ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Видавничий дім Здоров'я України

№ 4 (36)
грудень 2016 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Пульмонологія
Алергологія
Риноларингологія

Академік НАМН України

Юрій Фещенко

Діагностика та лікування бронхіальної астми: досягнення та перспективи

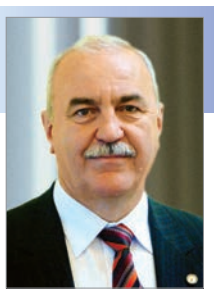
Читайте на сторінці **3**

Доктор медичних наук, професор

Микола Островський

Електронні сигарети: еволюція залежності чи звільнення?

Читайте на сторінці **11**



Доктор медичних наук, професор

Василь Попович

Поліпрагмазія: less is more?

Читайте на сторінці **25**

Доктор медицинских наук, профессор

Владимир Гаврисюк

Бронхиолоальвеолярный рак: клиническое наблюдение

Читайте на сторінці **38**

Доктор медичних наук, професор

Федір Тишко

Тонзилярна проблема: паратонзиліт та паратонзилярний абсцес

Читайте на сторінці **52**

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

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

Виходить 4 рази на рік

Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет® екстракт

4 кратна концентрація*

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

Лікування гострого риносинуситу[4]

Синупрет® екстракт. Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. **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 або Синупрет® форте 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день або Синупрет® сироп 3,5 мл 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день або Синупрет® сироп 2,1 мл 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 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.
4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при ГРС від 11.02.2016 №85.

Синупрет® сироп: Р.П. №UA/4373/03/01 від 24.07.2015. **Синупрет® форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 24.07.2015. **Синупрет® краплі:** Р.П. №UA/4373/02/01 від 31.03.2016. **Синупрет® таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 06.04.16. **Синупрет® екстракт**. Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

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

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

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

корінь генціани

квітки бузини

квіти первоцвіту з чашечкою

трава вербени

трава щавлю

Діагностика та лікування бронхіальної астми: досягнення та перспективи

За матеріалами X Національного астма-конгресу

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної пульмонології є бронхіальна астма (БА), що й досі залишається не тільки невиліковним, а й складно контрольованим захворюванням. Що досягнуто в останні роки в діагностиці та терапії цієї патології і якими є її перспективи? Відповіді на ці запитання отримали учасники ювілейного X Національного астма-конгресу, що відбувся у жовтні ц.р. у м. Києві. В цьому поважному науково-практичному форумі взяли участь провідні фахівці України у галузі пульмонології та алергології, а також лікарі-практики різних спеціальностей з усіх куточків нашої країни. За традицією першою й головною доповіддю конгресу, яку з великою увагою та зацікавленістю прослухали учасники заходу, була лекція академіка НАМН України, директора ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за спеціальністю «Пульмонологія та фтизіатрія», доктора медичних наук, професора Юрія Івановича Фещенка. З оглядом першої частини доповіді, що була присвячена сучасним досягненням у діагностиці та лікуванні БА, пропонуємо ознайомитися нашим читачам.

Ю.І. Фещенко

Свій виступ академік Ю.І. Фещенко розпочав із найбільш суттєвих змін, що відбулися в останні кілька років в алгоритмі лікування БА, рекомендованому у керівництві GINA. Так, на 4-ту і 5-ту сходинки терапії (тобто при БА, що неадекватно контролюється комбінацією інгаляційних кортикостероїдів та β_2-агоністів тривалої дії) було додано холінолітик тривалої дії тіотропій у новому доставковому пристрої Респімат. Із 2016 року цей препарат рекомендований GINA для лікування не тільки дорослих пацієнтів, а й підлітків із 12-річного віку. На сьогодні активно вивчається можливість застосування тіотропію і на більш ранніх етапах лікування БА. Так, у ході дослідження Paggiaro і співавт. (2016) цей препарат показав ефективну бронхолітичну дію при додаванні до низьких та середніх доз інгаляційних кортикостероїдів у дорослих пацієнтів із неадекватним контролем легкої та середньої тяжкості БА. У роботі Hamelmann і співавт. (2016) застосування тіотропію на додаток до інгаляційних кортикостероїдів (з чи без модифікаторів лейкотрієнів) у підлітків із симптоматичною БА середнього ступеня тяжкості сприяло значному покращенню функції легенів, продемонструвавши виразне підвищення прохідності не тільки великих та середніх, а й дрібних бронхів. Водночас покращився контроль захворювання та якість життя пацієнтів.

Із 2016 року на 5-й сходинці терапії БА як основний варіант пропонується додавати до базисної терапії (комбінацією інгаляційних кортикостероїдів та β_2-агоністів тривалої дії) тіотропій, омалізумаб чи меполізумаб, тоді як раніше основним методом лікування тяжкої неконтрольованої астми було додавання пероральних кортикостероїдів. Проте омалізумаб, меполізумаб чи тіотропій є ефективною та більш безпечною альтернативою пероральним кортикостероїдам. У низці досліджень було показано, що системні кортикостероїди достовірно підвищують ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, остеопорозу, диспепсичних розладів, катаракти тощо. Тож сьогодні експерти GINA рекомендують розглядати пероральні кортикостероїди лише у низьких дозах і як додаткову терапію до зазначених вище препаратів.

Проте в цілому, за словами доповідача, тяжка БА ще й досі залишається справжнім викликом для практичних лікарів та науковців, спонукаючи до більш активного вивчення механізмів її розвитку та пошуку нових підходів до лікування. Щодо патогенезу, то на сьогодні зрозуміло, що БА не тільки за клінічною картиною, а й за молекулярно-біологічними механізмами розвитку є гетерогенною патологією. Зокрема, за клінічною картиною виділяють її алергічний (атопічний) та неалергічний фенотипи. На користь атопічної БА свідчать наявність специфічних імуноглобулінів Е в сироватці крові, позитивні шкірні прик-тести, помірно підвищений уміст еозинофілів у крові, супутня атопічна патологія (алергічний риніт, атопічний дерматит). Неалергічний фенотип БА трапляється майже у 30% пацієнтів, частіше у жінок, і характеризується відсутністю специфічних імуноглобулінів Е (рівень загального імуноглобуліну Е може бути підвищеним), негативними прик-тестами до загальних алергенів, відсутністю родинного алергологічного анамнезу, наявністю хронічного риносинуситу з назальними поліпами, чутливістю до аспірину, більш тяжким перебігом.

Залежно від типу запалення в дихальних шляхах виділяють такі біологічні фенотипи (ендотипи) БА, як еозинофільний, нейтрофільний та малогранулоцитарний. Визначення ендотипу становить основу персоніфікованого підходу до лікування БА (особливо тяжкої та/чи резистентної до терапії форми) і передбачає використання біомаркерів запалення. Основними характеристиками ідеального біомаркера є мінімальна інвазивність, простота вимірювання, відтворюваність, можливість використання у загальній медичній практиці. Дослідження індукованого мокротиння є трудомісткою і некомфортною для пацієнта процедурою й потребує спеціальної апаратури, через що використовується переважно в спеціалізованих медичних центрах. Водночас переліченим критеріям ідеального біомаркера для визначення еозинофільного фенотипу БА більш краще відповідають дослідження процентного вмісту еозинофілів у периферичній крові та визначення вмісту оксиду азоту в повітрі, що видихається. Показники цих тестів добре корелюють із вмістом еозинофілів в індукованому мокротинні і з таким новим маркером еозинофільного запалення, як періостин (компонент позаклітинного матриксу, що виділяється фібробластами дихальних шляхів у відповідь на вплив інтерлейкінів).

Пошук і розробка інноваційних засобів для лікування БА зосереджені на кількох основних групах потенційних терапевтичних мішеней – імунологічній ланці, запальному каскаді та спазмі гладком'язової мускулатури бронхів. Щоправда, слід визнати, що сьогодні більшість досліджуваних нових препаратів навряд чи стануть колись широкодоступними і, швидше за все, не будуть застосовуватися як стандартне лікування. Однак сподіваємося, що вони зможуть допомогти в лікуванні тяжкої, резистентної до стандартної терапії БА, яка не лише інвалідизує пацієнтів, а й нерідко призводить до летального наслідку. Варто нагадати, що частка таких пацієнтів у загальній когорті хворих БА не перевищує 10-15%, проте на них припадає чи не 90% усіх витрат, пов'язаних із БА.

Найбільших успіхів сьогодні досягнуто в розробці нових лікарських засобів для лікування еозинофільної астми з перевагою Th2-запалення. Так, однією з найбільш перспективних терапевтичних мішеней при БА на сьогодні визнаний ІЛ-5, який відіграє важливу роль в еозинофільному запаленні. Досить добре вивчений при БА препарат на основі моноклональних антитіл до рецепторів ІЛ-5 меполізумаб. У ході низки досліджень встановлено, що застосування меполізумабу при тяжкій БА приводить до зниження кількості еозинофілів у слизовій оболонці дихальних шляхів, крові, мокротинні та лаважній рідині, а за деякими даними, сприяє зменшенню кількості загострень захворювання. Ще два препарати, що блокують рецептори ІЛ-5 - бенралізумаб і реслізумаб, продемонстрували ефективність у лікуванні тяжкої БА в клінічних дослідженнях IIa і IIb стадій і зараз проходять III фазу клінічних випробувань. Важливу роль у патогенезі еозинофільної БА відіграють і такі цитокіни, як ІЛ-13 та ІЛ-4. Триває розробка і подальше вивчення цілої низки препаратів, що блокують зазначені цитокіни. Деякі з них демонструють обнадійливі результати (алтракінцепт, дупілумаб, лебрікізумаб, тралокінумаб, анрукінзумаб, пітракінра тощо). Найбільш ефективною ця група препаратів виявляється у пацієнтів із Th2-асоційованою БА, ідентифікувати які можна за допомогою біомаркера періостину.

Крім того, академік Ю.І. Фещенко нагадав, що сучасною метою лікування БА є контроль симптомів та профілактика загострень під час використання мінімальної кількості лікарських засобів, що дозволяє скоротити ризик небажаних явищ та зменшити вартість лікування. Саме тому в керівництві GINA рекомендується зниження доз препаратів базисної терапії, насамперед інгаляційних кортикостероїдів, при досягненні стійкого контролю БА протягом 3 міс і більше. Rank і співавт. (2016) провели дослідження ефективності та безпеки зниження дози інгаляційних кортикостероїдів у великій когорті хворих із контрольованою БА (n=4235). Прийнятним таке зниження вважали за відсутності госпіталізацій або звернень за невідкладною допомогою, відсутності прийому системних кортикостероїдів і низької потреби у препаратах невідкладної допомоги протягом останнього року. Частині пацієнтів із стабільним контролем БА було знижено дозу препаратів, іншим – збережено терапію на попередньому рівні. Виявилося, що зниження дози інгаляційних кортикостероїдів в адекватно відібраних пацієнтів не погіршує контролю захворювання і не підвищує ризику загострень. Схожі висновки зроблено в систематичному огляді рандомізованих клінічних досліджень, який був виконаний Hagan і співавт. (2014): не зазначено статистично значущого збільшення ризику загострень, падіння показників функції легенів та зростання виразності симптомів у хворих із зменшеною дозою інгаляційних кортикостероїдів порівняно з даними у пацієнтів, що продовжують приймати вищу дозу інгаляційних кортикостероїдів після досягнення контролю захворювання.

Ще одним шляхом до скорочення загальної дози інгаляційних кортикостероїдів без погіршення контролю БА чи навіть із його покращенням є режим SMART, що передбачає застосування комбінації будесонід + формотерол в одному інгаляторі як для базисної, так і швидкодопоміжної терапії. При цьому режимі дуже гнучко регулюється доза інгаляційних кортикостероїдів – збільшується за перших ознак загострення, що дозволяє запобігти його подальшому розвитку, та зменшується після відновлення контролю. В результаті режим SMART знижує ризик загострень і забезпечує порівнянний рівень контролю БА при використанні нижчих доз інгаляційних кортикостероїдів, аніж за стандартними схемами (контролюючі препарати і бронхолітики короткої дії за потреби).

***

З оглядом другої частини лекції академіка Ю.І. Фещенка, що була присвячена сучасним поглядам на патогенез, діагностику та лікування ХОЗЛ, можна ознайомитися у наступному тематичному номері «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія».

Підготувала ***Наталя Міщенко***

Влияние на нервные окончания поможет в борьбе с БА

Специалисты из Бостонской детской больницы, Женского госпиталя Бригхэма и Гарвардской медицинской школы (США) сообщили об альтернативном подходе к контролю симптомов БА: влиянии на некоторые чувствительные нервные окончания легких, способствующие развитию аллергического воспаления. Согласно данным, опубликованным в журнале Neuron, специализированные сенсорные нейроны – ноцицепторы – не только активируются аллергическим воспалением, но и усугубляют иммунный ответ. Когда у лабораторных мышей со смоделированной БА была выборочно подавлена активность нейронов, уменьшились проявления воспаления и спазма гладкой мускулатуры бронхов.

Ноцицепторы – первый компонент кашлевой рефлекторной дуги. Данная группа рецепторов реагирует главным образом на термическую и механическую стимуляцию (частицы пыли, химические раздражители, аллергены). Известно, что для БА характерно повышение возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов, однако ранее не предполагалось их влияние на аллергическое воспаление.

Инновационный метод, прерывающий порочный круг нейроиммунных сигналов, перспективен в качестве модифицирующей терапии и значительно отличается от любого из имеющихся в настоящее время вариантов лечения БА. Исследовательская группа под руководством профессора S. Talbot протестировала стратегию селективного блокирования активности ноцицепторов у лабораторных грызунов, используя экспериментальный препарат QX-314. Ученые индуцировали БА у мышей, подвергая их воздействию различных аллергенов (пылевых клещей, овальбумина), а затем при помощи небулайзера вводили QX-314. Стимуляция аллергенами приводила к высвобождению нейропептидов ноцицепторами. ИЛ-5 активировал продукцию вазоактивного интестинального пептида. Последний, в свою очередь, дополнительно стимулировал воспалительную реакцию, создавая нейроиммунную петлю обратной связи – причину воспалительного процесса в легких и усугубления симптомов БА. Применение QX-314 способствовало значительному регрессу воспалительного процесса и уменьшению бронхоспазма. QX-314 химически схож с местным анестетиком лидокаином, но модифицирован таким образом, чтобы специфически воздействовать на ноцицепторы. QX-314 проникает в клетки, проходя через большие поры TRP-каналов, которые выборочно присутствуют в ноцицепторах и активируются при воспалении. Препарат остается внутри клетки в течение длительного времени, не попадая в кровоток. Исследователи полагают, что такое свойство увеличит продолжительность действия лекарственного средства и ограничит побочные эффекты.

Ученые считают полученные результаты впечатляющими. В настоящее время они заняты разработкой новых, более мощных версий QX-314, чтобы повысить его безопасность, одновременно сохранив и даже усилив полезные свойства. Исследователи также пытаются определить эффективность экспериментального препарата в лечении других аллергических заболеваний.

Targeting Nerve Endings to Curb Allergic Asthma. EurekAlert, 2015 June 25.

Манифестация БА в старшем возрасте связана с повышенным сердечно-сосудистым риском

Согласно анализу Wisconsin Sleep Cohort пациенты, у которых клинические симптомы БА проявились в возрасте ≥18 лет, подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Полученные данные были опубликованы в журнале Американской ассоциации сердца.

В результате продолжительного (13,9 года) наблюдения за 1269 участниками исследования специалисты пришли к выводу, что у больных БА с поздним дебютом заболевания риск развития инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения (инсульта), коронарной реваскуляризации, сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти в 1,6 раза выше, чем у пациентов, не страдающих БА (ОР 1,57, 95% ДИ 1,01-2,45; p=0,045). Средний возраст, в котором была диагностирована БА, составил 39,5 и 8,9 года среди участников групп поздней и ранней манифестации соответственно. При этом статистически значимых различий в частоте кардиоваскулярных событий между пациентами с ранней манифестацией БА и больными без легочной патологии выявлено не было (ОР 0,94, 95% ДИ 0,46-1,92; p=0,873). Анализ также не обнаружил ассоциации между риском развития ССЗ и наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, продолжительностью физической активности в неделю и годом включения пациентов в исследование. Следует отметить, что большей частью больных с поздней манифестацией БА, по сравнению с лицами, у которых данное заболевание не отмечалось, были женщины (67 vs 44%), пациенты с более высоким индексом массы тела (32,2 vs 29,4 кг/м^2), а также больные, принимавшие гипотензивные препараты (22 vs 13%; p<0,05 для всех значений).

Взаимосвязь между возрастом, в котором дебютировала БА, и риском ССЗ была выявлена и в более ранних работах. Так, например, в исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) были получены данные о том, что повышенная вероятность ИБС или инсульта имеет место только у женщин с поздними проявлениями БА, а в исследовании NHANES 1999-2006 гг. увеличенный риск ССЗ был обнаружен как у мужчин, так и у женщин с поздней манифестацией заболевания.

Ведущий автор работы M. Tattersall отмечает, что с учетом актуальности данной проблемы необходим дальнейший анализ механизмов выявленной взаимосвязи в зависимости от конкретного фенотипа астмы.

Tattersall M., Barnet J.H., Korcarz C.E. et al. Late-Onset Asthma Predicts Cardiovascular Disease Events: The Wisconsin Sleep Cohort.

Study Confirms Higher CVD Risk in Late-Onset Asthma. Medscape, 27 Aug 2016.

Подготовила ***Дарья Коваленко***

ЗМІСТ

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Діагностика та лікування бронхіальної астми: досягнення та перспективи
Ю.І. Фещенко 4

Поліпрагмазія: less is more?
В.І. Попович 26-29

КОНГРЕС

Эволюция базисной терапии бронхиальной астмы и ХОЗЛ
26-й конгресс Европейского респираторного общества (ERS) стал значимым глобальным событием для респираторной медицины. Учитывая масштабность мероприятия (количество делегатов в этом году превысило 20 тыс.), в качестве площадки для его проведения был выбран London Excel – один из крупнейших выставочных центров Великобритании. Пульмонология является одним из приоритетных направлений научно-исследовательской работы немецкой фармацевтической компании Boehringer Ingelheim.
С. Педерсен, Б. Селли, П. Каверли и др. 34-35

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Антибиотикорезистентность – проблема, в решении которой может и должен помочь каждый врач
В последние десятилетия мы наблюдаем катастрофически быстрый рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам, за которым просто не успевают ученые и фармацевтические компании, занятые разработкой новых противомикробных средств. Действительно ли человечество находится на пороге новой серьезной войны с бактериями? . . .8-9

Електронні сигарети: еволюція залежності чи звільнення?
Немає сумніву в тому, що куріння тютюну є однією з найбільш важливих причин хронічних неспецифічних захворювань легень. Ось чому для курців в усьому світі до недавна було лише дві зовсім протилежні альтернативи: кинути курити або продовжувати страждати від добре відомих шкідливих наслідків куріння. Проте в наш час широко декларується наявність третього вибору для курців – перехід на електронні сигарети. Чи дійсно це так?
М.М. Островський 11-12

Тромбоемболія легеневої артерії: клінічні та діагностичні особливості перебігу
Понад сто захворювань супроводжуються підвищенням тиску в судинах малого кола кровообігу. Діагноз легеневої гіпертензії (ЛГ) встановлюють при підвищенні середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) >25 мм рт. ст. Однією з актуальних та соціально значущих є проблема тромбоемболії ЛА (ТЕЛА). Щороку у Франції реєструють близько 100 тисяч випадків ТЕЛА, 65 тисяч пацієнтів із цим діагнозом госпіталізовано в Англії та Уельсі, не менш як 60 тисяч нових випадків виявляють в Італії, а у США 200 тисяч хворих гинуть від виникнення легеневих емболій.
А.І. Ячник, В.А. Ячник, С.І. Машковська Т.Р. Уманец 46-47

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Предотвращение клинически значимого ухудшения при ХОЗЛ с помощью умеклидиниума/вилантерола
Больным с ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени без частых обострений в анамнезе рекомендована монотерапия холинолитиком длительного действия. Однако большинство пациентов, получающих такое лечение, продолжают жаловаться на умеренную или выраженную одышку и регулярно используют бронхолитики короткого действия для купирования симптомов. Альтернативным вариантом лечения для пациентов с выраженными симптомами ХОЗЛ является поддерживающая терапия комбинацией холинолитика и β_2-агониста длительного действия.
D. Singh, M.R. Maleki-Yazdi, I. Tombs и др. 8-10

Современные пути преодоления бронхиальной обструкции с позиции доказательной медицины и клинического опыта
Под таким названием прошел один из наиболее интересных симпозиумов в рамках X Национального астма-конгресса. Его модератором выступил академик НАМН Украины, профессор Юрий Иванович Фещенко, а докладчиками были ведущие пульмонологи нашей страны. С основными положениями прозвучавших в рамках данного симпозиума докладов предлагаем ознакомиться нашим читателям.
Н.Н. Островский, Л.А. Яшина, Л.И. Конопкина 15

Бронхообструктивні захворювання: особливості терапії у пацієнтів із супутньою патологією
З одного боку, у арсеналі лікаря є достатньо ефективних симптоматичних та патогенетичних препаратів для лікування бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а з іншого – контроль БА та результати лікування ХОЗЛ все ще залишаються незадовільними. Ситуація ще більше ускладнюється за наявності у пацієнта супутньої патології, адже лікарі побоюються проводити адекватну терапію БА та ХОЗЛ у зв'язку з підвищенням ризику небажаних явищ та взаємодії ліків. Як покращити контроль БА та прогноз при ХОЗЛ, особливо у такої непростої категорії хворих? Відповідь на це запитання змогли отримати учасники X Національного астма-конгресу.
М.М. Островський, Л.І. Конопкіна, Ю.М. Мостовой 22-23

Інновації у лікуванні бронхіальної астми
Завдяки досягненням медицини та фармацевтичної індустрії бронхіальну астму (БА) сьогодні вже не вважають хворобою, що становить пряму загрозу життю хворих. Проте, на жаль, досі ще велика кількість пацієнтів не контролюють своє захворювання, унаслідок чого астма знижує якість їхнього життя, спричиняє втрату працездатності та призводить до значних економічних збитків. 13 жовтня провідні українські фахівці у галузі пульмонології та лікарі-практики зібралися, щоб обговорити шляхи покращення ситуації з контролю БА в Україні. Таку можливість їм забезпечила компанія «Оріон», яка організувала науково-практичний симпозіум «Інновації у лікуванні бронхіальної астми».
Ю.І. Фещенко, Ю.М. Фещенко, П. Рітіла та ін. 29

Лечение нетяжелого обострения ХОЗЛ: когда назначать антибиотикотерапию и какой препарат выбрать?
Обострения признаны одним из важнейших неблагоприятных прогностических факторов при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), поэтому их адекватное лечение и профилактика считаются ключевыми задачами в ведении таких пациентов. Известно, что одной из наиболее частых причин обострения ХОЗЛ является бактериальная инфекция. Но в каких случаях необходима антибиотикотерапия и какому препарату отдать предпочтение?. 30

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.

