько 80% усіх загострень астми мають вірусну етіологію [13]. Більше того, існує прямий зв'язок загострень БА з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ). Спостерігається кореляція між сезонним підйомом захворюваності на ГРВІ та частотою госпіталізацій у зв'язку із загостренням БА. Окремі дослідники доводять існування зв'язку між летальними загостреннями БА та ГРВІ [14]. Відповідно до розуміння особливостей розвитку бронхообструктивного синдрому при ГРВІ особливо актуальними в лікуванні спровокованих ними загострень БА є комбіновані препарати, які діють на адренергічні й холінергічні механізми формування бронхообструктивного синдрому. В цьому контексті на особливу увагу заслуговує комбінований препарат фенотеролу та іпратропію броміду.

Протягом останніх років активно обговорюють проблеми гіподіагностики БА серед дітей України. Наявність недосконалих епідеміологічних даних, страх батьків перед діагнозом «астма», гормонофобія, відсутність у лікаря задокументованого права призначити пробне лікування призвели до значної гіподіагностики захворювання. Найскладнішою є діагностика БА у дітей перших п'яти років життя, оскільки епізоди свистячих хрипів та кашель – найчастіші симптоми виникнення різноманітних захворювань органів дихання у цьому віці. Згідно з даними багатьох дослідників бронхообструктивний синдром реєструють у 10-30% дітей раннього віку, тобто хоча б один раз у житті бронхообструкція виникає у кожної четвертої дитини до 3 років. Це зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання, унаслідок чого запальний набряк та гіперсекреція легко блокують вузькі дихальні шляхи [15].

У дітей до 5 років діагноз БА встановлюють виключно на підставі даних анамнезу та результатів клінічного спостереження, оскільки валідні маркери/критерії для верифікації діагнозу БА у дітей цієї вікової групи відсутні. Сьогодні БА ховають за діагнозами «обструктивний бронхіт», «хронічний бронхіт з астматичним компонентом», «рецидивуючий бронхіт», «пневмонія з бронхообструктивним синдромом» тощо. Водночас не існує єдиного рецепту щодо алгоритму дій лікаря у разі рецидивуючого бронхообструктивного синдрому у дітей цієї вікової групи, відсутні специфічні маркери для діагностики БА в цей віковий період. Тому в кожному випадку потрібні

тривале спостереження за дитиною і ретельна диференційна діагностика. Більшість науковців і практичних лікарів вважають, що про розвиток БА у дитини слід замислитися за наявності таких ознак, як atopічний анамнез (сімейний анамнез БА, особливо у матері, та клінічні прояви atopії у вигляді atopічного дерматиту, харчової алергії та/або алергічного риніту); періодичність виникнення симптомів — три епізоди бронхообструкції протягом одного року (ядуха, свистяче дихання, нападopodobний кашель), які найчастіше підсилюються вночі і під ранок; виникнення загострень, спровокованих дією алергенів та фізичним навантаженням. У таких випадках призначають пробну базисну проти-запальну терапію тривалістю не менш ніж 8-12 тижнів, ефективність якої підтверджує діагноз. Пробна терапія сьогодні — це задокументована в останніх міжнародних і вітчизняних узгоджувальних документах можливість лікаря підтвердити діагноз БА у дітей з високим ризиком її розвитку. Для такої терапії рекомендовано застосовувати інгалаційні глюкокортикостероїди (ІГКС) і/або антилейкотрієнові препарати.

Багаторічний досвід роботи показав, що бувають випадки, коли і класифікація БА за тяжкістю перебігу не є зручною для практичного застосування. Зокрема, нерідко виникає запитання — як трактувати астму у разі досягнення контролю над хворобою на тлі адекватної базисної терапії (симптомів хвороби немає, оскільки пацієнту підібрано оптимальне лікування)? Науковці та практики, шукаючи компроміс, запропонували поділяти астму на контрольовану, частково контрольовану і неконтрольовану. В останніх переглядах узгоджувального документа GINA дещо змінилася концепція контролю астми. Увага акцентується на потребі повного контролю захворювання, коли досягається усунення проявів патології на тлі грамотно підібраної базисної терапії БА (практично контроль — це «медикаментозна ремісія» захворювання). Сьогодні, коли говорять про контроль над захворюванням, слід не лише оцінювати контроль симптомів БА, а й мінімалізувати майбутні ризики відсутності контролю. Серед них на особливу увагу заслуговують низька прихильність до лікування, помилки в техніці інгалювання, куріння, коморбідні стани (риніт, риносинусит, гастроєзофагальний рефлюкс, ожиріння, соціальні фактори), зміна екології житла та способу життя, побічні ефекти від застосування препаратів тощо [16]. Більше того, контроль необхідно переглядати постійно, під час кожного візиту до лікаря.