Скорочена інструкція для медичного застосування# препарату Аноро™ Елліпта™

Діючі речовини: умеклідиніум, 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 екстрасистоли; 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** умеклідиніумом/вілантеролом, ймовірно, матиме ознаки і симптоми, пов'язані з діями окремих компонентів (наприклад сухість у роті, порушення зорової акомодації, 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:** умеклідиніум/вілантерол слід застосовувати під час вагітності, тільки якщо очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода; у період вигодовування рішення має бути прийнято щодо припинення годування груддю або припинення терапії умеклідиніумом/вілантеролом з урахуванням користі грудного вигодовування 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 CYP3A (таких, як кетоконазол, кларитроміцин, інтраконазол, ритонавір, телітроміцин) може пригнічувати метаболізм і збільшувати системний вплив вілантеролу. Не очікується клінічно значущих лікарських взаємодій при одночасному введенні умеклідиніуму/вілатенролу з інгібіторами CYP2D6. Будь-якого впливу верапамілу (помірного P-gp інгібітора) на C_{max} умеклідиніуму/вілантеролу не спостерігалося. **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 мускариновими антагоністами та бета$_2$-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 «ГлаксоСмітКляйнФармасьютікалс 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

ЗМІСТ

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Карбоцистеїн у профілактиці загострень хронічного обструктивного захворювання легенів: дослідження CAPRI

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), що охоплює хронічний бронхіт, емфізему та новий фенотип –«перехресний синдром ХОЗЛ-астма», – хронічне прогресуюче респіраторне захворювання, якому можна запобігти й ефективно лікувати. ХОЗЛ асоціюється зі значними коморбідними захворюваннями і позалегеневими ефектами, які здатні обтяжувати його перебіг.

А. Еспозіто, М.О. Валентіно, Д. Бруццезе та ін. 33

Бронхиолоальвеолярный рак: клиническое наблюдение

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР) является редкой первичной злокачественной эпителиальной опухолью легких: на его долю приходится от 2 до 9% всех первичных форм рака легкого, а среди немелкоклеточного рака легкого БАР составляет от 3 до 4%. БАР является одной из разновидностей высокодифференцированной аденокарциномы легкого, характеризующейся локализацией, как правило, в периферических отделах легкого и внутриальвеолярным ростом без существенного разрушения гистоархитектоники респираторной ткани.

В.К. Гаврисюк, О.В. Страфун, Н.В. Брянский и др. 38-39

Современные возможности терапии аллергических заболеваний респираторного тракта

Хорошо известно, что распространенность аллергической патологии дыхательных путей неуклонно возрастает. Отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения часто приводят к прогрессированию заболевания с вовлечением в воспалительный процесс ранее интактных участков бронхиального дерева, усугублению симптоматики и существенному снижению качества жизни. Что современная медицина может предложить в сложившейся ситуации? Этому вопросу было посвящено немало докладов, прозвучавших в рамках X Национального астма-конгресса.

Л.И. Конопкина, Е.Н. Охотникова 40-42

Лечение обострений бронхиальной астмы у детей: основные правила и преимущества небулайзерной терапии

Обострения бронхиальной астмы (БА) являются одной из распространенных причин госпитализации пациентов, гибели больных и чрезвычайно актуальной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, поскольку требуют значительных расходов. В связи с этим очень важными считаются профилактика и назначение адекватного лечения при данном заболевании.

Т.Р. Уманец 44

Возможности использования антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии ОРВИ-индуцированного обострения бронхиальной астмы

Среди причин обострения бронхиальной астмы (БА) у пациентов всех возрастных категорий ведущее место занимают респираторно-вирусные инфекции. Часто препараты первой линии – ингаляционные кортикостероиды и β_2-адреномиметики не в состоянии обеспечить эффективный контроль над астмой. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), одним из немногих зарегистрированных в Украине представителей которых является монтелукаст, – сравнительно новая группа препаратов, имеющая ряд преимуществ, позволяющих использовать их в качестве монотерапии или дополнительной терапии при БА всех фенотипов и степеней тяжести. 54

АЛЕРГОЛОГІЯ

Биластин в лечении аллергического ринита и крапивницы: обзор новейшего антигистаминного препарата

Распространенность и негативные эффекты аллергических заболеваний остаются в значительной степени недооцененными. Ключевым медиатором аллергического ответа является иммуноглобулин E (IgE), присутствующий на поверхности тучных клеток и базофилов. Взаимодействие аллергена с IgE и рецепторным комплексом приводит к активации этих клеток и высвобождению ряда субстанций, включая гистамин, который вызывает аллергические симптомы.

X.Y. Wang 18-21

Аллергия к нежалящим насекомым

Инсектная аллергия объединяет различные аллергические реакции, возникающие при контакте с насекомыми и их метаболитами при ужалении, укусах, вдыхании, попадании в желудочно-кишечный тракт частиц тел насекомых или продуктов их жизнедеятельности. Наиболее частыми причинами ИА являются ужаления пчелами, осами и другими представителями отряда перепончатокрылых, укусы кровососущих насекомых, а также контакты с «внутрижилищными» насекомыми в составе домашней пыли и их метаболитами.

С.В. Зайков, А.П. Гришило, А.А. Варицкая 54

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Антибиотикотерапия в ЛОР-практике: пять вопросов, на которые должен ответить врач перед принятием решения

Инфекции верхних дыхательных путей и среднего уха являются наиболее распространенными заболеваниями в практике отоларингологов и часто (но не всегда!) требуют назначения антибиотикотерапии. В целом на респираторные инфекции приходится около 75% амбулаторных назначений антибиотиков (S.M. Shappert, 1992), причем нередко они бывают необоснованными или неадекватными. Клиницистам важно помнить, что рациональное применение противомикробных средств является важнейшим условием не только для достижения терапевтического эффекта, но и сохранения потенциала антибиотиков для будущего с учетом неуклонно растущей проблемы антибиотикорезистентности. 36

Тонзилярна проблема: паратонзиліт та паратонзилярний абсцес

Хронічний тонзиліт – це хронічне запалення піднебінних мигдаликів, які є складовою частиною лімфаденоїдного глоткового кільця Вальдейєра. Саме лімфаденоїдне кільце розташоване на перехресті дихального та травного шляхів і складається з ряду мигдаликів у вигляді кільця. Але під вплвом екзо- та ендогенних факторів настає запалення піднебінних мигдаликів і тоді вони перетворюються з органу захисту організму в джерело гнійної інфекції, викликаючи різноманітні ускладнення паратонзилярного та метатонзилярного характеру.

Ф.О. Тишко. 52-53

Аденоиды и аденоидит. Подходы к лечению

Аденоиды сегодня рассматриваются как физиологическая защитная реакция одного из органов иммунной системы, который специализирован в отношении патогенной микрофлоры верхних отделов респираторного тракта. Нельзя не согласиться с мнением профессора В.П. Быковой: «Гипертрофия глоточной миндалины в подавляющем числе случаев у детей является нормальным физиологическим ответом лимфоидного органа глоточной миндалины на постоянно присутствующую его антигенную стимуляцию. С первых дней жизни верхние дыхательные пути сталкиваются при первом вдохе с многообразием антигенного состава окружающего мира, и активная реакция лимфоидной ткани носоглотки, ее степень во многом зависят как от исходных генетически детерминированных возможностей и фенотипически реализованных к данному периоду развития ребенка, так и интенсивности и силы антигенной нагрузки, падающей на нее»

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.М. Коваленко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.мед.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичный 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 Євєрцева
ДИЗАЙНЕРИ **Юлія Ромась**
Максим Маліков
Ірина Лесько
Наталія Дехтяр
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**
Інна Головко
Зоя Маймескул
Мирослава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

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

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

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

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

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

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газета віддрукована в ТО В «Юнівест-Прінт», м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.

Підписано до друку 15.12.2016 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

D. Singh (Великобритания), M.R. Maleki-Yazdi (Канада), L. Tombs (Великобритания), A. Iqbal (США), W.A. Fahy (Великобритания), I. Naya (Великобритания)

Предотвращение клинически значимых ухудшений при ХОЗЛ с помощью умеклидиниума/вилантерола

Больным ХОЗЛ с бронхообструкцией от умеренной до тяжелой степени без частых обострений в анамнезе рекомендована монотерапия холинолитиком длительного действия. Однако большинство пациентов, получающих монотерапию длительно действующим бронхолитиком, продолжают жаловаться на умеренную или выраженную одышку и регулярно используют бронхолитики короткого действия для купирования симптомов. Альтернативным вариантом лечения для пациентов с выраженными симптомами ХОЗЛ является поддерживающая терапия комбинацией холинолитика и β_2-агониста длительного действия. Цель данной работы – установить, снижает ли двойная бронходилатационная терапия умеклидиниумом и вилантеролом риск развития клинически значимых ухудшений при ХОЗЛ по сравнению с плацебо и монотерапией бронхолитиками длительного действия.

По данным ряда исследований сочетание холинолитика длительного действия умеклидиниума (UMEC) и β_2-агониста длительного действия вилантерола (VI) обеспечивает статистически и клинически значимое уменьшение выраженности одышки, улучшение показателей функции легких и самочувствия пациентов с ХОЗЛ по сравнению с плацебо. Комбинация UMEC/VI также показала более выраженное улучшение функции легких и оценки исходов пациентами (patient-reported outcomes, PROs) по сравнению с тиотропием (TIO). Подобное улучшение функции легких и PROs, а также аналогичные профили безопасности были отмечены и для других комбинаций холинолитиков и β_2-агонистов длительного действия по сравнению с монотерапией бронхолитиком длительного действия.

Однако не все исследования, сравнившие комбинации бронхолитиков с монотерапией их отдельными компонентами, продемонстрировали статистически значимое улучшение PROs. Кроме того, величина изменения PRO была меньше общепринятого минимального клинически значимого различия (minimal clinically important difference, MCID). Хотя следует отметить, что значение MCID традиционно используется для сравнения с плацебо, поэтому вполне вероятно, что при сравнении между группами активной терапии величина улучшения будет меньше, чем MCID.

В клинических исследованиях бронходилататоров при ХОЗЛ обычно оценивают степень улучшения функции легких и PROs. Но важно также определить, позволяет ли применяемое лечение замедлить снижение функции легких и предотвратить прогрессирование заболевания, снизить риск развития обострений. Обострения и быстрое снижение функции легких признаны важными маркерами неблагоприятного долгосрочного прогноза ХОЗЛ. Кроме того, значимым прогностическим критерием является показатель состояния здоровья по Респираторному опроснику госпиталя св. Георгия (SGRQ). Ухудшение показателя SGRQ более величины MCID в течение года является предиктором повышения частоты госпитализаций и смертности в течение 2 последующих лет. Поэтому авторы разработали новую комбинированную конечную точку для оценки эффективности терапии ХОЗЛ – клинически значимое ухудшение (clinically important deterioration, CID), которое включает ухудшение функции легких и показателя SGRQ не менее MCID, а также частоту развития умеренных или тяжелых обострений ХОЗЛ.

Для оценки эффективности фиксированной комбинации UMEC/VI в отношении предупреждения CID был проведен ретроспективный анализ данных двух наиболее крупных 6-месячных рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований III фазы, сравнивавших UMEC/VI с плацебо, монотерапией UMEC, VI (исследование A) или тиотропием (исследование B) у симптоматичных пациентов с ХОЗЛ (группы B и D) и степенью бронхообструкции от умеренной до очень тяжелой.

Материалы и методы

В исследовании A (DB2113373; NCT01313650) пациенты были рандомизированы в соотношении 3:3:3:2 в четыре группы (во всех группах использовался в качестве доставочного устройства сухопорошковый ингалятор ELLIPTA™, GSK):

– UMEC/VI 62,5/25 мкг (доставляемая доза 55/22 мкг);
– UMEC62,5 мкг (доставляемая доза 55 мкг);
– VI 25 мкг (доставляемая доза 22 мкг);
– плацебо.

В исследовании B (ZEP117115; NCT01777334) пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы лечения:

– UMEC/VI 62,5/25 мкг с помощью сухопорошкового ингалятора ELLIPTA™,
– TIO 18 мкг с помощью доставочного устройства HandiHaler® (Boehringer Ingelheim).

Основными критериями включения в обоих исследованиях были: возраст ≥40 лет; диагноз ХОЗЛ в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества/Европейского респираторного общества; соотношение объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <0,70; постбронходилатационный показатель $ОФВ_1$ ≤70% от должного; выраженность одышки по модифицированной шкале MRC (Medical Research Council) ≥2 баллов.

Основными критериями исключения были: диагноз бронхиальной астмы или других респираторных заболеваний; госпитализации по поводу ХОЗЛ или пневмонии в течение 12 недель до первого визита; использование запрещенных препаратов.

Первичной конечной точкой в обоих исследованиях был пребронходилатационный (через 23-24 часа после приема последней дозы) показатель $ОФВ_1$ на 169-й день лечения. Также оценивался показатель SGRQ на 168-й день.

В качестве первичной конечной точки данного ретроспективного анализа было выбрано время до первого CID – комбинированной конечной точки, которая включала как минимум одно из указанных событий:

1) снижение пребронходилатационного показателя $ОФВ_1$ ≥100 мл по сравнению с исходным уровнем;

2) ухудшение качества жизни (увеличение показателя SGRQ ≥4 баллов от исходного уровня);

3) умеренное или тяжелое обострение ХОЗЛ (острое прогрессирование симптомов ХОЗЛ, требующее применения дополнительного лечения, включая пероральные кортикостероиды, антибиотики, неотложную помощь, или госпитализации).

Изменение пребронходилатационного показателя $ОФВ_1$ от исходного уровня оценивали на 7 визитах после рандомизации (дни 2, 28, 56, 84, 112, 168 и 169), показателя SGRQ – на 3 визитах (дни 28, 84 и 168).

Отдельно оценивали время до начала развития каждого из трех компонентов CID.

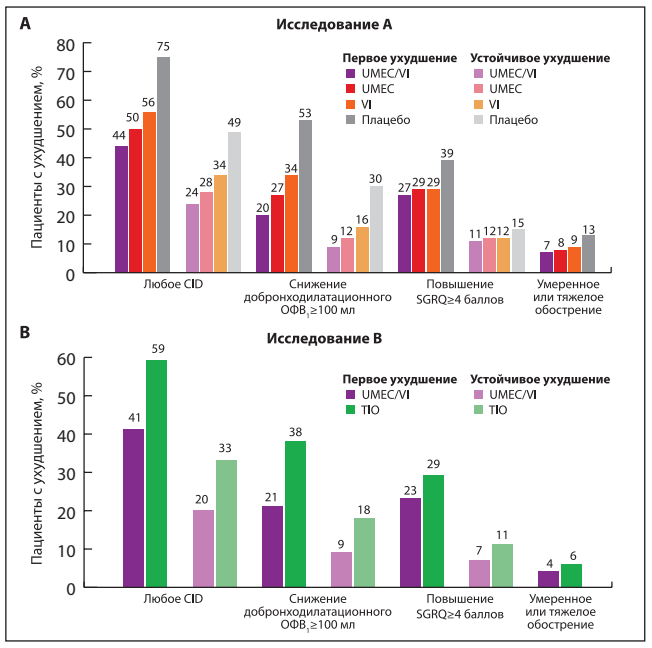


Рис. 1. Доля пациентов с первым эпизодом и устойчивым клинически значимым ухудшением в разных группах лечения (ITT-популяция)

Таблица 1. **Демографические и исходные клинические характеристики пациентов (ITT-популяция)**

Категория	Исследование A				Исследование B	
	UMEC/VI (n=413)	UMEC (n=418)	VI (n=421)	Плацебо (n=280)	UMEC/VI (n=454)	TIO (n=451)
Возраст, годы	63,1±8,7	64,0±9,2	62,7±8,5	62,2±9,0	61,9±8,4	62,7±8,5
Мужчины, n (%)	305 (74)	298 (71)	285 (68)	195 (70)	310 (68)	303 (67)
Курильщики на момент скрининга, n (%)[a]	203 (49)	207 (50)	199 (47)	150 (54)	270 (59)	243 (54)
Стаж курения, пачко-лет[b]	46,5±25,8	46,8±27,0	44,7±23,2	47,2±27,2	44,1±24,4	44,4±25,0
Постбронходилатационный $ОФВ_1$, % от должного	47,8±13,2	46,8±13,4	48,2±13,3	46,7±12,7	46,2±13,0	46,5±12,8
Обратимость бронхообструкции, n (%)[c]	129 (31)	121 (29)	155 (37)	91 (33)	124 (27)	142 (31)
Обратимость бронхообструкции, л	0,151±0,169	0,137±0,147	0,164±0,166	0,159±0,166	0,148±0,150	0,152±0,155
Стадия GOLD, n (%)						
II	201 (49)	191 (46)	197 (47)	119 (43)	185 (41)	190 (42)
III	166 (40)	172 (41)	179 (43)	133 (48)	207 (46)	206 (46)
IV	45 (11)	54 (13)	44 (10)	28 (10)	62 (14)	55 (12)
Группа по GOLD, n (%)[d]						
B	184 (45)	163 (39)	160 (38)	106 (38)	178 (39)	175 (39)
D	228 (55)	254 (61)	260 (62)	174 (62)	276 (61)	276 (61)
Прием ИКС, n (%)[e]	212 (51)	219 (52)	212 (50)	137 (49)	247 (54)	237 (53)
Исходный SGRQ, баллы	48,58±18,24	48,84±18,23	49,26±17,84	51,28 (18,12)	49,0±17,1	48,6±16,8
Анамнез обострений, n (%)[f]						
Умеренные[g]	99 (24)	120 (29)	125 (30)	78 (28)	70 (15)	80 (18)
Тяжелые[h]	39 (9)	51 (12)	53 (13)	31 (11)	34 (7)	28 (6)

Примечания: [a] *Курение в течение последних 6 мес.*
[b] *Количество сигарет, выкуриваемых за день/20 × количество лет курения.*
[c] *Увеличение $ОФВ_1$ ≥12% и ≥200 мл после ингаляции сальбутамола.*
[d] *Данные не были доступны для одного пациента в каждой из групп UMEC/VI, UMEC и VI.*
[e] *На момент скрининга.*
[f] *В течение 12 мес до скрининга.*
[g] *Требовавшие применения кортикостероидов и/или антибиотиков без госпитализации.*
[h] *Требовавшие госпитализации.*

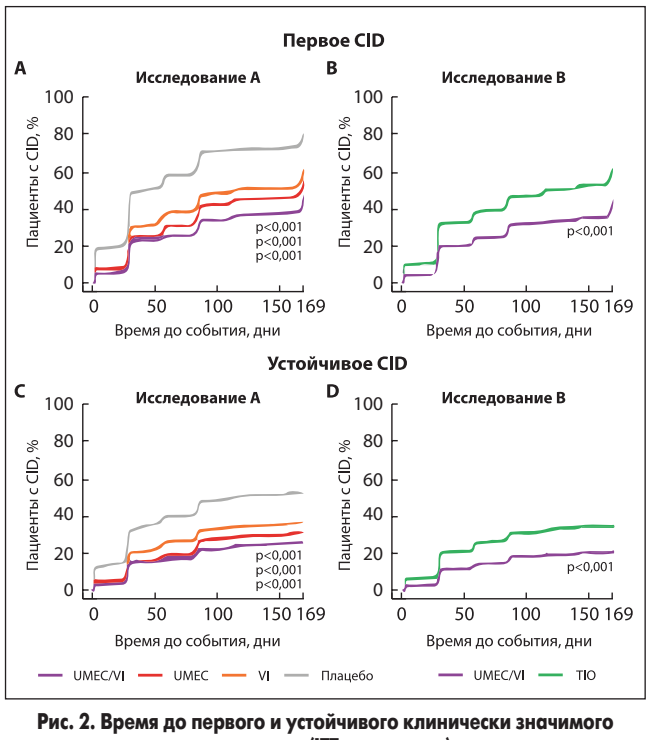


Рис. 2. Время до первого и устойчивого клинически значимого ухудшения (ITT-популяция)

Еще одной конечной точкой было время до первого устойчивого CID, определяемого как CID на двух или более следующих друг за другом визитах (с интервалом в 4 недели), или ухудшение, отмечаемое не менее чем на половине последующих визитов. При этом дни 168 и 169 расценивались как один визит для оценки снижения $ОФВ_1$. Протоколы обоих исследований предусматривали исключение пациентов после умеренного или тяжелого обострения ХОЗЛ, поэтому первое обострение расценивалось как устойчивое CID.