На особливу увагу заслуговує аналіз чинників, які підвищують ризик низької прихильності до лікування. Серед них більшість дослідників виділяють такі:

- неповна сім'я;
- низький рівень знань пацієнта про свою хворобу й потребу тривалого лікування;
- невідпрацьована інгалаційна техніка;
- агресивна терапія;
- низький рівень довіри до лікаря.

Лікування БА — нелегке завдання. У кожної дитини захворювання може мати певні особливості й потребувати індивідуального підходу до лікування. Недарма лікарі стверджують: «Слід лікувати не хворобу, а хворого».

І все ж таки, незважаючи на це, існують основні принципи лікування.

На сьогодні лікування БА передбачає контроль її перебігу із застосуванням якнайменшого об'єму терапії. Базисна терапія має бути тривалою і включати ІГКС; пролонговані бронхолітики (пролонговані β_2 -агоністи); антилейкотрієнові препарати (монтелукаст).

Якщо контролю БА не досягнуто, потрібно оцінити прихильність хворого до лікування, правильність використання інгалятора, рівень контролю навколишнього середовища, ефективність лікування супутньої патології і лише тоді виконати корекцію лікування за принципом «step up» (збільшення обсягу лікування — підйом на сходинку вгору). Стратегію «step down» (зменшення обсягу лікування — опуститися на сходинку вниз) використовують, якщо контроль зберігається мінімум 3 місяці.

Безперечно, що найефективнішими препаратами базисної терапії є ІГКС, які завдяки досягненню високої концентрації у бронхах забезпечують виражену місцеву протизапальну дію і практично не виявляють системну активність. Однак, на жаль, досі залишається невирішеним питання уніфікованих рекомендацій для підбору доз ІГКС, тривалості лікування і методів контролю за топичною протизапальною терапією. Ще зовсім недавно для базисної терапії БА рекомендували додати високі дози ІГКС із максимальними коливаннями до 1000-2000 мкг у перерахунку на бекламетазон. Сьогодні цю стратегію переглянуто в бік суттєвого зниження дозування. Рекомендовано вважати для дітей низькими дозами беклометазону, будесоніду і флутиказону 100 мкг/добу, середніми — 200 мкг/добу, високими — 400 мкг/добу. У разі небулайзерного введення рекомендовано вищі дози: для будесоніду низькі дози — 250 мкг/добу, середні — 500 мкг/добу, високі — 1000 мкг/добу.

Головне в цьому контексті — індивідуальний підхід і старт з мінімальних, але ефективних доз ІГКС. Згідно із діючими нині рекомендаціями можливе збільшення дози ІГКС на короткий період (1-2 тижні) — у період підйому захворюваності на ГРІ, у сезон палінації [17].

Сьогодні неможливо собі уявити практичну роботу лікарів без ІГКС. Ці препарати дали змогу контролювати перебіг БА у найскладніших випадках. Однак досі залишається актуальним питання, чи абсолютно безпечними є ІГКС. Щодо цього має рацію відомий алерголог Пітер Барнс, стверджуючи: «Якщо ІГКС не мали б побічної дії, то вже сьогодні можна було б сказати, що ми маємо ідеальні ліки від астми». За даними іноземних та вітчизняних науковців і практиків, ризик у разі застосування ІГКС все ж таки існує. Найчастіше реєструють місцеві ускладнення у вигляді орофарингеального кандидозу, дисфагії, рефлексного кашлю [18]. Таким побічним ефектам можна запобігти, рекомендуючи застосування спейсерів, полоскання ротової порожнини відразу після інгаляції препарату. Крім того, лікар має контролювати правильність застосування ІГКС пацієнтами. Це дасть змогу звести до мінімуму місцеві побічні ефекти.

Розглядаючи можливості базисної терапії БА, не можна не згадати нестероїдні протизапальні інгалаційні

препарати (натрію кромоглікат, натрію недокроміл), які добре зарекомендували себе у лікуванні дитячої астми. Водночас складно погодитися з результатами досліджень, які стверджують, що кромони виявляють ефект плацебо. На жаль, на сьогодні ці препарати зареєстровані в Україні лише у формі назальних спреїв, хоча, на думку багатьох практичних лікарів, потреба в їх інгалаційних формах все ж таки існує.