Оценка безопасности в обоих исследованиях подразумевала мониторирование нежелательных явлений (НЯ).

Результаты

Количество пациентов, включенных в лечение (intent-to-treat, ITT) составило 1 532 (исследование А) и 905 человек (исследование В). Демографические и исходные клинические характеристики были сходными во всех сравниваемых группах (таблица 1).

Эффективность

Изменение пребронходилатационного $ОФВ_1$ и показателя SGRQ. Значительное улучшение на заключительном визите было отмечено в группах UMEC/VI, UMEC и VI по сравнению с плацебо в исследовании А и в группе UMEC/VI по сравнению с TIO в исследовании В.

Время до первого комбинированного CID в исследовании А. Доля пациентов с первым комбинированным CID варьировала от 44% в группе UMEC/VI до 75% в группе плацебо (таблица 2, рисунок 1А).

Во всех группах активного лечения риск развития первого комбинированного CID был достоверно ниже по сравнению с группой плацебо: в группе UMEC/VI – на 63% (ОР 0,37; 95% ДИ 0,30-0,45; p<0,001), в группе UMEC – на 54% (ОР 0,46; 95% ДИ 0,38-0,56; p<0,001), в группе VI – на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,45-0,66; p<0,001)(таблица 2, рисунок 2А). В группах UMEC/VI и UMEC также отмечалось статистически значимое снижение риска всех трех компонентов CID по сравнению с плацебо (p<0,05) (таблица 2). В группе VI достоверно снизился риск клинически значимого ухудшения пребронходилатационного показателя $ОФВ_1$ и показателя SGRQ по сравнению с плацебо (p<0,01) (таблица 2).

При сравнении групп активного лечения было установлено, что риск первого комбинированного CID в группе UMEC/VI был на 20% ниже по сравнению с группой UMEC (ОР 0,80; 95% ДИ 0,65-0,97; p<0,05) и на 33% ниже по сравнению с группой VI (ОР 0,67; 95% ДИ 0,55-0,81; p<0,001) (таблица 2). Также в группе UMEC/VI был достоверно ниже риск снижения пребронходилатационного показателя $ОФВ_1$ по сравнению с группами UMEC и VI (таблица 2).

Время до первого CID в исследовании В. Доля пациентов с первым комбинированным CID составила 41% в группе UMEC/VI и 59% в группе TIO (таблица 3, рисунок 1В).

Комбинация UMEC/VI обеспечила снижение риска развития первого комбинированного CID по сравнению с группой TIO на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,47-0,69; p<0,001) (таблица 3; Рисунок 2В). Статистически значимое снижение риска первых ухудшений в группе UMEC/VI по сравнению с группой TIO отмечалось также для всех трех компонентов CID (p<0,05) (таблица 3).

Время до устойчивого комбинированного CID в исследовании А. Доля пациентов с устойчивым комбинированным CID была примерно в 2 раза ниже, чем доля пациентов с первым CID: в группе UMEC/VI – 24%, UMEC – 28%, VI – 34%, плацебо – 49% (таблица 2; рисунок 1А).

Во всех группах активного лечения риск устойчивого комбинированного CID был достоверно ниже по сравнению с группой плацебо: в группе UMEC/VI – на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,30-0,5; p<0,001), в группе UMEC – на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,37-0,6; p<0,001), в группе VI – на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47-0,76; p<0,001) (таблица 2, рисунок 2С). В группах UMEC/VI, UMEC и VI был также достоверно ниже риск клинически значимого ухудшения пребронходилатационного показателя $ОФВ_1$ по сравнению с группой плацебо (p<0,001) (таблица 2).

Комбинация UMEC/VI обеспечила также снижение риска развития устойчивого комбинированного CID на 35% по сравнению с группой VI (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50-0,84; p<0,001) (таблица 2).

Время до устойчивого CID в исследовании В. Доля пациентов с устойчивым комбинированным CID составила 20% в группе UMEC/VI и 33% в группе TIO (таблица 3, рисунок 1В). Она была примерно в два раза ниже, чем доля пациентов с первым CID (таблица 3).

Комбинация UMEC/VI обеспечила снижение риска развития устойчивого комбинированного CID на 47% по сравнению с группой TIO (ОР 0,53; 95% ДИ 0,40-0,68; p<0,001) (таблица 3, рисунок 2D). Также в группе UMEC/VI наблюдалось статистически значимое снижение риска устойчивого ухудшения пребронходилатационного показателя $ОФВ_1$ и показателя SGRQ по сравнению с группой TIO (p<0,05) (таблица 3). **Анализ по подгруппам в зависимости от тяжести заболевания по классификации GOLD и сопутствующего применения ингаляционных кортикостероидов в исследованиях А и В.** В исследовании А доля пациентов с первым CID была выше у пациентов, получавших плацебо, во всех подгруппах (69-80%) по сравнению с лечением UMEC/VI (40-48%), UMEC (47-53%) и VI (54-58%). Все виды активного лечения статистически значимо снижали риск развития первого CID по сравнению с плацебо во всех подгруппах (p<0,001). Комбинация UMEC/VI обеспечила достоверное снижение риска первого комбинированного CID по сравнению с лечением UMEC и VI в подгруппе пациентов категории GOLD D и у лиц, получавших ИКС (p<0,01). Сходные результаты были получены в отношении устойчивого комбинированного CID с тем лишь исключением, что терапия UMEC/VI не привела к статистически значимому снижению риска устойчивого CID в подгруппе лиц, получавших ИКС, по сравнению с UMEC.

В исследовании В доли пациентов с первым CID были примерно одинаковы во всех подгруппах при применении TIO (55-64%) и UMEC/VI (40-43%). Во всех подгруппах лечение UMEC/VI статистически значимо снижало риск развития первого комбинированного CID по сравнению с TIO (p<0,01). Сходные результаты были получены в отношении устойчивого CID.

Таблица 2. **Данные и сравнительный анализ по группам для первого и устойчивого клинически значимых ухудшений в исследовании А**

Критерии ухудшения	UMEC/VI (n=413)	UMEC (n=418)	VI (n=421)	Плацебо (n=280)
Первое ухудшение				
Комбинированная конечная точка (любое событие), n (%)	182 (44)	210 (50)	236 (56)	209 (75)
vs плацебо, ОР (95% ДИ)	0,37 (0,30-0,45)***	0,46 (0,38-0,56)***	0,55 (0,45-0,66)***	–
UMEC/VI vs UMEC или VI, ОР (95% ДИ)	–	0,80 (0,65-0,97)*	0,67 (0,55-0,81)***	–
Снижение пребронходилатационного $ОФВ_1$≥100 мл, n (%)	81 (20)	114 (27)	145 (34)	147 (53)
vs плацебо, ОР (95% ДИ)	0,26 (0,20-0,34)***	0,40 (0,31-0,51)***	0,52 (0,42-0,66)***	–
UMEC/VI vs UMEC или VI, ОР (95% ДИ)	–	0,65 (0,49, 0,87)**	0,49 (0,38, 0,65)***	–
Повышение SGRQ≥4 баллов, n (%)	112 (27)	120 (29)	122 (29)	110 (39)
vs плацебо, ОР (95% ДИ)	0,58 (0,44-0,75)***	0,63 (0,49-0,82)***	0,66 (0,51-0,86)**	–
UMEC/VI vs UMEC или VI, ОР (95% ДИ)	–	0,91 (0,71-1,18)	0,87 (0,67-1,13)	–
Умеренные и тяжелые обострения, n (%)[a]	27 (7)	33 (8)	39 (9)	35 (13)
vs плацебо, ОР (95% ДИ)	0,48 (0,29-0,79)**	0,60 (0,37-0,96)*	0,71 (0,45-1,12)	–
UMEC/VI vs UMEC или VI, ОР (95% ДИ)	–	0,80 (0,48-1,33)	0,68 (0,42-1,11)	–
Устойчивое ухудшение				
Комбинированная конечная точка (любое событие), n (%)[b]	100 (24)	118 (28)	143 (34)	137 (49)
vs плацебо, ОР (95% ДИ)	0,39 (0,30-0,50)***	0,47 (0,37-0,60)***	0,60 (0,47-0,76)***	–
UMEC/VI vs UMEC или VI, ОР (95% ДИ)	–	0,83 (0,63-1,08)	0,65 (0,50-0,84)***	–
Снижение пребронходилатационного $ОФВ_1$≥100 мл, n (%)	37 (9)	49 (12)	68 (16)	83 (30)
vs плацебо, ОР (95% ДИ)	0,26 (0,17-0,38)***	0,34 (0,24-0,49)***	0,50 (0,36-0,69)***	–
UMEC/VI vs UMEC или VI, ОР (95% ДИ)	–	0,74 (0,49-1,14)	0,51 (0,34-0,76)**	–
Повышение SGRQ ≥4 баллов, n (%)	44 (11)	49 (12)	52 (12)	42 (15)
vs плацебо, ОР (95% ДИ)	0,66 (0,43-1,01)	0,74 (0,49-1,11)	0,79 (0,52-1,18)	–
UMEC/VI vs UMEC или VI, ОР (95% ДИ)	–	0,90 (0,60-1,35)	0,84 (0,56-1,25)	–

*Примечания: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.*
[a] Острое прогрессирование симптомов ХОЗЛ, требующее применения дополнительного лечения, включая пероральные кортикостероиды, антибиотики, неотложную помощь или госпитализации.
[b] Любое первое обострение также рассматривалось как устойчивое ухудшение.

Таблица 3. **Данные и сравнительный анализ по группам для первого и устойчивого клинически значимых ухудшений в исследовании В**

Критерии ухудшения	UMEC/VI (n=454)	TIO (n=451)
Первое ухудшение		
Комбинированная конечная точка (любое событие), n (%)	188 (41)	266 (59)
UMEC/VI vs TIO, ОР (95% ДИ)	–	0.57 (0,47; 0,69)***
Снижение пребронходилатационного $ОФВ_1$ ≥100 мл, n (%)	95 (21)	170 (38)
UMEC/VI vs TIO, ОР (95% ДИ)	–	0,47 (0,36; 0,60)***
Повышение SGRQ≥4 баллов, n (%)	105 (23)	131 (29)
UMEC/VI vs TIO, ОР (95% ДИ)	–	0,74 (0,58; 0,96)*
Умеренные и тяжелые обострения, n (%)[a]	16 (4)	29 (6)
UMEC/VI vs TIO, ОР (95% ДИ)	–	0,53 (0,29; 0,98)*
Устойчивое ухудшение		
Комбинированная конечная точка (любое событие), n (%)[b]	90 (20)	150 (33)
UMEC/VI vs TIO, ОР (95% ДИ)	–	0,53 (0,40; 0,68)***
Снижение пребронходилатационного $ОФВ_1$≥100 мл, n (%)	42 (9)	83 (18)
UMEC/VI vs TIO, ОР (95% ДИ)	–	0,44 (0,31; 0,64)***
Повышение SGRQ≥4 баллов, n (%)	34 (7)	51 (11)
UMEC/VI vs TIO, ОР (95% ДИ)	–	0,64 (0,41; 0,99)*

*Примечания: *p<0,05; ***p<0,001.*
[a] острое прогрессирование симптомов ХОЗЛ, требующее применения дополнительного лечения, включая пероральные кортикостероиды, антибиотики, неотложную помощь, или госпитализации.
[b] любое первое обострение также рассматривалось как устойчивое ухудшение.

Безопасность

Частота НЯ и серьезных НЯ была сопоставима во всех сравниваемых группах в обоих исследованиях.

Анализ чувствительности времени до первого и устойчивого CID в исследовании В

Был проведен еще один анализ с исключением показателей $ОФВ_1$ в 4 из 7 визитов, во время которых не оценивали SGRQ. Доля пациентов с первым комбинированным CID составила 37% (n=169) в группе UMEC/VI и 52% (n=236) в группе TIO, доля с ухудшением пребронходилатационного $ОФВ_1$ – 15% (n=67) и 27% (n=122) соответственно. Комбинация UMEC/VI снижала риск CID на 39% по сравнению с терапией TIO (ОР 0,61; 95% ДИ 0,50-0,75; p<0,001).

Доля пациентов с устойчивым CID составила 17% (n=75) в группе UMEC/VI и 27% (n=123) в группе TIO, доля с устойчивым ухудшением пребронходилатационного $ОФВ_1$ – 6% (n=26) и 11% (n=50) соответственно. Комбинация UMEC/VI статистически достоверно снижала риск устойчивого CID на 45% по сравнению с терапией TIO (ОР 0,55; 95% ДИ 0,41-0,73; p<0,001).

Эти тенденции были сходны с первичным анализом.

Обсуждение

Основными задачами лечения ХОЗЛ являются: уменьшение выраженности симптомов, улучшение общего состояния здоровья, повышение толерантности к физической нагрузке, предотвращение обострений, замедление прогрессирования болезни. Так как показатели функции легких, состояние здоровья и частота обострений вносят вклад в долгосрочный прогноз при ХОЗЛ, то в руководствах по ведению пациентов с ХОЗЛ рекомендуется в первую очередь учитывать именно эти параметры при оценке прогрессирования и тяжести заболевания. Этот анализ с использованием новой комбинированной конечной точки CID показал, что 75% больных в группе плацебо в исследовании А и 59% пациентов в группе TIO в исследовании В испытали клинически значимое ухудшение в течение 24-недельного периода наблюдения. Применение комбинации UMEC/VI обеспечивало достоверное снижение риска первого CID по сравнению с TIO, UMEC, VI и плацебо.

Продолжение на стр. 10.

D. Singh (Великобритания), M.R. Maleki-Yazdi (Канада), L. Tombs (Великобритания), A. Iqbal (США), W.A. Fahy (Великобритания), I. Naya (Великобритания)

Предотвращение клинически значимых ухудшений при ХОЗЛ с помощью умеклидиниума/вилантерола

Продолжение. Начало на стр. 8.

Из трех компонентов CID наиболее частым было ухудшение функции легких (снижение пребронходилатационного $ОФВ_1$), вторым по частоте – ухудшение состояния здоровья (SGRQ), третьим – умеренные и тяжелые обострения ХОЗЛ. Такая закономерность во многом объясняется более частым измерением функции легких по сравнению с оценкой состояния здоровья, а также включением в исследование пациентов без частых обострений в анамнезе.

В исследовании A комбинированная терапия UMEC/VI и монотерапия UMEC снижали риск первого комбинированного CID и всех его отдельных компонентов (снижение функции легких, ухудшение состояния здоровья и развитие умеренных или тяжелых обострений) по сравнению с плацебо. При монотерапии VI также наблюдалось снижение риска первого CID, однако при этом не снижался риск развития обострений. В целом комбинация UMEC/VI лучше предотвращала развитие CID и снижала риск ухудшения пребронходилатационного $ОФВ_1$ по сравнению с монотерапией UMEC и VI, вероятно, за счет улучшения проходимости дыхательных путей.

В исследовании B было показано статистически значимое преимущество комбинации UMEC/VI по сравнению с тиотропием в предотвращении развития как первого комбинированного CID, так и ухудшения каждого из трех отдельных компонентов. Это свидетельствует о том, что двойная бронходилатационная терапия обеспечивает большую эффективность у симптоматичных пациентов с ХОЗЛ, чем рекомендованная в качестве первой линии лечения монотерапия бронхолитиком. Полученные результаты также показывают, что двойная комбинация UMEC/VI помимо статистически значимого улучшения функции легких и PROs по сравнению с TIO, также в большей мере предотвращает последующие ухудшения.

Ухудшение функции легких и состояния здоровья у пациентов с ХОЗЛ может быть транзиторным или устойчивым. В исследованиях A и B приблизительно у половины всех пациентов, у которых было отмечено первое снижение функции легких, и у трети больных с первым ухудшением состояния здоровья такое ухудшение было устойчивым. В исследовании A комбинация UMEC/VI и ее отдельные компоненты снижали риск устойчивого CID по сравнению с плацебо. При этом наибольшее снижение риска обеспечивала комбинированная терапия UMEC/VI со статистически значимой разницей с группами VI и плацебо. В исследовании B применение UMEC/VI в большей мере предотвращало развитие устойчивого CID, а также устойчивого ухудшения пребронходилатационного показателя $ОФВ_1$ и состояния здоровья. В целом эти результаты свидетельствуют о более надежной профилактике развития устойчивого CID при применении UMEC/VI по сравнению с монотерапией бронходилататорами.

В настоящее время остается неясным, имеет ли устойчивое CID более весомые клинические последствия или более высокую прогностическую ценность, чем первые эпизоды CID. Кроме того, дальнейшего изучения требует долгосрочное влияние CID на другие аспекты заболеваемости и смертности при ХОЗЛ. В то же время известно, что о многих обострениях ХОЗЛ пациенты не сообщают врачам, в результате чего они остаются без лечения, что ассоциируется с ухудшением показателей SGRQ. Вполне вероятно, что в данном исследовании ухудшения показателей $ОФВ_1$ и SGRQ могли быть незарегистрированными обострениями и иметь негативные долгосрочные последствия. Дальнейшего изучения требуют также пороговые значения, при которых те или иные ухудшения могут считаться клинически значимыми. В настоящем исследовании были использованы общепринятые MCIDs для показателей легочной функции и общего состояния здоровья, а в будущих клинических исследованиях могут быть изучены альтернативные MCIDs.