Як діяти, якщо призначена доза ІГКС не дозволяє досягти контролю над хворобою? Лікарі можуть обрати такі стратегії:

- підвищити дозу ІГКС;
- додати до ІГКС інші лікарські засоби.

Які препарати можна додати сьогодні? На жаль, існують певні вікові обмеження, тому до досягнення двохрічного віку ми працюємо без альтернативи, маючи лише один вихід — підвищення дози ІГКС. Вже із двох років можна додати антилейкотрієнові препарати. Більше того, останні сьогодні можна застосовувати і як монотерапію, альтернативну низьким дозам ІГКС. Значно більше можливостей з'являється після досягнення дитиною п'ятирічного віку, коли можна призначити пролонговані β_2 -агоністи (сальметерол, формотерол).

В останніх узгоджувальних документах щодо ведення БА запропоновано особливий алгоритм лікарської тактики для пацієнтів з високим ризиком загострень, який передбачає:

- призначення регулярної терапії ІГКС, створення докладного письмового плану терапії БА, більш частий контроль лікування порівняно з пацієнтами із низьким ризиком загострень;
 - ідентифікацію та модифікацію факторів ризику (куріння, низькі показники функції легень тощо);
 - розгляд нефармакологічних підходів до зменшення симптомів і зниження ризиків загострення (наприклад, рекомендації щодо припинення куріння, виконання дихальних вправ тощо) [19].
- У разі загострення БА лікування визначають відповідно до тяжкості захворювання. В основі терапії має бути призначення бронхолітичних препаратів, серед яких:
- симпатомітики (найчастіше β_2 -агоністи короткої дії);
 - холінолітики;
 - препарати метилксантинового ряду;
 - комбіновані препарати, до складу яких входять бронходилататори різних груп.

Безперечно, що перевагу в цьому разі слід віддавати інгалаційним засобам. Відомо, що для досягнення аналогічного ефекту в інгаляції треба ввести значно меншу дозу препарату, ніж парентеральним або пероральним способом, що значно знижує ризик розвитку побічних ефектів. Інгаляційний спосіб введення ліків можна застосовувати навіть у немовлят. Уведення препарату шляхом інгаляції безпосередньо в дихальні шляхи дає можливість швидше досягти бажаного ефекту й має суттєву перевагу у разі застосування бронходилататорів при гострому розвитку бронхоспазму.

Водночас залишаються актуальними в лікуванні загострення БА і препарати метилксантинового ряду. Еуфілін є незамінним препаратом у разі тяжкого нападу БА, коли необхідно вводити його внутрішньовенно.

Якщо застосування бронхолітиків не знімає напад БА, препаратами вибору залишаються системні глюкокортикостероїди. Їх дозування коливається в діапазоні від 1 до 10 мг/кг у перерахунку на преднізолон.

Існування на фармакологічному ринку різних типів інгаляторів спричиняє труднощі під час проведення інгалаційної терапії БА. Протягом багатьох років дослідники описують багато випадків неправильного застосування інгаляторів, що, у свою чергу, зводить нанівець ефективність лікування. Тому передумовою ефективного лікування БА у дітей є точні відомості про суть і діапазон проблем, з якими стикаються діти, їхні батьки і лікар у разі застосування інгалаційного способу терапії.

Більшість проблем, які виникають у разі застосування дозованих інгаляторів (велика швидкість аерозолі на виході з мундштука, неможливість скоординувати розбризкування аерозолі та інгалювання), можна вирішити за допомогою застосування різних затримувальних камер (спейсерів) з масками. Ці пристрої забезпечують сповільнення швидкості частинок аерозолі і зменшують їх розмір, сприяють більш повному випаровуванню пропеленів, а лицьова маска, приєднана до спейсера, дає можливість використовувати дозовані інгалятори навіть у дітей грудного віку і спрощує їх експлуатацію. Однак у період тяжкого нападу БА більшість дітей не спроможні правильно застосувати дозовані аерозольні препарати, отже для інгалаційного введення ліків слід застосовувати небулайзер (розпилювач). Сьогодні доведено переваги небулайзерного введення ліків, серед яких, зокрема: можливість легко, правильно і точно дозувати лікарський засіб; застосування високих доз препарату й отримання фармакодинамічної відповіді за короткий проміжок часу; безперервна подача аерозолі з дрібнодисперсними часточками; легка техніка інгаляцій; швидке і значне покращення стану внаслідок ефективного надходження лікарської речовини. Водночас протягом останніх років в окремих випадках можна спостерігати низку помилок під час проведення небулізаційного лікування. Зокрема, шляхом небулізації нерідко вводять препарати, які не можна застосовувати для небулайзерної терапії, а саме масляні розчини, відвари трав, системні глюкокортикостероїди, теофіліни.