Частота CID в целом не зависела от исходной степени бронхообструкции, а результаты по сопутствующему применению ИКС оказались противоречивыми. Так, у пациентов категорий GOLD B (с выраженными симптомами ХОЗЛ, умеренной степенью бронхообструкции и низким риском обострений) и GOLD D (выраженные симптомы, тяжелая или очень тяжелая степень бронхообструкции и высокий риск обострений) была отмечена одинаковая частота первого CID в группе плацебо в исследовании A и в группе TIO в исследовании B. В группе плацебо в исследовании A более высокая частота первого CID была отмечена у пациентов, применявших ИКС (80%), по сравнению с теми, кто не использовал их (69%). В то же время в исследовании B доля пациентов с первым CID, получавших TIO в комбинации с ИКС, была меньше (55%) по сравнению с теми, кого лечили TIO без ИКС (64%). Эти контрастные результаты означают, что мы не можем пока ни подтвердить, ни исключить влияние ИКС на стабилизацию ХОЗЛ, поэтому необходимы дальнейшие исследования для выяснения этого вопроса.

Независимо от группы по классификации GOLD или сопутствующего применения ИКС двойная комбинация и монотерапия бронхолитиками снижали риск развития первого эпизода и устойчивого CID по сравнению с плацебо в исследовании A. Кроме того, в исследовании A лечение UMEC/VI привело к снижению риска CID по сравнению с UMEC и VI и устойчивого CID по сравнению с VI в подгруппах пациентов GOLD D и при сопутствующем применении ИКС. В исследовании B комбинация UMEC/VI обеспечила статистически значимое снижение первого эпизода и устойчивого CID во всех подгруппах по сравнению с TIO. Снижение риска CID на фоне терапии UMEC/VI по сравнению с монотерапией бронхолитиком было более последовательным во всех подгруппах в исследовании B, чем в исследовании A. Это позволяет предположить наличие различий между отдельными бронхолитиками (UMEC, VI и TIO) по способности предотвращать CID.

Выводы

Результаты этого исследования показывают, что у пациентов с ХОЗЛ имеют место частые клинически значимые ухудшения показателей функции легких и состояния здоровья, а также умеренные и тяжелые обострения. Двойная бронхолитическая терапия умеклидиниумом и вилантеролом позволяет снизить риск этих ухудшений по сравнению с плацебо и монотерапией бронхолитиками длительного действия.

Перевод с английского ***Натальи Мищенко***

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

D. Singh, M.R. Maleki-Yazdi, L. Tombs et al. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. International Journal of COPD2016: 11 1413-1424

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

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, (29)**; поштою: **Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

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

www.health-ua.com

Тематичні номери

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

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

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

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

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

«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: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

М.М. Островський, д.мед.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб,
О.І. Варунків, к.мед.н., доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України»

Електронні сигарети: еволюція залежності чи звільнення?

Проблема куріння, що актуальна на сьогодні для близько 1,2 млрд осіб в усьому світі, давно набула пандемічного характеру з яскраво вираженими медичними, соціальними, психологічними та економічними аспектами. Від хвороб, спричинених курінням, у світі щороку помирають близько 6 млн осіб, що більше, ніж від разом узятих СНІДу, вживання наркотиків та алкоголю, вбивств, самогубств і катастроф [17]. Куріння спричиняє 30% усіх випадків летальних наслідків від онкологічних захворювань і 90% від усіх випадків захворювання раком легень.

М.М. Островський

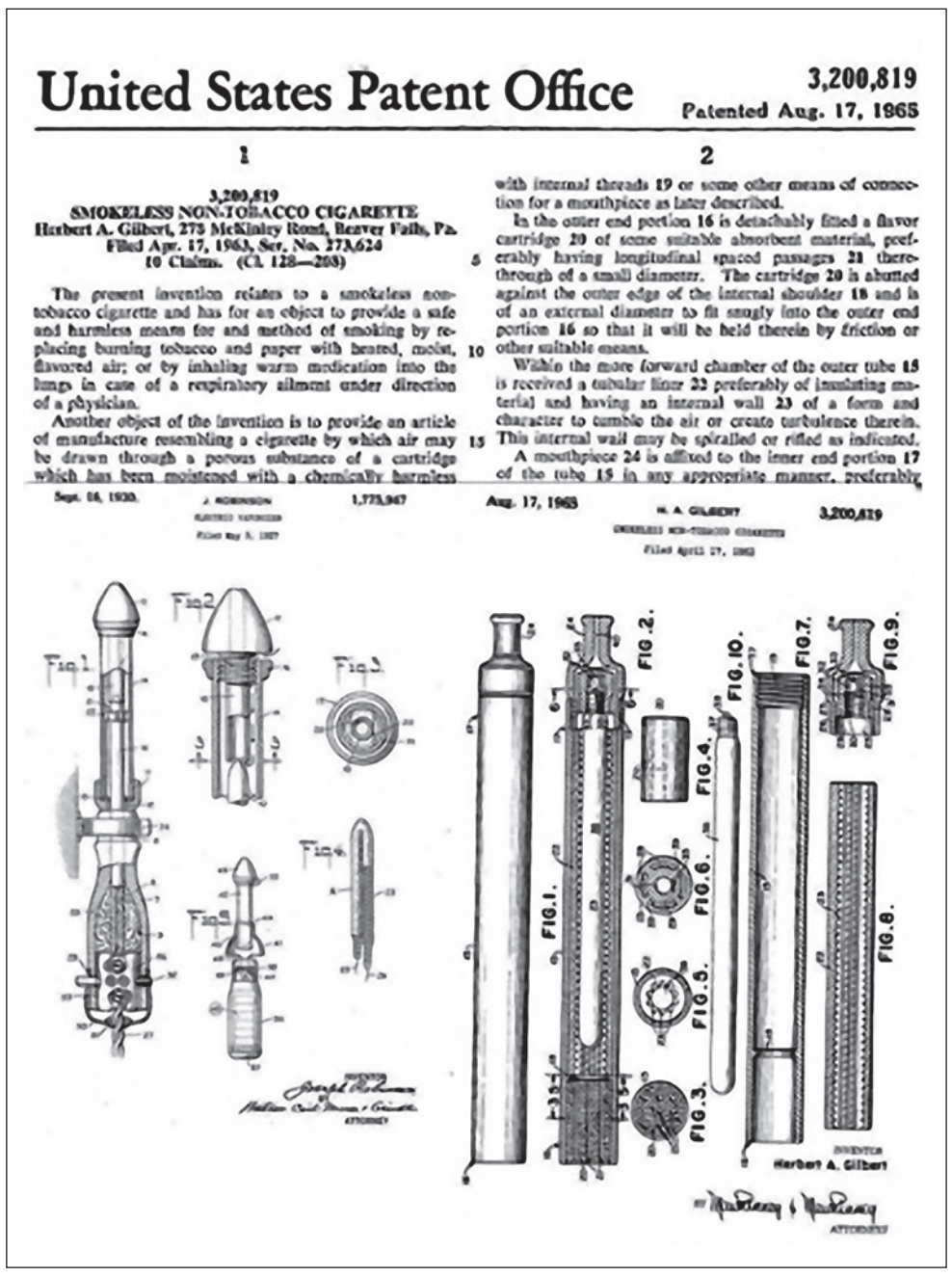
Немає сумнівів, що куріння є однією з найважливіших причин розвитку хронічних неспецифічних захворювань легенів, серед яких виділяють хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), хронічний бронхіт, емфізему легенів, бронхіальну астму. У 82% випадків розвитку ХОЗЛ головним етіологічним чинником є куріння.

Ось чому курці в усьому світі донедавна мали лише дві альтернативи: кинути курити або продовжувати потерпати від шкідливих наслідків куріння. Проте в наш час широко декларують наявність третього вибору для курців – перехід на електронні сигарети. Чи справді це так?

Електронна сигарета є новим явищем і в останні кілька років набуває дедалі більшої популярності [3]. Відтак формується ціла соціальна група осіб, які називають себе «vapers» (від англ. vapor – пар), а процес «куріння» – вайпінгом. Електронні сигарети, або електронні системи доставки нікотину (ЕСДН), являють собою пристрої, що мають вигляд справжніх сигарет і повністю імітують процес куріння, доставляючи у легені пар. Вони складаються з трьох частин: акумулятора, пароген ератора і картриджа. З рідини, що міститься у картриджі, створюється суспензія, яку курець може вдихати, імітуючи сигаретний дим. На відміну від традиційних сигарет у цих пристроях немає тютюну, проте рідина у картриджі, крім нікотину, який одержують з тютюнового листя, містить пропіленгліколь, гліцерин, а як ароматизатори у цих сигаретах використовують тютюн, ментол, каву, фрукти, солодощі або алкоголь.

Першим, у кого виникла ідея створити прототип електронної сигарети, був американський винахідник Герберт А. Гілберт (Herbert A. Gilbert), який ще в 1963 році подав заявку на реєстрацію патенту, а два роки потому отримав патент US3200819 A (рис.).

Тим часом електронна сигарета, яку використовують зараз, була винайдена винахідником Хон Лік у 2004 році в Гонконгу. Батько вченого був завзятим курцем із великим стажем, і хоч усе своє життя він намагався позбутися згубної звички, врешті-решт вона його вбила. Тож Хон Лік як пристрасний курець, поховавши батька, поставив собі за мету винайти пристрій, який зробить процес куріння менш шкідливим для курця і оточуючих. У 2003 році він подав заявку на патент пристрою «Електронна сигарета з розпиленням без полум'я», а компанія Golden Dragon Holdings, зацікавившись інноваційним винаходом ученого, вже через рік випустила перший промисловий зразок електронної сигарети.



United States Patent Office 3,200,819 Patented Aug. 17, 1965

3,200,819
SMOKELESS NON-TOBACCO CIGARETTE
Herbert A. Gilbert, 275 McKinley Road, Beaver Falls, Pa.
Filed Apr. 17, 1963, Ser. No. 273,624
10 Claims. (Cl. 128—208)

The present invention relates to a smokeless non-tobacco cigarette and has for an object to provide a safe and harmless means for and method of smoking by replacing burning tobacco and paper with heated, moist, flavored air; or by inhaling warm medication into the lungs in case of a respiratory ailment under direction of a physician.

Another object of the invention is to provide an article of manufacture resembling a cigarette by which air may be drawn through a porous substance of a cartridge which has been moistened with a chemically harmless

with internal threads 19 or some other means of connection for a mouthpiece as later described.

In the outer end portion 16 is detachably fitted a flavor cartridge 20 of some suitable absorbent material, preferably having longitudinal spaced passages 21 therethrough of a small diameter. The cartridge 20 is abutted against the outer edge of the internal shoulder 18 and is of an external diameter to fit snugly into the outer end portion 16 so that it will be held therein by friction or other suitable means.

Within the more forward chamber of the outer tube 15 is received a tubular liner 22 preferably of insulating material and having an internal wall 23 of a form and character to tumble the air or create turbulence therein. This internal wall may be spiralled or rifled as indicated.

A mouthpiece 24 is affixed to the inner end portion 17 of the tube 15 in any appropriate manner, preferably

Fig. 1 Fig. 2 Fig. 3 Fig. 4 Fig. 5 FIG. 1. FIG. 2. FIG. 3. FIG. 4. FIG. 5. FIG. 6. FIG. 7. FIG. 8. FIG. 9. FIG. 10.

Herbert A. Gilbert

Рис. Зображення дизайну електронної сигарети Герберта А. Гілберта

Відтоді спостерігається постійне зростання поширеності споживання електронних сигарет в усьому світі [1, 2]. Так, у нещодавньому дослідженні було продемонстровано, що 10% курців у Великій Британії користуються електронними сигаретами, а кількість таких користувачів із 700 тисяч у 2012 році зросла до 1,3 млн у 2013 році [2]. Причому у 2015 році цей показник знову подвоївся і становив вже 2,6 млн осіб [3]. У США в 2014 році (Charlotte A. Schoenborn і співавт.) кількість дорослих, які хоча б один раз пробували електронні сигарети, становила 12,6%. Загалом на сьогодні близько 3,7% дорослого населення користуються електронними сигаретами щодня. За оцінками, в 2014 році налічувалося 466 брендів, а в 2013 році на ЕСДН в усьому світі було витрачено понад 3 млрд доларів США [11].

Незважаючи на стрімке поширення і розгорнуту рекламу електронних сигарет, у міжнародному науковому середовищі між прихильниками і противниками використання ЕСДН триває гостра дискусія.

У 1976 році професор Майкл Рассел писав: «Люди курять для нікотину, але вмирають від смоли» [4], маючи на увазі, що шкоду від куріння спричинюють насамперед токсини, що виробляються під час спалювання тютюну. І справді, згідно з дослідженням Vickerman і співавт. (2014) основною причиною прийняття рішення використовувати електронні сигарети 51,3% курців назвали спробу кинути курити. Крім того, виробники електронних сигарет, незважаючи на те що досі не проведено необхідних клінічних досліджень, які доводять їхню ефективність і безпеку, просувають такі пристрої як засіб допомоги у разі відмови від куріння стандартних сигарет. Електронні сигарети не продукують смоли, пов'язані з тютюновим димом, які, у свою чергу, спричиняють ХОЗЛ, емфізему і рак легень. Саме тому багато хто з курців вважають, що ЕСДН допомагають їм кинути курити.

Усі наявні результати досліджень, проведення яких мало на меті оцінити ефективність використання електронних сигарет для відмови від тютюну, не виявили статистично значущої переваги застосування електронних сигарет порівняно з нікотинзамісною терапією. Огляд даних цих наукових досліджень дає змогу зробити висновок, що ефективність використання ЕСДН як засобу, спрямованого на повну відмову від куріння, поступається застосуванню багатьох лікарських засобів. Однак слід зазначити, що за таким параметром, як зменшення інтенсивності куріння, ефективність електронних сигарет сягала 50%.

Згідно із дослідженнями Adkison і співавт. (2015), незважаючи на статистично значуще зниження кількості викурених за день стандартних сигарет, шанси повністю кинути курити в осіб, які використовували і не використовували електронні сигарети, через рік не відрізнялися [1].

Крім того, доведено, що застосування електронних сигарет для відмови від паління жодним чином не гарантує повного припинення куріння. Так, згідно із дослідженнями Грана і співавт. встановлено, що основним фактором, який впливає на позитивний результат, є бажання самого курця кинути палити, а використання електронних сигарет не є значущим фактором для відмови від тютюну [6].

Тим часом у ході дослідження Popova і співавт. (2013) було виявлено, що в групі курців, які використовували електронні сигарети для відмови від куріння, ймовірність кинути цю звичку була статистично значущо нижчою, ніж у групі осіб, в якій електронні сигарети не використовувалися з цією метою [8].

Іще одним аргументом «за» використання ЕСДН у виробників та користувачів є відсутність пасивного куріння, оскільки електронні сигарети не утворюють тютюнового диму, який унаслідок згоряння класичних сигарет є джерелом виділення токсичних речовин в навколишнє повітря. Однак у ході низки досліджень було встановлено, що під час куріння електронних сигарет у навколишньому повітрі накопичується нікотин та інші шкідливі речовини аерозолю.

Незважаючи на більш низький рівень нікотину в аерозолі ЕСДН, ніж у вторинному димі звичайних сигарет, кількість нікотину, що потрапляє в організм, аналогічна тій, що потрапляє під час куріння звичайної сигарети, про що свідчать аналогічні рівні вмісту котиніну в сироватці крові. Так, у дослідженні Flouris і співавт. було проведено

Продовження на стор. 12.

М.М. Островський, д.мед.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб,
О.І. Варунків, к.мед.н., доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України»

Електронні сигарети: еволюція залежності чи звільнення?

Продовження. Початок на стор. 11.

порівняння наявності котиніну в плазмі крові пасивних курців у приміщеннях, де використовували стандартні або електронні сигарети. В результаті було встановлено, що у пасивних курців, які перебувають у кімнатах, уміст котиніну в плазмі був приблизно однаковим (у середньому 0,8 нг/мл для звичайних сигарет і 0,5 нг/мл для електронних сигарет) [9].

Крім того, група вчених провела дослідження вмісту речовин усередині приміщення, що імітує кафе, в якому 3 людини протягом 2 годин курили електронні сигарети [10]. Так, за даними Schober та співавт., у повітрі цього приміщення виявлено підвищений уміст нікотину, 1,2-пропанедіолу, гліцерину, алюмінію і 7 поліциклічних ароматичних вуглеводнів, які належать до канцерогенних речовин згідно з даними Міжнародного агентства з вивчення раку.

Ще одним негативним аспектом використання електронних сигарет, виявленим у ході досліджень, є наявність токсичних металів (кадмію, нікелю, свинцю) та силікатів у парах електронної сигарети, хоч їх рівень не такий високий, як у звичайних сигаретах [12]. Той факт, що в аерозолі ЕСДН під час видиху містяться у середньому більш низькі рівні токсичних речовин, аніж при курінні звичайної сигарети, не означає, що ці рівні є прийнятними для оточуючих. Крім того, було встановлено, що в деяких брендах рівень умісту канцерогенів, приміром формальдегіду, чи інших токсичних речовин, наприклад акролеїну, так само високий, як і в димі від звичайних сигарет [13].

В електронних сигаретах для генерації аерозолю нікотиновий розчин стикається з нагрівальним елементом, що містить важкі метали (олово, нікель, мідь, свинець, хром). Саме тому M. Williams і співав.– науковці відділення клітинної біології та неврології Каліфорнійського університету в Ріверсайді, Каліфорнія – дослідили вміст пари електронних сигарет на наявність важких металів [14]. Було виявлено, що в аерозолі містилися олово, нікель та інші важкі метали в концентрації, яка в 100 разів перевищувала концентрацію металів у тютюновому димі сигарет марки Marlboro [14]. Наночастинки нікелю і хрому (<100 нм), швидше за все, потрапляли в аерозоль із нагрівального елементу. Ці частинки легко проникають в альвеоли легень і далі, потрапляючи в артеріальну кров, чинять локальний токсичний ефект. Для прикладу, олово має цитотоксичні властивості щодо легеневих фібробластів людини.

У дослідженні Bahl і співавт. було продемонстровано, що цитотоксичність для різних конструкцій електронних сигарет варіює від низької до високої [15]. Крім того, цитотоксичність залежала від наявності та концентрації тих чи інших ароматизаторів у розчині. У цьому дослідженні також було доведено, що стовбурові клітини більш чутливі до речовин аерозолю, ніж диференційовані клітини легеневих фібробластів людини, що наштовхує на думку про більшу чутливість вагітних як при активному вдиханні аерозолю з ЕСДН, так і при пасивному вдиханні вторинної пари електронних сигарет.

Крім того, автори вказують і на інші негативні сторони застосування електронних сигарет. Нікотин, що потрапляє в організм, може призвести до летального наслідку. Виробники електронних сигарет повідомляють, що кожен змінний картридж для електронної сигарети зазвичай містить від 6 до 24 мг нікотину, проте деякі з них містять >100 мг. Наприклад, для дитини вагою 30 кілограмів потрапляння 24 мг нікотину загрожує розвитком гострого отруєння нікотином або навіть летальним наслідком [16]. На ринку також існують картриджі, під час використання яких в одному затягуванні вміст нікотину на 20% перевищує вміст нікотину в затягуванні стандартної сигарети, що збільшує ймовірність розвитку нікотинової залежності.

Деякі види електронних сигарет дозволяють користувачеві власноруч змішувати розчин із різних інгредієнтів, що може призводити до створення розчинів із неконтрольованою концентрацією нікотину та ароматичних речовин. Унаслідок цього вміст нікотину в крові людини може в 20 разів перевищувати той, що виникає при викурюванні звичайної сигарети. До того ж така модифікація дозволяє користувачеві самостійно переобладнати вироби, пристосовуючи їх до вживання інших речовин, наприклад канабісу. Прагнення привернути до себе покупців примушує виробників вдаватися до випуску ЕСДН у вигляді звичних речей, таких як авторучки чи USB-флешки. Це дозволяє використовувати електронні сигарети непомітно для оточуючих, на робочому місці або в місцях, де куріння заборонено, що може призводити до споживання підвищених доз нікотину та збільшує ризик розвитку нікотинової залежності.

Слід зазначити, що учасники Форуму міжнародних респіраторних товариств (Forum of International Respiratory Societies, FIRS), проведення якого має на меті сприяти глобальному здоров'ю органів дихання і до складу якого входять такі професійні організації, як Латиноамериканська торакальна асоціація (ALAT), Американський коледж пульмонологів (ACCP), Американське торакальне товариство (ATS), Азійсько-Тихоокеанське Респіраторне Товариство (APSR), Європейське респіраторне товариство (ERS), Міжнародний союз боротьби з туберкульозом і хворобами легень (The Union), а також Панафриканське торакальне товариство (PATS), у червні 2014 року озвучили свою позицію стосовно використання електронних сигарет.

Серед основних тез FIRS (2014) щодо електронних сигарет такі:

- ризики для здоров'я від використання електронних сигарет досі належним чином не вивчені;
- звикання до нікотину та його несприятливих ефектів не варто недооцінювати;
- потенційні переваги ЕСДН, такі як зменшення шкоди та допоміжний засіб для припинення куріння, потребують ретельного вивчення;
- вимоги щодо безпеки ЕСДН мають стати предметом доказових досліджень;
- не можна виключати несприятливі наслідки для здоров'я осіб, що підпадають під пасивний вплив викидів електронних сигарет;
- реалізацію ЕСДН слід обмежити чи навіть заборонити до отримання більш докладної інформації про їхню безпеку;
- якщо ЕСДН рекомендовані для припинення куріння, то вони мають регулюватися такими ж міжнародними нормами, як і решта лікарських засобів і з урахуванням тих самих вимог щодо доказовості;
- якщо електронні сигарети не регулюються як лікарські засоби, вони мають підпадати під норми регулювання поширення тютюнових виробів;
- необхідно вивчити різні патерни застосування ЕСДН на популяційному рівні;
- всю інформацію, що її отримають у результаті проведених досліджень, слід обов'язково довести до користувачів та громадськості у доступній формі.

Стрімке зростання використання ЕСДН в усьому світі не можна ігнорувати, а, навпаки, потрібно докласти максимум зусиль для належного регулювання обігу та продажу ЕСДН. Це є необхідною передумовою забезпечення проведення адекватних досліджень, за результатами яких громадськість отримає достовірну інформацію про потенційні ризики та вигоди щодо використання ЕСДН і сприятиме захисту здоров'я населення.

На цей час продаж ЕСДН, що містять нікотин, заборонений у 13 із 59 країн, у яких ухвалено закони про регулювання обігу та продажу ЕСДН. Однак більшість із цих 13 країн повідомляють, що електронні сигарети все одно доступні для населення – ймовірно, через незаконну торгівлю та транскордонні продажі через Інтернет.

Регулювання обігу ЕСДН має передбачати заборону на їхню рекламу, яка орієнтована на некурців, вагітних і молодь і використання ними електронних сигарет. Це сприятиме мінімізації потенційних ризиків для здоров'я тих, хто використовує ЕСДН чи піддається їхньому вторинному впливу. Крім того, слід заборонити розповсюдження неперевіреної інформації про вплив ЕСДН на здоров'я; захистити і посилити наявні зусилля щодо боротьби з палінням.

Слід наголосити, що в доповіді Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо електронних сигарет, яку було озвучено 13-18 жовтня 2014 року в Москві, зазначається: «Курці отримають максимальну користь для здоров'я лише в тому разі, якщо повністю припинять споживати як тютюн, так і нікотин» [11].

Література

1. Adkison S.E., O'Connor R.J., Bansal-Travers M., Hyland A., Borland R., Yong H.H., Cummings K.M., McNeill A., Thrasher J.F., Hammond D., et al. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. Am J Prev Med 2013; 44: 207-215.
2. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). MHRA. Nicotine containing products. 2013. [accessed 2014 Apr 27].
3. Eastwood B. et al. Electronic cigarette use in young people in Great Britain. Public Health 2015; 129 (9): 1150-1156.
4. Russell M. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking. British Medical Journal 1976;1: 1430-1433.
5. Vickerman K.A., Carpenter K.M., Altman T., Nash C.M., Zbikowski S.M. Use of electronic cigarettes among state tobacco cessation quitline callers. Nicotine Tob Res. 2013; 15: 1787-1791.
6. Grana R., Popova L., Ling P. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation [published online ahead of print March 24, 2014]. JAMA Int Med. doi:10.1001/jamainternmed.2014.187. http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1846627. Accessed March 24, 2014.
7. Adkison S.E., O'Connor R.J., Bansal-Travers M., Hyland A., Borland R., Yong H.H., Cummings K.M., McNeill A., Thrasher J.F., Hammond D., Fong G.T. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. Am J Prev Med. 2013; 44: 207-215.
8. Popova L., Ling P.M. Alternative tobacco product use and smoking cessation: a national study. Am J Public Health. 2013; 103: 923-930.
9. Flouris A.D., Chorti M.S., Poulianiti K.P., Jamurtas A.Z., Kostikas K., Tzatzarakis M.N., Wallace Hayes A., Tsatsakis A.M., Koutedakis Y. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. Inhal Toxicol. 2013; 25: 91-101.
10. Schober W., Szendrei K., Matzen W., Osiander-Fuchs H., Heitmann D., Schettgen T., Jorres R.A., Fromme H. Use of electronic cigarette (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers [published online ahead of print December 6,2013]. Int J Hyg Environ Health. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.11.003. http:// dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.11.003. Accessed February 10, 2014.
11. [Electronic Systems transmit nicotine. WHO report].– M., 2014.– URL: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10-ru.pdf
12. Drummond M.B., Upson D. Electronic cigarettes. Potential harms and benefits. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 236-242.
13. Goniewicz M.L., Knysak J., Gawron M., Kosmider L., Sobczak A., Kurek J. et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. Tobacco Control. 2014; 23 (2): 133-39. doi:10.1136/tobaccocontrol-2012-050859.
14. Williams M., Villarreal A., Bozhilov K., Lin S., Talbot P. (2013) Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol. PLoS ONE8(3): e57987. doi:10.1371/journal.pone.0057987
15. Bahl V., Lin S., Xu N., Davis B., Wang Y.H., Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. Reprod Toxicol. 2012; 34: 529-537.
16. World Health Organization – Tobacco Free Initiative. Questions and answers on electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems (ENDS) – statement, July 2013 [Web Portal]. WHO, Geneva. [serial online] 2013 [cited 22 August 2013]. Available from: http://www.who.int/tobacco/communications/statements/eletronic_cigarettes/en/index.html.
17. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011. Geneva: World Health Organization, 2011 [accessed 2016 Dec 5].

Аерофілін

Відкриваючи дихання ...

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Доксофілін. Код АТС R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея, диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахипное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – гіперглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), ажитація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антидоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

Р.п.:№UA/4391/01/01

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

Фармакотерапия аллергического ринита: есть ли потенциал для улучшения результатов лечения?

Авторы этой работы решили оценить, насколько лечение аллергического ринита в реальной клинической практике в США соответствует современным руководствам. Для этого был проведен анализ назначений пациентам с аллергическим ринитом с использованием данных программ NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) и NAMCS/NHAMCS (National Ambulatory Medical Care Survey/National Hospital Ambulatory Medical Care Survey). В качестве первичной конечной точки была выбрана доля больных с симптомами аллергического ринита, которым были назначены антигистаминные средства и/или назальные кортикостероиды.

Результаты исследования NHANES продемонстрировали, что поллиноз имеет место примерно у 29,2 млн американцев, любые формы аллергии наблюдаются у 92,2 млн. При этом в ходе анализа лечения этих больных было установлено, что антигистаминные препараты и назальные кортикостероиды назначались только 21,1 и 24% пациентов с симптомами аллергического ринита соответственно. Интересно, что 1,7% больных при отсутствии сопутствующей бронхиальной астмы и без приема других противоаллергических средств назначались антагонисты лейкотриенов.

Анализ 149,5 млн посещений врача по поводу аллергического ринита с использованием данных NAMCS/NHAMCS показал, что назальные кортикостероиды назначались в 29,6% случаев, неседативные и седативные антигистаминные препараты – в 22,4 и 17,2% соответственно.

Авторы исследования сделали выводы о высокой распространенности аллергического ринита в популяции, а также что большая часть пациентов с данным заболеванием, к сожалению, не получает адекватное лечение (антигистаминные препараты и/или назальные кортикостероиды). Поэтому, говоря о недостаточно хороших результатах лечения аллергического ринита, следует помнить о том, что имеющиеся сегодня возможности для контроля этой патологии используются далеко не в полной мере.

Roditi R.E., Ishman S., Lee S. et al. Medications for Allergic Rhinitis: An Opportunity for Quality Improvement? Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Aug 30.

Симптоматическое лечение пыльцевого аллергического риноконъюнктивита у детей: результаты рандомизированного контролируемого исследования

Согласно данным литературы примерно 12% детей в популяции страдают аллергическим риноконъюнктивитом. Основными методами симптоматического лечения этой патологии являются интраназальные кортикостероиды (ежедневно или по требованию) и пероральные антигистаминные средства. Однако остается неясным, какое лечение обеспечивает наилучшее облегчение симптомов. Целью данного слепого рандомизированного контролируемого исследования было сравнение указанных вариантов терапии у детей в возрасте 6-18 лет с пыльцевым аллергическим риноконъюнктивитом.

В исследование включили 150 пациентов, которых рандомизировали в группы лечения флутиказона пропионатом ежедневно, флутиказона пропионатом по требованию или пероральными антигистаминными препаратами в течение 3 мес в сезон палинации. В качестве первичной конечной точки было выбрано количество дней без симптомов.

В результате доля бессимптомных дней в группах применения назального кортикостероида по требованию и ежедневного использования составила 30 и 22% без статистически значимых различий между группами. В группе антигистаминных препаратов по требованию доля бессимптомных дней составила 15% и также достоверно не отличалась от показателя в группе ежедневного приема назального кортикостероида.

Таким образом, это исследование показало, что ежедневный прием назального кортикостероида не превосходит по эффективности ни применение данного средства по требованию, ни пероральные антигистаминные препараты в отношении увеличения частоты бессимптомных дней.

Wartna J.B., Bohnen A.M., Elshout G. et al. Symptomatic treatment of pollen-related allergic rhinoconjunctivitis in children: randomized controlled trial. Allergy. 2016 Oct 3.

Купирование зуда при крапивнице

Крапивница является распространенным заболеванием кожи, которое проявляется зудящими и даже болезненными волдырями и/или ангионевротическим отеком. В течение жизни примерно 20% людей хотя бы однажды сталкиваются с острой крапивницей, а 1% страдают хронической формой заболевания. Качество жизни пациентов с крапивницей сильно снижается из-за зуда, косметического дефекта и высокой ассоциированной коморбидности.

Понимание патофизиологии образования волдырей помогает выбрать правильный терапевтический подход к пациентам с крапивницей. Следует помнить, что первичными эффекторными клетками при данной патологии являются тучные клетки, которые продуцируют и секретируют различные медиаторы воспаления, главным образом гистамин. Они и отвечают за появление симптомов крапивницы, таких как кожный отек и зуд.

Улучшить качество жизни пациентов с крапивницей можно в первую очередь с помощью контроля наиболее неприятного симптома – зуда. Его купирование подразумевает применение как немедикаментозных методов (предотвращение или минимизация воздействия триггеров), так и фармакотерапию. В соответствии с европейскими рекомендациями препаратами первой линии для решения этой задачи являются неседативные H1-антигистаминные средства. И только когда их эффективности недостаточно, добавляют другие медикаментозные методы – анти-IgE антитела, модуляторы тучных клеток, блокаторы медиаторов тучных клеток, иммуномодуляторы.

Deza G., Gimenez-Arnau A.M. Itch in Urticaria Management. Curr Probl Dermatol. 2016; 50: 77-85.

Связывание левоцетиризина с H1-гистаминовыми рецепторами в головном мозге

Антигистаминные препараты часто обладают седативным побочным эффектом, который обусловлен блокадой нервной передачи в гистаминергических нейронах. Целью данной работы была оценка показателя занятости H1-рецепторов головного мозга (H1RO) по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и субъективной сонливости при приеме левоцетиризина – одного из наиболее современных неседативных антигистаминных препаратов второго поколения.

В двойном слепом перекрестном исследовании приняли участие 8 здоровых добровольцев, которым после однократного перорального приема левоцетиризина 5 мг, фексофенадина 60 мг (активный отрицательный контроль) и плацебо проводили ПЭТ с 11С-доксепином (ПЭТ-маркер, который специфически связывается с H1-рецепторами головного мозга). Субъективную сонливость оценивали с помощью линейной визуальной аналоговой шкалы и Стэнфордской шкалы сонливости.

Авторы не обнаружили существенных различий по средним показателям H1RO, а также по субъективной оценке сонливости между двумя антигистаминными препаратами и плацебо.

Проведенное исследование позволило сделать вывод, что в терапевтической дозе левоцетиризин не приводит к существенному связыванию с H1-рецепторами головного мозга и не вызывает седативного эффекта.

Hiraoka K., Tashiro M., Grobosch T. et al. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. Expert Opin Drug Saf. 2015 Feb; 14(2): 199-206.

Влияние антигистаминных препаратов на способность к вождению автомобиля

Антигистаминные препараты являются терапией первой линии в лечении аллергического ринита. Однако старые представители этого класса обладают выраженным седативным эффектом и не могут безопасно применяться у пациентов, управляющих автотранспортными средствами. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было оценено влияние на способность к вождению автомобиля таких антигистаминных средств, как левоцетиризин 5 мг, фексофенадин 60 мг и дифенгидрамин 50 мг.

Исследование проводилось с участием здоровых добровольцев, каждый из которых принимал все изучаемые препараты и плацебо с интервалом не менее 6 дней. После приема оценивали внимательность и скорость реагирования во время вождения автомобиля. Кроме того, участники давали субъективную оценку седативному эффекту препаратов.

Существенных различий левоцетиризина и фексофенадина с плацебо обнаружено не было, в то время как дифенгидрамин показал выраженный седативный эффект как по выполнению тестов, так и по субъективной оценке участников испытания.

Авторы исследования сделали вывод, что левоцетиризин и фексофенадин не ухудшают психомоторные функции и могут безопасно применяться пациентами, управляющими автотранспортными средствами.

Inami A., Matsuda R., Grobosch T. et al. A simulated car-driving study on the effects of acute administration of levocetirizine, fexofenadine, and diphenhydramine in healthy Japanese volunteers. Hum Psychopharmacol. 2016 May; 31 (3): 167-77.

Риск неблагополучных исходов беременности при применении антигистаминных препаратов в I триместре беременности: систематический обзор и метаанализ

H1-антигистаминные препараты широко используются во время беременности как для симптоматического лечения аллергических и простудных заболеваний, так и для купирования тошноты и рвоты. В целом они всегда считались безопасными средствами для использования при беременности, хотя за последнее время появились некоторые настораживающие данные. Поскольку миллионы женщин принимают эти препараты в I триместре беременности, важно было тщательно оценить потенциальный риск.

В этот систематический обзор были включены все опубликованные ранее статьи, посвященные применению антигистаминных препаратов при беременности. Их поиск авторы проводили в ряде электронных баз данных, включая PubMed и EMBASE, до декабря 2015 года, причем независимо от языка публикации. В результате были подробно рассмотрены 342 статьи, а критериям включения в метаанализ соответствовали 37 исследований.

В ходе анализа когортных исследований было установлено, что риск серьезной патологии у потомства женщин, принимавших H1-антигистаминные препараты, был не выше, чем в контрольной популяции (относительный риск – ОР 1,07; 95% доверительный интервал – ДИ 0,98-1,16). При этом гетерогенность исследований не была статистически значимой ($p>0,05$, $I^2<25\%$), а также не было доказательств систематической ошибки. Аналогичные результаты были получены при анализе исследований типа «случай-контроль» (ОР 1,05; 95% ДИ 0,90-1,23). Также прием антигистаминных препаратов не был связан с повышением риска спонтанных абортов (ОР 1,00; 95% ДИ 0,83-1,20), недоношенности (ОР 0,96; 95% ДИ 0,76-1,20), мертворождения (ОР 1,23; 95% ДИ 0,48-3,18) или низкой массы тела при рождении (ОР 1,20; 95% ДИ 0,63-2,29).

Таким образом, результаты метаанализа, включившего большое количество исследований, подтверждают безопасность применения H1-антигистаминных препаратов во время беременности без повышения риска развития пороков развития или других неблагоприятных исходов.

Etwel F., Faught L.H., Rieder M.J., Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf. 2016 Nov 22.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Современные пути преодоления бронхиальной обструкции с позиции доказательной медицины и клинического опыта

По материалам X Национального Астма-Конгресса

Под таким названием прошел один из наиболее интересных симпозиумов в рамках X Национального Астма-Конгресса. Его модератором выступил академик НАМН Украины, профессор Юрий Иванович Фещенко, а докладчиками были ведущие пульмонологи нашей страны. С основными положениями прозвучавших в рамках данного симпозиума докладов предлагаем ознакомиться нашим читателям.

С докладом «ХОЗЛ: новые оттенки проблемы» выступил **заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Островский.**

В начале своего доклада профессор напомнил, что ХОЗЛ остается глобальной проблемой здравоохранения ввиду целого ряда причин: высокой распространенности этого заболевания, практически неизбежной инвалидизации пациентов, одной из лидирующих позиций в общей структуре смертности и колоссальных экономических затрат. Что же можно сделать, чтобы изменить ситуацию к лучшему?

Особенность ХОЗЛ в том, что по мере прогрессирования заболевания, то есть накопления необратимых изменений в дыхательных путях, эффективность его лечения снижается, а прогноз, соответственно, ухудшается. В свою очередь, адекватное базисное лечение способно замедлить этот процесс. Поэтому, как подчеркнул профессор Н.Н. Островский, ключевыми задачами на современном этапе являются как можно более ранее выявление и начало базисного лечения ХОЗЛ.

К сожалению, в Украине у большинства пациентов ХОЗЛ выявляют только на стадии GOLD3, то есть при тяжелом течении заболевания. Но это не означает, что данную болезнь невозможно диагностировать раньше. Например, в США, по данным D.W. Mapel и соавт. (2011), еще 10-20 лет назад при первичной диагностике примерно у половины больных ХОЗЛ имели место умеренные (GOLD2), а у четверти – легкие вентиляционные нарушения (GOLD1). Ранняя диагностика ХОЗЛ является посильной задачей и для нашей страны, но требует в первую очередь настороженности врачей первичного звена здравоохранения в отношении этой болезни.

Новые данные об особенностях течения ХОЗЛ еще больше повышают актуальность его раннего выявления и терапии. Еще недавно согласно теории C. Fletcher и R. Peto считалось, что снижение функции легких при ХОЗЛ на ранних стадиях болезни происходит медленно и ускоряется по мере ее прогрессирования. Однако результаты исследования C. Tantucci и соавт. (2012) показали, что наибольшая скорость снижения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) отмечается на стадии GOLD2. Кроме того, у пациентов с этой стадией ХОЗЛ уже наблюдается достаточно выраженная одышка при физической нагрузке и, соответственно, снижение физической активности. Таким образом, адекватная активная базисная терапия уже начиная со стадии GOLD2 является оправданной как с точки зрения улучшения самочувствия пациента, так и замедления прогрессирования заболевания.

Говоря о выборе препаратов для базисной терапии ХОЗЛ, профессор Н.Н. Островский подчеркнул сложность и многофакторность патогенеза этого заболевания, а, следовательно, и необходимость влиять на как можно большее количество его звеньев. Более чем 25-летний опыт клинического применения и научного изучения антихолинергических препаратов короткого и длительного действия подтверждает, что одним из основных вариантов базисной терапии почти на всех стадиях ХОЗЛ (GOLD2-4) заслуженно признан тиотропий (Спирива) – высоко бронхоселективный холинолитик длительного действия.

Особого внимания заслуживает тот факт, что Спирива не только является бронхолитиком, но и влияет на многие другие звенья патогенеза ХОЗЛ. Так, среди механизмов действия тиотропия при ХОЗЛ известны: стабилизация сурфактантной системы легких, нормализация параметров иммунологической реактивности, активизация барьерных факторов слизистой оболочки бронхиального дерева (лизоцим, секреторный иммуноглобулин А), стабилизация коллагена IV типа, инактивация фибробластов, дегенерация миофибробластов, восстановление реснитчатого аппарата эпителиоцитов, нормализация секреторной функции бокаловидных клеток и др.