Для справедливості слід визнати, що сьогодні не можна переконливо стверджувати, що якийсь конкретний спосіб інгалаційного подавання препаратів є найкращим. Усі вони мають право на існування, всі диктують потребу формувати певні навички і тому передбачають навчання пацієнта. Навчання хворих техніки інгаляцій із подальшим контролем дозволяє суттєво підвищити відсоток безпомилкового їх проведення. Лікар має не розповідати, а показати пацієнтові техніку інгалювання.

На особливу увагу заслуговує алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) БА.

На сьогодні існує лише один метод, який дозволяє зменшити чутливість організму дитини до «винного» алергену й знизити активність хронічного запалення. Цей метод — АСІТ причинно-значущими алергенами.

Продовження на стор. 50.

Л.В. Беш, д.мед.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

Сучасні можливості лікування бронхіальної астми у дітей: чи щось змінилося?

Продовження. Початок на стор. 48.

АСІТ за умови досягнення контролю проводять дітям старше 5 років, що хворіють на atopічну БА переважно легкого і середньотяжкого перебігу. Цю процедуру має виконувати лише лікар-алерголог в амбулаторних умовах у спеціально обладнаному для цього кабінеті або в умовах спеціалізованого стаціонару.

Склад суміші для проведення класичної АСІТ слід обирати на підставі результатів прик-тестування у поєднанні з анамnestичними даними. Кількість алергенів у складі вакцини не має перевищувати 4-5. Початкову дозу обирають за допомогою методу алергометричного титрування і поступово доводять до підтримувальної дози. Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлені також стандартизовані алергени для проведення сублінгвальної АСІТ, яка особливо приваблива для дітей. Мінімальний термін проведення АСІТ — 3 роки, оптимальний — 5. Критеріями припинення АСІТ є відсутність клінічних проявів астми впродовж року за умови відсутності лікування базисними фармпрепаратами та негативні результати прик-тестування.

Нині як теоретично, так і практично доведено, що в більшості пацієнтів використання протокольних класичних схем базисної терапії і забезпечення гарної співпраці між усіма учасниками лікувального процесу (лікар, хворий

та його родина) дають змогу досягти контролю над БА. Однак існує група дітей, які не реагують на типову терапію. Як бути в такій ситуації? У разі відсутності контролю над БА лікар насамперед має поставити запитання — чи адекватною є базисна терапія? Якщо лікування призначено правильно, слід пошукати відповідь на таке запитання — чи виконують лікарські призначення в повному обсязі? Практичний досвід доводить, що не завжди хвора дитина та її батьки правильно сприймають інформацію, яку їм надають медики.

Зазначена вище ситуація свідчить про необхідність навчати хворих та їхні родини. Це сприятиме формуванню навичок самоконтролю, зростанню рівня довіри до лікаря, впевненості у призначеній терапії.

Відповідно до цього в останні роки у практичну роботу лікарів впроваджують різноманітні освітні програми для пацієнтів та їхніх родин. Однак, незважаючи на багаторічний досвід їх використання і постійне вдосконалення, деякі аспекти освітньої роботи з пацієнтами залишаються дискусійними. Зокрема, досі триває активна дискусія щодо переваг двох основних форм навчання — індивідуальної та групової. Більшість практичних лікарів схильються

до проведення індивідуальних занять, які забезпечують тісний контакт між лікарем та пацієнтом, сприяють формуванню довіри між ними, створюють оптимальні умови для проведення корекції базисної терапії.

З іншого боку, прихильники групового методу навчання зазначають, що такий підхід більшою мірою впливає на ефективність засвоєння матеріалу та сприяє соціальній адаптації пацієнта.