Вероятно, именно благодаря многофакторному механизму действия Спирива способствует не только быстрому регрессу клинической симптоматики, улучшению функции внешнего дыхания и индукции фазы ремиссии, но и, согласно результатам исследования UPLIFT, позитивному влиянию на функцию внешнего дыхания и сокращению частоты обострений. В ряде исследований убедительно показано, что тиотропий уменьшает частоту обострений ХОЗЛ по сравнению с другими вариантами базисного лечения ХОЗЛ, в том числе такими бронхолитиками длительного действия, как сальметерол (POET), индакатерол (INVIGORATE) и гликопирроний (SPARK).

Одной из сложных для диагностики и лечения групп пациентов с бронхообструктивными заболеваниями являются лица с астма-ХОЗЛ перекрестным синдромом (АХПС). О современных возможностях лечения таких больных рассказала **заведующая отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина.**

Согласно результатам эпидемиологических исследований распространенность АХПС составляет примерно по 20% в когортах пациентов с БА и ХОЗЛ и достигает 50% в подгруппе больных с тяжелой БА.

Профессор отметила, что уже несколько лет АХПС включен в современные рекомендации по лечению БА и ХОЗЛ (GINA и GOLD), хотя контролируемых клинических исследований с участием этой группы больных проведено очень мало. Традиционно из исследований по БА исключались пациенты с ХОЗЛ и наоборот, поэтому даже для вторичных анализов данные отсутствуют. В связи с этим многие вопросы пока еще остаются без ответа.

Например, до сих пор нет четкого определения этому явлению. Данных в пользу того, чтобы считать АХПС отдельной нозологией, в настоящее время недостаточно. Поэтому сегодня АХПС принято рассматривать как сочетание двух отдельных заболеваний либо как отдельный фенотип БА или ХОЗЛ. Ситуация усугубляется также тем, что и БА, и ХОЗЛ сами по себе являются очень гетерогенными заболеваниями, поэтому очевидно, что и АХПС не может быть «монолитным». В настоящее время обсуждается необходимость и возможность выделения его отдельных субфенотипов (в зависимости от клинических характеристик) и эндотипов (в зависимости от лежащих в основе развития молекулярно-биологических механизмов). Остаются также открытыми вопросы коморбидности, применимости при АХПС диагностических и прогностических маркеров, которые используются при БА и ХОЗЛ (например, опросников), и, безусловно, оптимальных подходов к лечению. Таким образом, предстоит еще очень многое изучить по данной проблеме.

Профессор Л.А. Яшина представила результаты отечественного исследования, результаты которого помогут лучше понять природу АХПС и определить эффективные схемы его лечения. Это исследование было проведено на базе Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины под руководством академика Ю.И. Фещенко. Среди общей когорты пациентов с БА или ХОЗЛ, получавших лечение в клинике института, были отобраны 43 больных с АХПС.

Оказалось, что у большинства из них первичным диагнозом была БА, которая развивалась в более раннем возрасте, а затем к ней присоединялось ХОЗЛ. В то же время у части больных первым было диагностировано ХОЗЛ, а у небольшого количества пациентов – сразу оба заболевания, то есть АХПС.

Интересным наблюдением, созвучным результатам иностранных исследований, стало то, что ХОЗЛ в этой группе больных диагностируется в более раннем возрасте, чем в общей популяции ХОЗЛ. Так, у большинства украинских пациентов ХОЗЛ выявляли в возрасте 45-55 лет, а у некоторых даже в возрасте 30-40 лет. Это позволяет предполагать наличие причинно-следственных связей между БА и ХОЗЛ, а не рассматривать АХПС как случайное сочетание двух заболеваний у одного пациента. Данная гипотеза также подтверждается достаточно высокой долей в когорте АХПС никогда не куривших пациентов (более половины).

В рамках этого исследования пациенты с АХПС получали лечение, которое согласно современным рекомендациям показано при обоих заболеваниях (БА и ХОЗЛ). Так, в течение вводного 3-месячного периода они получали комбинацию ингаляционного кортикостероида (ИКС) и β_2-агониста длительного действия, а затем в течение еще 2 мес – дополнительно тиотропий (Спирива в доставочных устройствах Респимат или ХендиХейлер).

Было показано, что добавление тиотропия к комбинации ИКС и β_2-агониста длительного действия обеспечивает существенное уменьшение выраженности симптомов, статистически и клинически значимое улучшение целого ряда показателей функции внешнего дыхания (включая такой важный результат, как уменьшение сопротивления мелких бронхов), повышение контроля БА и качества жизни. В свою очередь, обнаруженная высокая корреляция между сопротивлением мелких бронхов и рядом других показателей функции легких демонстрирует потенциал применения современных доставочных устройств, таких как Респимат. Они обеспечивают равномерное поступление действующего вещества как к проксимальным, так и к дистальным бронхам.

Более подробно роль доставочных устройств в лечении БА и ХОЗЛ была освещена в докладе **профессора кафедры внутренней медицины №1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук Людмилы Ивановны Конопкиной.**

Докладчик обратила внимание слушателей на то, что основной движущей силой эволюции доставочных устройств было желание добиться максимальной легочной депозиции действующего вещества. Существует четкая зависимость между этим параметром и клинической эффективностью препарата, причем для бронхолитиков эта корреляция является линейной. Кроме того, уменьшение внелегочной депозиции ассоциируется со снижением риска побочных эффектов. Примерно 50 лет назад лучшие ингаляторы обеспечивали поступление в легкие только примерно 15% номинальной дозы, а сегодня доступны устройства с легочной депозицией более 50%.

Показатель легочной депозиции зависит от ряда факторов, но в первую очередь от свойств аэрозоля – размера частиц, скорости и продолжительности выделения аэрозольного облачка. Установлено, что оптимальный размер частиц аэрозоля составляет 1-5 мкм. Более крупные частицы депонируются в ротоглотке, а более мелкие – выдыхаются, не осаждаясь в дыхательных путях. Высокая скорость выделения аэрозольного облачка приводит к значительной депозиции на задней стенке глотки, а небольшая (менее 1 с) продолжительность – к тому, что пациент не успевает его адекватно вдохнуть.

Профессор Л.И. Конопкина отметила, что на сегодняшний день самым высоким показателем легочной депозиции среди современных доставочных устройств характеризуется Респимат. Это запатентованное ноу-хау компании «Берингер Ингельхайм» с уникальным механизмом действия. Он функционирует за счет механической энергии, генерируемой сжатой пружиной, не нуждается в источнике питания и не содержит пропеллента. Респимат продуцирует около 75% аэрозольных частиц с оптимальным аэродинамическим размером, медленно выделяет аэрозоль (около 0,8 м/с) и продолжительно генерирует аэрозольное облачко (около 1,5 с). Благодаря этому он обеспечивает легочную депозицию на уровне 51,6% (in vivo) и 67% (in vitro), что превышает соответствующий показатель других порошковых и дозированных аэрозольных ингаляторов.

И наконец, очень важно, что Респимат достаточно прост и удобен в применении. Перед ингаляцией требуется выполнить всего три элементарных действия – повернуть крышку, открыть ее и нажать кнопку. Примерно 98% пациентов оценивают это устройство как простое или очень простое в использовании, и подавляющее большинство из них обучаются правильному использованию Респимат в первые пару дней его применения.

Таким образом, доставочное устройство Респимат способно повысить эффективность и удобство лечения препаратом Спирива.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Антибиотикорезистентность – проблема, в решении которой может и должен помочь каждый врач

В последние десятилетия мы наблюдаем катастрофически быстрый рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам, за которым просто не успевают ученые и фармацевтические компании, занятые разработкой новых противомикробных средств. Действительно ли человечество находится на пороге новой серьезной войны с бактериями? Чья в этом вина и что медицинская общественность еще может предпринять для спасения ситуации? Постараемся разобраться в этой статье.

Антибиотикорезистентность как угроза безопасности человечества: аргументы и факты

Еще в 2000 г. в докладе экспертов ВОЗ появилась такая фраза: «Наши прадеды жили без антибиотиков, и может случиться так, что и наши правнуки будут жить без них». Звучит, как сценарий апокалиптического фильма, не правда ли? Но давайте оставим эмоции в стороне и рассмотрим факты.

Какие потери человечество несет в борьбе с устойчивыми возбудителями уже сегодня? Доказанный факт, что инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, характеризуются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации больного, увеличивают продолжительность пребывания его в стационаре, требуют применения комбинированной антибиотикотерапии с использованием резервных препаратов. Все это приводит к увеличению затрат на лечение, ухудшает прогноз для здоровья и жизни пациентов, а также создает благоприятные условия для возникновения эпидемий (Р.С. Козлов, 2008). По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, в США ежегодно не менее 2 млн человек инфицируются бактериями, устойчивыми к антибиотикам, из которых примерно 23 тыс. умирают вследствие этих инфекций. В Европе, по оценкам экспертов, ежегодное количество умерших от инфекций, вызванных резистентными патогенами, составляет приблизительно такое же количество, как в США, а общемировой показатель исчисляется сотнями тысяч. Инфекции, вызванные устойчивыми возбудителями, могут развиться у любого человека, включая здоровых взрослых в самом расцвете своих сил. И хоть и степень риска существенно варьирует, фактически никто на 100% не защищен от них. Кроме того, антибиотикорезистентные возбудители значительно увеличивают стоимость терапии. Например, по оценкам Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний, только в странах Европейского союза дополнительный ущерб от устойчивых к антибиотикам бактерий достигает 1,5 млрд евро в год.

Каковы прогнозы на будущее? Увы, неутешительные. В Обзоре по устойчивости к противомикробным препаратам, подготовленном британскими экспертами под руководством Jim O'Neill в 2014 году, говорится о том, что если антибиотики продолжат терять свою эффективность сегодняшними темпами, устойчивые инфекции обойдутся мировой экономике в 100 трлн долларов за 2016-2050 гг., что сегодня эквивалентно 10 тыс. долларов на одного живущего человека. При сохранении сегодняшних тенденций к 2050 году антибиотикорезистентность будет становиться причиной гибели 10 млн человек ежегодно (рис.).

И ведь дело не только в том, что инфекционные заболевания, некогда взятые под контроль, снова поднимут голову и станут уносить миллионы жизней. Под угрозу будут поставлены многие другие виды лечения, включая хирургические вмешательства, химиотерапию и лечение аутоиммунных заболеваний, ведь их безопасность напрямую зависит от эффективности противомикробной профилактики.

Что человечество может противопоставить бактериям в этой пока еще равной борьбе? Стремительный научный прогресс, который обеспечил появление целого ряда новых групп противомикробных средств в 50-60-е годы прошлого века и эффективную модификацию уже имеющихся молекул на протяжении 1970-80-х годов, позволил нам поверить, что мы всегда будем оставаться впереди патогенных микроорганизмов. Однако на рубеже веков стало понятно, что наши ресурсы не бесконечны. Поток новых антибиотиков просто иссяк, а имеющиеся сегодня препараты стремительно теряют эффективность. Несмотря на все усилия ученых, за последние 25 лет арсенал врачей не пополнил ни один принципиально новый класс антибиотиков. И даже внутри классов ситуация неутешительна. Если в 1983-1987 гг. FDA одобрило 16 молекул противомикробных средств, то в текущем десятилетии речь идет об одном препарате на несколько лет. Затраты на разработку нового антибиотика, по оценкам экспертов, уже превышают 1 млрд долларов. При том что устойчивость к ним развивается очень быстро, фармацевтические компании всерьез задумываются о целесообразности дальнейших поисков.

Кто виноват?

Для начала стоит признать, что в сложившейся сегодня ситуации, безусловно, не обошлось без самих микроорганизмов. Природа наделила их способностью не только вырабатывать устойчивость к антибиотикам (причем задолго до открытия пенициллина Флемингом), но и делиться этой способностью с другими бактериями (путем горизонтального переноса генов).

Однако к приближению катастрофы приложил свою руку и человек – чрезвычайно широкое применение антибиотиков стимулировало микроорганизмы вырабатывать к ним устойчивость значительно более быстрыми темпами. Означает ли это, что внедрение в клиническую практику антибиотиков было ошибкой? Безусловно, нет. А вот нерациональное и избыточное их использование сыграло немаловажную роль в формировании проблемы антибиотикорезистентности.

Одной из наиболее важных причин сложившейся ситуации является легкая доступность антибиотиков населению во многих странах мира и высокая частота самолечения, которое очень часто является неадекватным. Так, по данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний, 40% европейцев уверены в том, что антибиотики эффективны при простуде и гриппе.

Свой вклад в усугубление проблемы, к сожалению, вносят и врачи. Недостаточная осведомленность клиницистов относительно правил рациональной антибиотикотерапии, а иногда и неспособность устоять перед настойчивыми просьбами пациентов и их родителей приводят к неоправданным или неадекватным назначениям антибиотиков. Отсутствие просветительской работы с пациентами, в частности о необходимости завершения полного курса антибиотикотерапии, становятся причиной досрочного прерывания лечения. Все это способствует формированию и распространению устойчивых штаммов микроорганизмов.

Ситуацию также усугубляет недостаточный контроль за использованием противомикробных средств в ветеринарии и сельском хозяйстве. Применение антибиотиков в животноводстве в качестве добавки в корм для скота в малых дозах для стимулирования роста является общепринятой практикой во многих промышленно развитых странах и, как известно, приводит к повышению уровня резистентности микроорганизмов. Есть вероятность, что использование бактерицидных веществ в мыле и других косметических продуктах также способствует развитию устойчивости бактерий. И наконец, выброс антибиотиков в окружающую среду фармацевтическими предприятиями при ненадлежащей очистке сточных вод дополняет приведенный перечень.

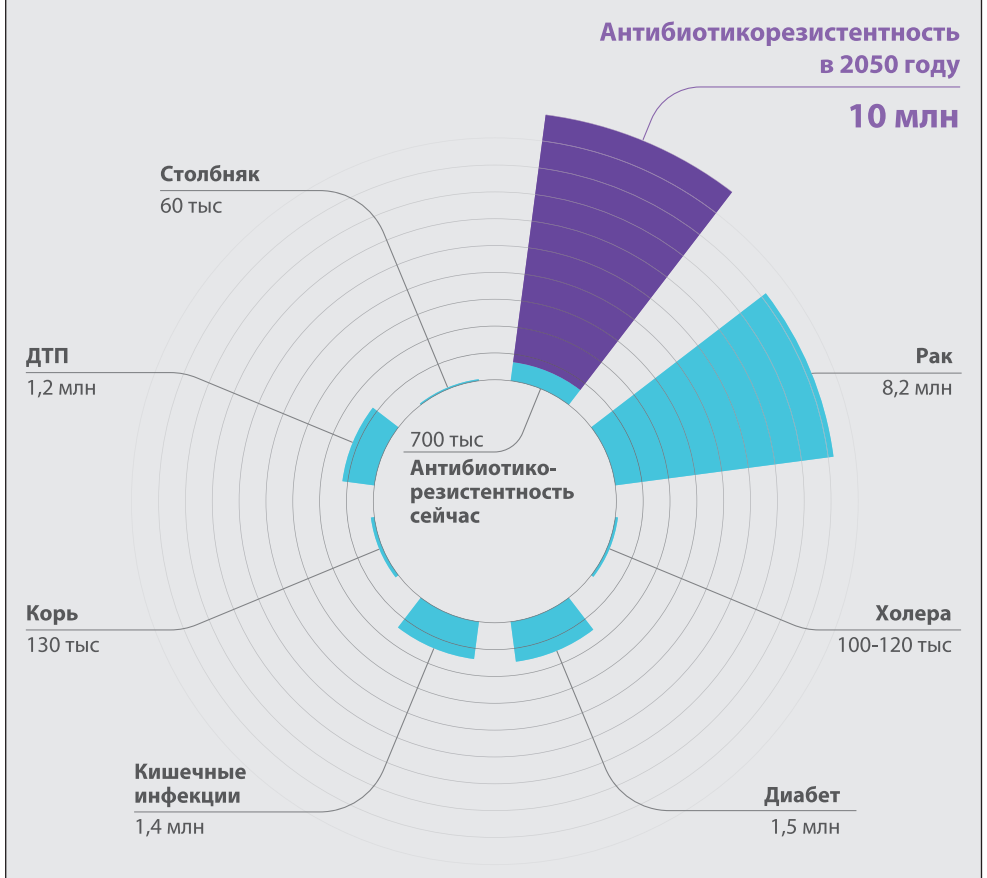
В развивающихся странах, и в частности в Украине, есть свои дополнительные факторы риска роста антибиотикорезистентности. К ним, например, относится широкое использование более дешевых и не всегда качественных генерических антибактериальных препаратов, что обусловливает быструю селекцию резистентных штаммов микроорганизмов.

Что сегодня может сделать каждый практикующий врач для решения проблемы антибиотикорезистентности?

Назначая антибактериальный препарат, любой врач должен помнить о том, что перед ним стоит две важных задачи – тактическая (выбор средства с максимальным терапевтическим и минимальным токсическим потенциалом) и стратегическая (уменьшение риска селекции и распространения в популяции резистентных штаммов бактерий).

Рабочая группа Международного общества антимикробной терапии

Смертность, обусловленная антибиотикорезистентностью, по сравнению с другими причинами



Источники:

Диабет	www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/	Корь	www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612617280
Рак	www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/	ДТП	www.who.int/mediacentre/factsheets/fs358/en/
Холера	www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/	Столбняк	www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612617280
Кишечные инфекции	www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612617280		

сформировала 10 рекомендаций для врачей общей практики, направленных на минимизацию риска селекции и распространения устойчивых микроорганизмов (2011):

1. Назначать антибиотик только при наличии соответствующих показаний и помнить, что при вирусных инфекциях они неэффективны.
2. Выбирать адекватный клинической ситуации противомикробный препарат.
3. Учитывать фармакокинетический/фармакодинамический профиль антибиотиков и назначать максимально короткий курс лечения среди возможных.
4. Способствовать повышению комплайенса пациентов, чтобы они полностью завершали курс лечения.
5. Комбинировать антибиотики только в случае необходимости.
6. Избегать использования противомикробных препаратов низкого/сомнительного качества.
7. Убеждать пациентов не применять антибиотики по своему усмотрению.
8. Соблюдать практические рекомендации по лечению тех или иных заболеваний, основанные на данных доказательной медицины.
9. Использовать возможности микробиологической лаборатории.
10. Принимать во внимание тенденции региональной антибиотикорезистентности при эмпирическом назначении антибактериальных препаратов.

Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей как одна из ключевых задач

Особого внимания заслуживает тот факт, что подавляющая доля антибиотиков в мире используется для лечения респираторных инфекций, причем зачастую такие назначения являются совершенно неоправданными. Врачам следует помнить четкие критерии необходимости назначения антибиотиков при остром среднем отите, синусите, фарингите, бронхите, которые в 85-90% случаев вызваны вирусами. Назначение антибактериальных средств с целью профилактики бактериальных осложнений при вирусных инфекциях не имеет научного обоснования и даже повышает риск неблагоприятных исходов, поэтому считается грубейшей ошибкой. Еще одна ситуация, в которой необоснованно применяются антибиотики, – здоровое бактерионосительство.

В случае эмпирического назначения антибиотиков при респираторных инфекциях, когда они действительно необходимы, следует ориентироваться на такие критерии:

– высокая природная чувствительность потенциальных возбудителей заболевания к данному антибиотику;
– низкая приобретенная устойчивость патогенов на общепопуляционном, региональном и локальном уровнях;
– доказанная клиническая эффективность;
– благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость;
– удобство применения;
– оптимальное соотношение стоимости и результативности.

Согласно результатам эпидемиологических исследований наиболее частыми бактериальными возбудителями внебольничных респираторных инфекций являются: S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, M. pneumoniae и C. pneumoniae. Исходя из этого спектра, для эмпирической терапии внегоспитальных инфекций дыхательных путей рекомендованы β-лактамы, макролиды и респираторные фторхинолоны. Являются ли они равнозначным выбором? Обычно нет.

Прежде всего, следует помнить о том, что респираторные фторхинолоны считаются альтернативными средствами, которые нецелесообразно назначать в качестве стартовой терапии неосложненных респираторных инфекций. Обусловлено это тем, что некоторые классы антибиотиков обладают большим потенциалом в селекции устойчивых штаммов, чем другие. Так, например, повышение частоты обнаружения метициллинрезистентного стафилококка (MRSA) отмечается при широком использовании гликопептидов, цефалоспоринов и фторхинолонов.