Львівський міський дитячий алергологічний центр одним із перших в Україні впровадив у свою практичну роботу навчальні програми для пацієнтів, хворих на БА. Це дало нам підставу робити обґрунтовані висновки й давати рекомендації. Наш досвід доводить, що освітня програма має бути комплексною і поєднувати два основних напрями навчання, містити низку допоміжних складових. Отже, основні напрями навчання мають передбачати:

- 1) освітню роботу з дітьми:
 - індивідуальні заняття під час візиту до лікаря;
 - групові заняття в астма-школі;
- 2) освітню роботу з тими, хто оточує дитину:
 - індивідуальні консультації для родичів хворого;
 - групові заняття з батьками в астма-школі;
 - навчальні цикли для медперсоналу.

Допоміжні складові освітньої програми насамперед передбачають надання психологічної допомоги пацієнтам та їхнім сім'ям.

Згідно із сучасними узгоджувальними документами високої ефективності лікування БА можна досягти лише у тому разі, якщо здійснюватиметься комплексний моніторинг перебігу хвороби шляхом:

- оцінки тесту контролю над астмою — Asthma Control Test (моніторинг симптомів та загострень);
- моніторингу якості життя;
- моніторингу легеневої функції та гіперреактивності;
- моніторингу прихильності пацієнтів до лікування [20].

Отже, поступ у розумінні механізмів розвитку БА, вдосконалення схем лікування дали змогу змінити терапевтичну тактику і протягом останніх років досягти серйозних успіхів у лікуванні цієї патології у дітей в Україні. Однак проблеми усе ще залишаються. Маємо визнати, що далеко не завжди сучасне протокольне ведення БА адаптоване лікарями загальної практики, лікарями першого контакту. В умовах районних лікарень досі продовжують необґрунтовано часто й тривало застосовувати інфузійну терапію, суфілін внутрішньовенно, муколітики, спазмолітики тощо. Триває практика небулайзерного введення системних стероїдів, мінеральних вод, відварів трав тощо. Цю ситуацію можна змінити завдяки створенню спеціальних освітніх програм для лікарів загальної практики. І це потрібно було зробити ще вчора.

Таким чином, упродовж останніх років змінилися уявлення щодо природи БА та можливостей її лікування. Водночас потреби наших пацієнтів залишилися незмінними. Вони потребують спокою і психологічного комфорту, зрозумілої та відпрацьованої схеми лікування, віри в успішність лікування за умов чіткого дотримання лікарських рекомендацій. Усе це ми можемо їм дати, все це визначається нашими знаннями і вмінням працювати з хворим.

Список літератури знаходиться в редакції. 

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, алергология,
риноларингология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также 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 компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Пульмонология, алергология, 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, алергология, риноларингология»?

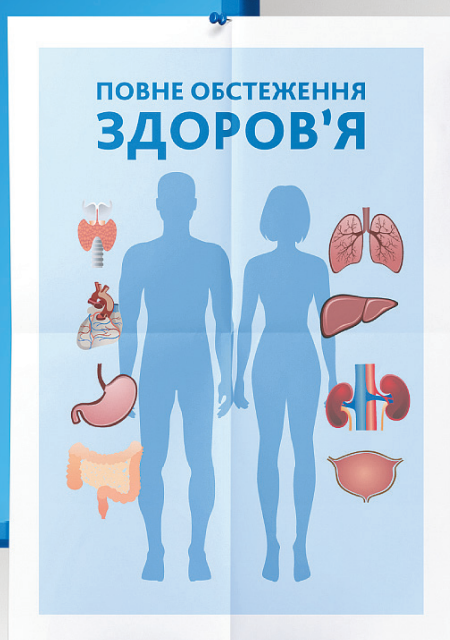
На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

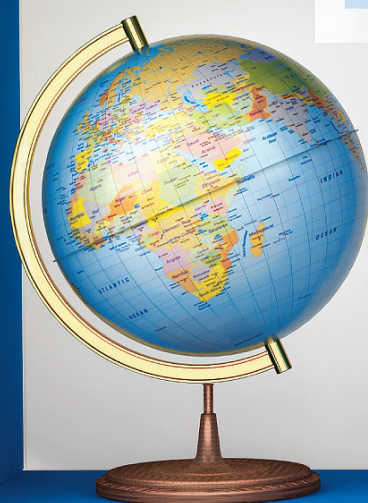


СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



Неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



Біластин покращує якість життя^{1,2}

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 9.09.2014.

** Таблетку слід застосовувати внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі 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 АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. **Виробники.** 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. Лейпцігер штрассе 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 НІКСАР® від 9.09.2014 № 636 Р.П. № UA/13866/01/01 UA_NIX-013-2015_V1_Visual. Затверджено до друку 18.12.2015.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**