В связи с этим в подавляющем большинстве случаев внебольничных инфекций дыхательных путей лечение начинают с β-лактамов или макролидов. К преимуществам класса макролидов относят способность проникать внутрь клеток и обусловленную этим высокую активность в отношении атипичных возбудителей, а также наличие дополнительных неантимикробных свойств (противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов). Не следует забывать о том, что β-лактамы неактивны в отношении атипичных патогенов, тогда как вероятность их участия в развитии респираторных инфекций достаточно высока (в среднем 10-15%). Макролиды способны воздействовать как на внутриклеточных (атипичных) возбудителей, так и на типичную микрофлору.

В разрезе проблемы антибиотикорезистентности стоит отметить два ключевых механизма устойчивости возбудителей (преимущественно стрепто- и стафилококков) к действию макролидов – модификацию мишени (метилирование рибосом) и эффлюкс (активное выведение из клетки). Интересно, что при наличии устойчивости микроорганизмов к 14- и 15-членным макролидам за счет модификации мишени они могут сохранять чувствительность к 16-членным препаратам. Устойчивость по механизму эффлюкса также чаще развивается к 14- и 15-членным макролидам.

Среди 16-членных макролидов особого внимания заслуживает спирамицин. Благодаря особенностям химического строения препарат обеспечивает надежную связь с 50s субъединицей рибосомы (сразу с 3 доменами), а соответственно, и стойкий противомикробный эффект. Спектр антибактериальной активности спирамицина включает все значимые респираторные патогены, включая Streptococcus spp. (в том числе S. pneumoniae и S. pyogenes), Staphylococcus spp. (кроме MRSA), C. diphtheriae, H. influenzae, M. catarrhalis, B. pertussis, M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila и др. Несмотря на то что спирамицин является одним из наиболее старых представителей класса, устойчивость к нему не выше, а, по некоторым данным, даже ниже (как в исследованиях ПеГАС II и ПеГАС III), чем к более новым макролидам. Возможно, это обусловлено особенностями развития устойчивости патогенов к разным макролидам, о которых было сказано выше.

Фармакодинамические особенности спирамицина обеспечивают ему высокую клиническую эффективность. Так, при умеренной активности in vitro клиническая эффективность этого антибиотика значительно выше, что получило название парадокса спирамицина. Обусловлен он тем, что этот макролид создает высокие тканевые (паренхима легких, миндалины и др.) и внутриклеточные концентрации (особенно в нейтрофилах и макрофагах), имеет наименьшую связь с белками плазмы, обеспечивает постантибиотический эффект (9 ч), проявляет иммуномодулирующие свойства и снижает адгезивность стрепто- и стафилококков (C.R. Smith, 1988; E. Bergone-Berezin, 1996).

Стоит отметить и высокий профиль безопасности макролидов, особенно спирамицина. Он выводится двумя путями (печенью и почками), поэтому не требует коррекции дозы при наличии недостаточности этих органов; не оказывает кардиотоксического действия; не вызывает фототоксичности; характеризуется низким аллергенным потенциалом; обладает наиболее низким среди макролидов потенциалом межлекарственных взаимодействий.

На украинском фармацевтическом рынке спирамицин представлен единственным лекарственным средством – оригинальным препаратом Ровамицин®, производимым известной европейской компанией Санофи. Это автоматически снимает проблему использования некачественных генериков, которые не только снижают вероятность терапевтического успеха, но и, как было отмечено выше, способствуют селекции устойчивых штаммов возбудителей.

Какой бы антибиотик врач не выбрал для лечения бактериальной респираторной инфекции, всегда следует помнить о необходимости соблюдения рекомендаций по длительности терапии. Как слишком короткие, так и слишком продолжительные курсы ассоциируются с повышением риска селекции устойчивых штаммов. Обычно курс лечения препаратом Ровамицин® составляет 5-7 дней, но может продлеваться при инфекциях, вызванных атипичными микроорганизмами.

Объединение усилий на глобальном уровне

Хотя от адекватных назначений врачей и отказа пациентов от самолечения во многом зависит успех борьбы с проблемой антибиотикорезистентности, этих шагов, к сожалению, недостаточно. Очень многие решения должны быть приняты на национальном уровне, как например: запрет на безрецептурный отпуск антибиотиков, усиление законодательства в отношении предотвращения производства и продажи фальсифицированных противомикробных препаратов, снижение применения антибактериальных средств в продовольственном животноводстве и т.д.

На национальном уровне о проблеме антибиотикорезистентности в развитых странах заговорили в 90-х гг. прошлого столетия, а на международный уровень обсуждение данной проблемы вышло на рубеже веков. Так, в 2001 году ВОЗ опубликовала свою Глобальную стратегию по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Текущий же год запомнится тем, что вопрос борьбы с растущей угрозой антибиотикорезистентности был вынесен на повестку дня Генеральной Ассамблеи ООН – 21 сентября 2016 г. было проведено первое в ее истории заседание, полностью посвященное данной проблеме. Антибиотикорезистентность стала четвертой проблемой здравоохранения, вынесенной на обсуждение Генеральной Ассамблеи ООН, после ВИЧ-инфекции, лихорадки Эбола и неинфекционных заболеваний (таких как болезни сердца, сахарный диабет и другие).

Входящие в ООН государства в совместном заявлении обязались разработать национальные планы действий по противодействию устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. Это подразумевает усиление мониторинга лекарственноустойчивых инфекций и контроля применения антибиотиков в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве, а также рост международного сотрудничества и финансирования. Также члены организации взяли на себя обязательства ужесточить законодательное регулирование применения антибиотиков, заниматься поиском рационального их использования (например, путем улучшения диагностики инфекций с учетом их чувствительности к препаратам) и широко внедрять меры профилактики инфекционных заболеваний (в частности, вакцинацию, очистку воды, санитарию, должный уровень гигиены в больницах и на фермах).

Еще одним знаменательным событием текущего года стало подписание ведущими международными фармацевтическими, диагностическими и биотехнологическими компаниями совместной декларации о принятии всеобъемлющих мер против инфекций, устойчивых к лекарственной терапии. Декларация была оглашена на Всемирном экономическом форуме в г. Давосе (Швейцария) и подписана на сегодняшний день почти 100 фармацевтическими компаниями.

Представители индустрии призывают правительства всех стран мира выйти за рамки заявлений о намерениях и в сотрудничестве с компаниями принять конкретные меры для поддержки инвестиций в разработку антибиотиков, средств диагностики, вакцин и других продуктов, имеющих жизненно важное значение для предотвращения и лечения лекарственно устойчивых инфекций. Одновременно с этим в Декларации устанавливаются обязательства подписавших сторон по дальнейшим действиям в области проблем лекарственной устойчивости. Компании обязуются: уменьшить воздействие на окружающую среду от производства антибиотиков; содействовать надлежащему применению новых и существующих антибиотиков, в том числе за счет поддержки рекомендаций по применению антибиотиков; продолжать и расширять научно-исследовательские разработки по созданию новых антибиотиков; поддерживать инициативы, направленные на обеспечение доступа к антибиотикам во всех частях света при любых уровнях доходов.

***

В заключение хотим обратиться к читателям с просьбой не оставаться в стороне от решения такой серьезной и реально угрожающей человечеству проблемы, как антибиотикорезистентность. Делайте все возможное из того, что зависит лично от вас, и тогда шанс не проиграть инфекциям получит все человечество. Помогая пациентам сегодня, помните о будущем!

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Биластин в лечении аллергического ринита и крапивницы: обзор новейшего антигистаминного препарата

Распространенность и негативные эффекты аллергических заболеваний остаются в значительной степени недооцененными. Ключевым медиатором аллергического ответа является иммуноглобулин E (IgE), присутствующий на поверхности тучных клеток и базофилов. Взаимодействие аллергена с IgE и рецепторным комплексом приводит к активации этих клеток и высвобождению ряда субстанций, включая гистамин, который вызывает аллергические симптомы.

Учитывая центральную роль гистамина в развитии аллергического ответа при многих аллергических заболеваниях, в том числе при аллергическом рините (АР) и крапивнице, применяются антигистаминные препараты (АГП). Истории клинического применения этих лекарственных средств уже больше 70 лет; за этот период фармакологические характеристики препаратов подверглись значительному усовершенствованию.

Целью настоящей работы было суммировать фармакологические характеристики и клинические результаты биластина – нового АГП, отличающегося высокой селективностью к H_1-рецепторам гистамина.

Для проведения систематического обзора в базе данных PubMed был осуществлен поиск всех публикаций без ограничений по дате, содержащих ключевое слово bilastine в заголовке или абстракте. Для включения в обзор оценивали все доклинические и клинические исследования. Предпочтение отдавали рандомизированным контролированным испытаниям высокого методологического качества.

Аллергический ринит

АР – симптомное состояние носа, вызываемое воздействием аллергена и IgE-опосредуемым воспалением. По периодичности появления симптомов АР разделяют на интермиттирующий и персистирующий, по тяжести признаков – на легкий и умеренно-тяжелый. Ранее заболевание классифицировали как профессиональный, сезонный и круглогодичный АР, однако это распределение в настоящее время считается неточным, поскольку данные категории не являются взаимоисключающими. В 2001 г. руководство ARIA (Аллергический ринит и его влияние на астму) рекомендовало заменить термины «сезонный» и «круглогодичный» ринит на «интермиттирующий аллергический» и «персистирующий аллергический» ринит соответственно. При этом термины «интермиттирующий» и «персистирующий» не являются точными синонимами терминов «сезонный» и «круглогодичный».

Пациентов с АР часто наблюдают врачи первичного звена. Такие больные, как правило, отмечают, что АР оказывает выраженное негативное влияние на сон, социальные отношения, качество жизни, функционирование в школе или на работе. Проблемой также является то, что АР часто сопровождает другие аллергические заболевания, в частности астму. По данным эпидемиологических и клинических исследований, АР обнаруживается примерно у 75% больных астмой, приблизительно столько же пациентов с АР страдают астмой. Кроме того, доказаны коморбидные связи АР с синуситом, конъюнктивитом, средним отитом и назальным полипозом. Экономические потери, обусловленные АР, часто недооцениваются, хотя непрямые затраты на это заболевание очень велики.

АР является глобальной проблемой здравоохранения. В разных регионах его распространенность составляет 10-30%, в той или иной степени заболевание влияет на жизнь >500 млн человек во всем мире.

Крапивница

Еще одна распространенная патология – крапивница, симптомы которой включают появление волдырей, развитие ангионевротического отека (примерно у половины больных) или их сочетание. При длительности заболевания <6 мес оно считается острым, >6 мес или в случае рецидива – хроническим. Симптомы крапивницы могут нарастать в течение месяцев или лет. Наиболее частыми причинами острой крапивницы, которая в тот или иной период жизни наблюдается у 15-25% людей, являются вирусные инфекции (в частности, инфекции верхних дыхательных путей), пищевая аллергия и реакции на лекарственные препараты. Также крапивницу и ангионевротический отек могут вызывать физические воздействия, системная патология и длительные инфекции. У пациентов с хронической крапивницей заболевание часто является идиопатическим (55-80% случаев; описывается как хроническая спонтанная крапивница). Остальные случаи определяются как хроническая индуцибельная крапивница, которая вызывается различными стимулами (холодом, теплом, солнечным светом, давлением и др.).

Распространенность хронической спонтанной крапивницы составляет 0,5-1,0%. Пик заболеваемости приходится на возраст 20-40 лет, типичная продолжительность – 1-5 лет. Как и АР, хроническая крапивница значительно снижает качество жизни, в том числе такие его параметры, как сон, общий уровень активности, подвижность и социальное функционирование. Из-за выраженного эмоционального дистресса у пациентов с хронической спонтанной крапивницей часто возникают тревога и депрессия, а также соматоформные расстройства. В результате заболевание ассоциируется со значительными прямыми и непрямыми потерями. Многие пациенты с крапивницей получают неадекватное лечение, например повторные курсы пероральных кортикостероидов, связанные с выраженными побочными эффектами.

Роль гистамина и H_1-рецепторов при IgE-опосредуемых аллергических заболеваниях

Гистамин играет ключевую роль в патофизиологии аллергического воспаления. После воздействия аллергена у генетически предрасположенных лиц начинают продуцироваться специфические антитела класса IgE, взаимодействующие с рецепторами на поверхности базофилов и тучных клеток. В результате запускается каскад внутриклеточных реакций, завершающихся экзоцитозом и высвобождением гистамина и других воспалительных медиаторов, таких как фактор активации тромбоцитов и цитокины. Различные препараты (например, морфин) могут провоцировать выход гистамина из соответствующих гранул.

Последствия высвобождения гистамина включают рецепторопосредованное сокращение гладких мышц в гастроинтестинальном и респираторном тракте, стимуляцию сенсорных нервов, вазодилатацию, экстравазацию плазмы и миграцию клеток в очаги воспаления.

Помимо медиаторной активности при раннем аллергическом ответе гистамин стимулирует поздний аллергический ответ, вызывая продукцию молекул клеточной адгезии, антигенов II класса и цитокинов.

Существует четыре основных подтипа рецепторов гистамина: H_1, H_2, H_3 и H_4. Они передают внеклеточные сигналы с помощью G-протеина, который действует как посредник между рецепторами на поверхности клетки и внутриклеточными вторичными мессенджерами (рис. 1). H_1- и H_2-рецепторы широко представлены по всему организму; H_3-рецепторы располагаются преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), а H_4-рецепторы – в гемопоэтических тканях. Аллергический ответ опосредуется главным образом H_1-рецепторами.

H_1-рецепторы являются убиквитарными; в частности, они экспрессируются в мозговом слое надпочечников, ЦНС, эндотелиальных и эпителиальных клетках, сердце, иммунных клетках, сенсорных нервах и гладких мышцах. В ЦНС большинство постсинаптических эффектов гистамина опосредуются H_1-рецепторами. Это объясняет влияние АГП на цикл «сон-бодрствование», а также седативные эффекты, которые свойственны

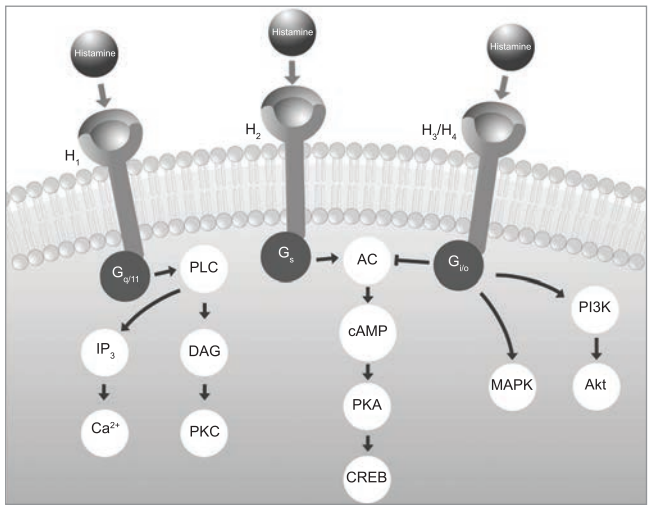


Рис. 1. Внутриклеточные сигнальные процессы, опосредуемые G-протеинами после взаимодействия с каждым подтипом рецепторов

Примечание: AC – аденилатциклаза; Akt – протеинкиназа; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; CREB – белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент; DAG – диацилглицерол; IP – инозитолтрифосфат; MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; PKA – протеинкиназа A; PKC – протеинкиназа C; PLC – фосфолипаза C

АГП I поколения, проникающим через гематоэнцефалический барьер. Посредством H_1-рецепторов гистамин также вызывает сокращение гладкомышечных клеток в гастроинтестинальном и респираторном тракте и стимуляцию сенсорных нервов. Это проявляется зудом, чиханием, повышенной проницаемостью сосудов и отеком.

АГП не обладают структурной схожестью с гистамином и не являются конкурентными антагонистами его связывания с соответствующими рецепторами. Вместо этого они взаимодействуют с другими (отличными от гистамина) сайтами H_1-рецепторов и, по сути, являются обратными агонистами.

Связываясь с H_1-рецепторами, АГП предотвращают действие гистамина на чувствительные нейроны и малые кровеносные сосуды и таким образом подавляют аллергическое воспаление (рис. 2). Эта понижающая регуляция также осуществляется опосредованно через транскрипционный фактор NF-kB и кальциевые ионные каналы.

История АГП

Гистамин был обнаружен в 1907 г. немецкими учеными Windaus и Vogt после декарбоксилирования аминокислоты гистидина. Двадцать лет спустя, в 1927 г., Emanuel установил, что гистамин в норме содержится в различных тканях, в частности в легких, а в 1937 г.

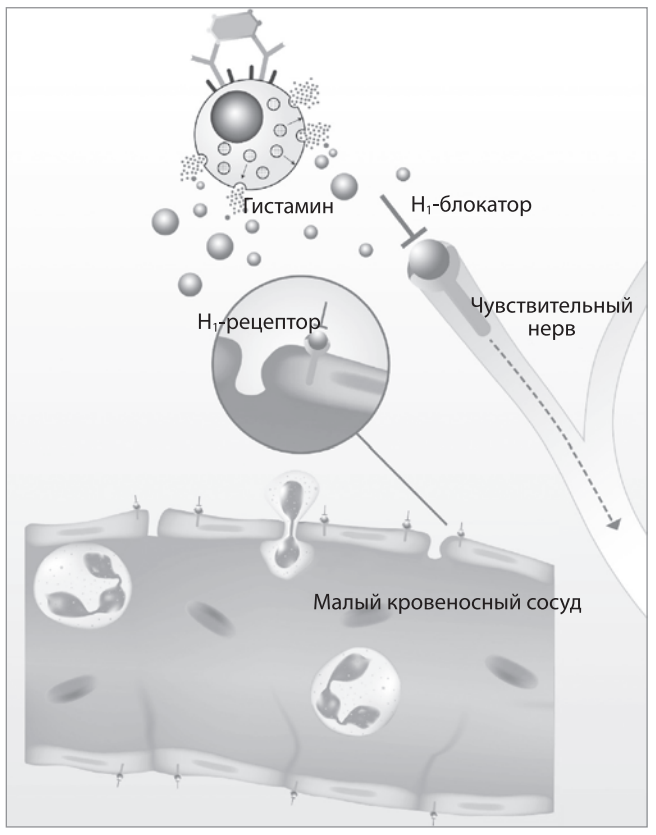


Рис. 2. Прямая понижающая регуляция аллергического воспаления под влиянием блокаторов H_1-рецепторов

Bovet и Staub впервые синтезировали агенты, блокирующие эффекты гистамина. В 1942 г. появился первый АГП, доступный для клинического применения, – фенбензамин. Через несколько лет арсенал АГП пополнили дифенгидрамин, бромфенирамин, хлорфенирамин, прометазин и гидроксизин.

В 1957 г. итальянский фармаколог швейцарского происхождения Даниеле Бове стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине за вклад в исследования АГП. Ключевые научные открытия были сделаны в начале 1960-х гг., когда удалось обнаружить существование нескольких подтипов гистаминовых рецепторов.

В 1980-х гг. были синтезированы АГП II поколения. Эти средства позволили значительно усовершенствовать антигистаминную терапию, поскольку обладали минимальной седативной активностью (или были лишены ее), характеризовались высокой селективностью в отношении H_1-рецепторов и не проявляли антихолинергической активности. Однако вследствие различий в специфичности к транспортным белкам гематоэнцефалического барьера, в частности Р-гликопротеину, некоторые АГП II поколения могут в большей степени проникать в ЦНС. Так, цетиризин, дезлоратадин и лоратадин, особенно в высоких дозах, являются потенциально более седативными по сравнению с фексофенадином и левоцетиризином.

Еще одним существенным недостатком ряда АГП II поколения является обнаруженная в 1990-х гг. выраженная кардиотоксичность. Было установлено, что астемизол и терфенадин блокируют поздний ток K^+ (IKr), необходимых для кардиальной реполяризации, и за счет этого могут пролонгировать интервал QT с развитием опасных для жизни аритмий, таких как torsades de pointes. В настоящее время астемизол и терфенадин отозваны с рынка в большинстве стран мира.

В целом эволюция АГП II поколения основывалась на экспериментах с АГП I поколения и их модификации. Так были синтезированы стереотаксический изомер цетиризина левоцетиризин и метаболит лоратадина дезлоратадин.

Принципиально новым АГП является биластин (рис. 3) – производное бензимидазолпиперидина с высокой селективностью в отношении H_1-рецепторов. В отличие от других АГП биластин является уникальным химическим соединением, структурно не связанным с более ранними АГП. Международный лонч биластина был осуществлен в 2011 г.

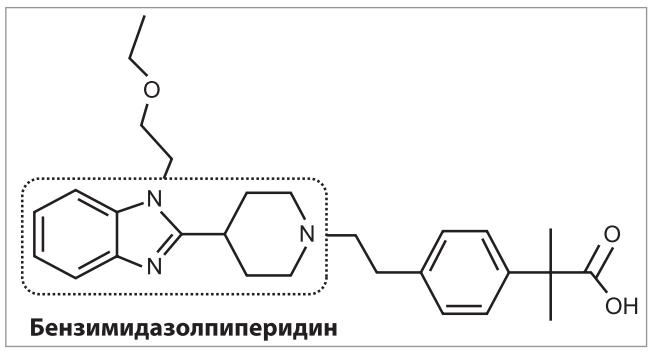


Рис. 3. Химическая структура биластина

Свойства «идеального» АГП

В руководстве ARIA указывается, что при назначении фармакотерапии врач должен учитывать следующие характеристики препарата: эффективность, безопасность, соотношение «стоимость/эффективность», предпочтения пациента, цели лечения, предполагаемый комплайенс, тяжесть и уровень контроля заболевания, а также наличие сопутствующей патологии. В документе также приводится перечень свойств, какими должен обладать «идеальный» АГП для перорального приема (табл. 1). Из этих свойств фундаментальными являются: мощное и селективное блокирование активности H_1-рецепторов; быстрое начало и достаточная продолжительность действия; эффективность при аллергическом риноконъюнктивите и в отношении всех симптомов АР, включая заложенность носа; отсутствие взаимодействий с цитохромом Р450 (CYP); отсутствие седативных, антихолинергических, когнитивных и психомоторных побочных эффектов; безопасность для сердца и отсутствие тахифилаксического потенциала.

Биластин, современный АГП II поколения, соответствует наибольшему количеству вышеуказанных характеристик «идеального» АГП согласно международному руководству ARIA (табл. 2).

Продолжение на стр. 20.

Таблица 1. **Требования к «идеальному» АГП для перорального приема**

Фармакологические свойства	Эффективность	Побочные эффекты
• Высокая и селективная активность в отношении H_1-рецепторов • Другая противоаллергическая активность • Отсутствие клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами и кишечными протеинами • Отсутствие взаимодействий с цитохромом Р450 • Отсутствие взаимодействий с другими заболеваниями (нет риска токсических реакций) • Быстрое начало действия • Длительное действие, позволяющее принимать препарат 1 раз в сутки • Отсутствие потенциала развития толерантности (тахифилаксии)	• Эффективность при интермиттирующем и персистирующем АР • Эффективность в отношении всех назальных симптомов, включая заложенность • Уменьшение выраженности глазных симптомов • Наличие исследований по оценке эффективности у детей младшего возраста и пожилых пациентов	• Отсутствие седации, когнитивных и психомоторных нарушений • Отсутствие антихолинергической активности • Отсутствие набора веса • Отсутствие кардиотоксического действия • Возможность применения при беременности и лактации • Наличие исследований по оценке безопасности у детей младшего возраста и пожилых пациентов • Наличие проспективных постмаркетинговых исследований по оценке безопасности

Таблица 2. **Различия в клинических профилях АГП II поколения**

Характеристика	Биластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Эбастин	Фексофенадин	Левоцетиризин	Лоратадин
Селективность в отношении H_1-рецепторов	+++	+	++	++	+	++	+
Аффинность к H_2/H_3-рецепторам	±	±	±	+	±	±	±
Метаболизм	Не метаболизируется	±	+++	+++	±	++	+++
t_{max}, ч	1,3	1,0	3,0	2,6-4,0 (метаболит каребастин)	1-3	0,9	1,0-1,5
$t_{1/2\beta}$, ч	14,5	10,0	27,0	15-19 (метаболит каребастин)	11-15	7,9	8,4
Показан при аллергическом риноконъюнктивите	✓	✓/х (некоторые лекарственные формы)	х	х	х	х	х
Показан при АР	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Показан при крапивнице	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Применение в педиатрии	х (проводятся исследования)	✓ (дети 6-12 лет)	✓ (дети ≥1 года)	✓ (дети ≥2 лет)	✓ (дети ≥3 лет)	✓ (дети ≥2 лет)	✓ (дети ≥2 лет)
Изменение дозы при почечной дисфункции	х	✓ (при умеренной и тяжелой дисфункции)	С осторожностью при тяжелой дисфункции	С осторожностью	х	✓ (при умеренной и тяжелой дисфункции)	х
Изменение дозы при печеночной дисфункции	х	✓ (при сопутствующей почечной дисфункции)	Не указано	х	х	✓ (при сопутствующей почечной дисфункции)	х
Изменение дозы у пациентов пожилого возраста	х	х (при нормальной почечной функции)	Не указано	х	х	✓ (при сопутствующей умеренной или тяжелой почечной дисфункции)	х
Взаимодействие с пищей	✓ (принимать натощак)	х	х	х	Не указано	х	х
Применение при беременности и лактации	С осторожностью	С осторожностью	х	х	х	С осторожностью	х
Клинически значимые лекарственные взаимодействия	х	х	х	С осторожностью	Да (антациды)	Маловероятны (нет доступных данных)	Возможны (с ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6)
Взаимодействие с алкоголем	х	С осторожностью	х	х	Не указано	С осторожностью	х
Возможность водить автомобиль и управлять механизмами во время лечения (т. е. отсутствие седативного потенциала)	✓	✓ (проверить реакцию на препарат перед вождением)	✓ (с осторожностью – возможна сонливость)	✓ (с осторожностью – возможна сонливость)	✓ (нарушение маловероятно)	✓ (проверить реакцию на препарат перед вождением)	✓ (с осторожностью – возможна сонливость)
Противопоказания	Нет	Тяжелая почечная недостаточность	Нет	Тяжелая печеночная недостаточность	Нет	Тяжелая почечная недостаточность	Нет
Количество свойств АГП, рекомендованных ARIA	10	6	6,5	6,5	9,5	6,5	6,5

Биластин в лечении аллергического ринита и крапивницы: обзор новейшего антигистаминного препарата

Продолжение. Начало на стр. 18.

Фармакология биластина

Доклинические исследования

При изучении любых новых агентов с потенциальным клиническим применением в обязательном порядке проводятся доклинические исследования in vitro и in vivo с целью максимально полного описания фармакологического профиля. При подтверждении эффективности и отсутствии значимых проблем с безопасностью инициируют клинические исследования I фазы с участием здоровых добровольцев, а затем испытания II и III фазы у пациентов с соответствующими заболеваниями.

В случае новых АГП специфической целью исследований in vitro является подтверждение достаточной селективности (высокой аффинности) к H_1-рецепторам при минимальном влиянии на рецепторы других медиаторов и аминов. Биластин, обладающий константой ингибирования (Ki) 44 нмоль, дозозависимо подавлял связывание 3H-пириламина с H_1-рецепторами мозжечка морских свинок с аффинностью, примерно в 3 раза превышающей таковую цетиризина (Ki 143 нмоль) и 4 раза – фексофенадина (Ki 246 нмоль). Аналогичные результаты были получены на линии клеток почки эмбриона человека – HEK-293 (рис. 4; Ki 64 нмоль). В других исследованиях in vitro было продемонстрировано, что биластин не проявляет значимой антагонистической активности в отношении широкого спектра других рецепторов: гистаминовых H_2, H_3, H_4, серотониновых 5-HT2A, брадикининовых B1, рецепторов лейкотриена D4, α_1- и β_2-адренорецепторов, мускариновых рецепторов M_1-M_5, а также вольтажзависимых кальциевых каналов N-типа.

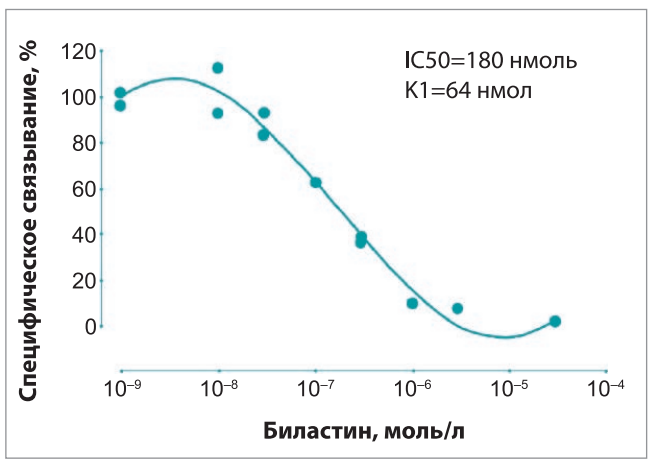


Рис. 4. Аффинность биластина к человеческим H_1-рецепторам, экспрессированным в HEK-293

В исследованиях in vivo на различных моделях биластин продемонстрировал антигистаминную активность и следующие эффекты: уменьшение гистамининдуцированной проницаемости капилляров у крыс, снижение капиллярной утечки в трахее морских свинок и дорсальной коже крыс, предотвращение гистамининдуцированного бронхоспазма, а также снижение летальности, спровоцированной гистамином или соединением 48/80, у морских свинок. В этих моделях эффекты биластина были сопоставимы с таковыми цетиризина и значительно превышали по выраженности влияние фексофенадина.

В экспериментах на крысах были также продемонстрированы другие противоаллергические свойства биластина. В частности, он уменьшал проницаемость сосудов, IgG- и IgE-зависимую кожную анафилаксию, пассивную реакцию Артюса и др. По силе этих эффектов биластин соответствовал цетиризину и превосходил фексофенадин.

Фармакокинетический профиль

После перорального приема биластин быстро всасывается. В экспериментальных исследованиях антигистаминное действие начиналось через 30 мин после использования, максимальный клинический эффект сохранялся от 30 мин до 8 ч, общая продолжительность действия составляла ≥16 ч (рис. 5).

У здоровых добровольцев, получавших однократную пероральную дозу биластина 20 мг, средняя пиковая концентрация в плазме (C_{max}) равнялась 220 мкг/л и достигалась через 1,3 ч после приема (t_{max}). Объемное распределение (Vd) составило 1,29 л/кг, период полувыведения ($t_{1/2\beta}$) – 14,5 ч, общий плазменный клиренс – 18,1 л/ч, связь с белками плазмы – 84-90%.

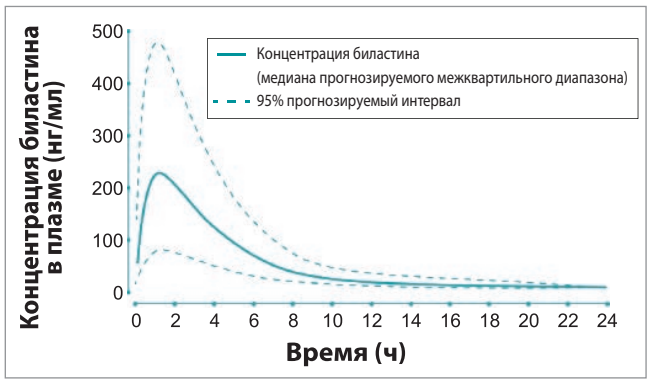


Рис. 5. Прогнозируемый профиль плазменной концентрации во времени после перорального приема однократной дозы биластина 20 мг у здоровых добровольцев

Биодоступность биластина при пероральном приеме составляет примерно 60%. У здоровых добровольцев, которым препарат в дозе 20 мг назначался вместе с пищей, биодоступность снижалась на 30% (пища с высоким содержанием жиров) или 25% (пища с низким содержанием жиров) по сравнению с использованием натощак. Одновременное употребление грейпфрутового сока также снижало биодоступность биластина на 30%. Следовательно, препарат рекомендуется принимать натощак.

Как уже указывалось, одна из ключевых характеристик перорального АГП, по мнению ARIA, – отсутствие взаимодействия с CYP. Некоторые АГП для перорального приема, в частности лоратадин и рупатадин, подвергаются экстенсивной трансформации до активных метаболитов под действием изоферментов CYP в печени, что создает значительный потенциал лекарственных взаимодействий. В то же время биластин не является ни индуктором, ни ингибитором CYP и не подвергается значимому метаболизму у человека. Примерно 95% пероральной дозы биластина выводится в неизменном виде с мочой (28%) и стулом (67%). Такой профиль элиминации существенно снижает вероятность лекарственных взаимодействий.

При пероральном назначении биластина можно не учитывать скорость клубочковой фильтрации. У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью необходимость в коррекции дозы отсутствует. Тем не менее пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, получающим ингибиторы P-гликопротеина (циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, кетоконазол, ритонавир), назначать биластин не следует, поскольку эти препараты могут повышать уровни биластина в плазме и таким образом увеличивать риск побочных реакций.

Поскольку биластин практически не метаболизируется (а выводится в неизмененном виде), печеночная недостаточность не повышает экспозицию препарата сверх безопасной границы. Следовательно, у пациентов с печеночной дисфункцией коррекция дозы не требуется.

Биластин является субстратом для ряда транспортных белков (P-гликопротеина и переносчика органических анионов). Они оказывают значительное влияние на фармакокинетический профиль различных препаратов, поскольку P-гликопротеин является эффлюксной помпой, а переносчик органических анионов облегчает захват препарата. Биластин обладает высокой аффинностью к эффлюксной помпе P-гликопротеина; этот эффект препятствует проникновению препарата через гематоэнцефалический барьер и ограничивает седативный потенциал.

Различия между профилями связывания с транспортными белками АГП II поколения могут объяснять существенные различия в клинической активности и переносимости (табл. 2).

Эффективность биластина

Программа клинических испытаний биластина была спланирована до публикации руководства ARIA 2001 г., поэтому критерии включения пациентов основывались на применявшемся ранее разделении АР на сезонный и круглогодичный.

Сезонный АР (САР). В двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролированных исследованиях, включивших 1402 пациента с САР, эффективность биластина сравнивали с таковой цетиризина и дезлоратадина.

В первом исследовании на протяжении 2-недельного периода лечения биластин и цетиризин продемонстрировали одинаковую эффективность: оба препарата значительно снижали суммарную оценку симптомов (TSS = назальные симптомы [NSS] + неназальные симптомы [NNSS]) по сравнению с плацебо. Оценка NSS (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд) снизилась значительно больше ($p<0,001$) в группе биластина (-42,4%) и цетиризина (-48,2%) по сравнению с группой плацебо (-26,9%). Аналогичная картина наблюдалась и для NNSS (слезотечение, покраснение и зуд в глазах): соответствующее снижение составило -49,8; -51,0 и -27,6% (рис. 6).

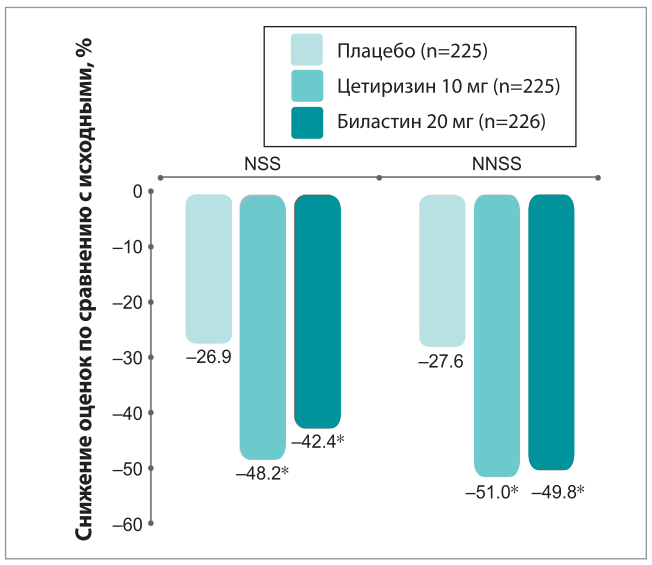


Рис. 6. Процентное снижение оценок NSS и NNSS по сравнению с исходными в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролированном исследовании биластина по сравнению с цетиризином у пациентов с САР

*Примечание: * p<0,001 по сравнению с плацебо*

Во втором исследовании были получены схожие результаты для биластина и дезлоратадина по сравнению с плацебо за 2-недельный период лечения. Первичная конечная точка – площадь под кривой TSS (AUC_{TSS}) – была значительно ниже ($p<0,001$) в группах биластина (98,4) и дезлоратадина (100,5) по сравнению с группой плацебо (118,4).

В исследовании с использованием Венской провокационной камеры 75 пациентам с бессимптомным САР непосредственно перед пробой с аллергеном назначали АГП или плацебо. Три АГП (биластин, цетиризин и фексофенадин) были значительно эффективнее плацебо ($p<0,001$) по снижению общей оценки NSS во всех временных точках, включая ранний (1-4 ч) и поздний (22-26 ч) периоды после приема. Однако в позднем периоде биластин ($p=0,0012$) и цетиризин ($p<0,001$) были значительно эффективнее фексофенадина (рис. 7).

В отличие от других АГП биластин показан для лечения аллергического риноконъюнктивита (табл. 2).

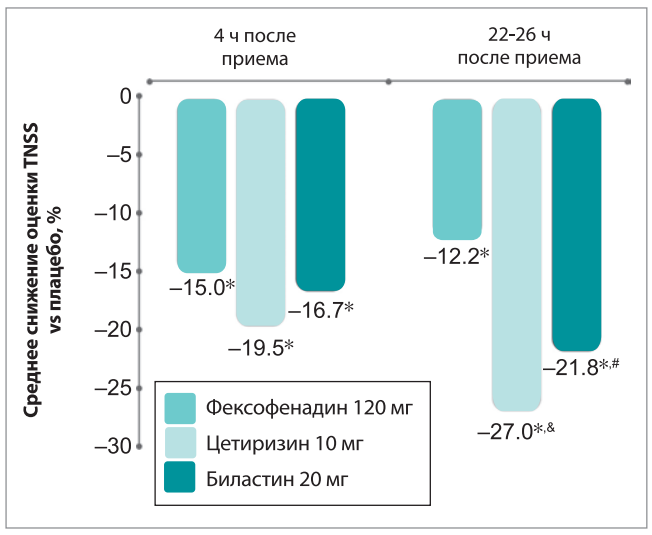


Рис. 7. Влияние трех АГП на оценку TNSS в исследовании с Венской провокационной камерой у 75 пациентов с бессимптомным САР

*Примечание: * p<0,001 по сравнению с плацебо; # p=0,0012 для биластина по сравнению с фексофенадином; & p<0,001 для цетиризина по сравнению с фексофенадином*

Анализ клинических исследований показал, что этот препарат значительно превосходит плацебо по уменьшению глазных симптомов (p<0,001), включая зуд, слезотечение и покраснение.

Круглогодичный АР. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролированном исследовании, проведенном в Европе, Аргентине и Южной Африке, сравнивали эффективность биластина с таковой цетиризина и плацебо на протяжении 4 нед у 651 пациента с круглогодичным АР; в последующей открытой фазе 513 пациентов получали биластин 20 мг 1 р/сут в течение 12 мес (это самый продолжительный период наблюдения в исследованиях АГП). После 4 нед лечения статистически значимые различия по динамике AUC_{TSS} между группами отсутствовали. В то же время полученные результаты зависели от региона: в Европе и Аргентине АГП были достоверно эффективнее плацебо (p=0,039), тогда как в Южной Африке разница была статистически незначимой вследствие относительно высокой частоты ответа на плацебо. Во время открытой фазы биластин достоверно снижал TSS, NSS и NNSS по оценке врачей и пациентов. Эта продленная фаза исследования также подтвердила высокую безопасность и хорошую переносимость биластина при длительном применении.

Крапивница. В 4-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролированном исследовании сравнивали эффективность биластина и левоцетиризина у 525 пациентов с хронической идиопатической крапивницей. Биластин и левоцетиризин были одинаково эффективны и значительно превосходили плацебо (p<0,001) в отношении снижения средней оценки TSS (тяжесть зуда, количество и максимальный размер волдырей) на протяжении 2 и 4 нед (рис. 8). Кроме того, по сравнению с плацебо биластин и левоцетиризин достоверно улучшали качество жизни, оцениваемое по дерматологическому индексу DLQI.

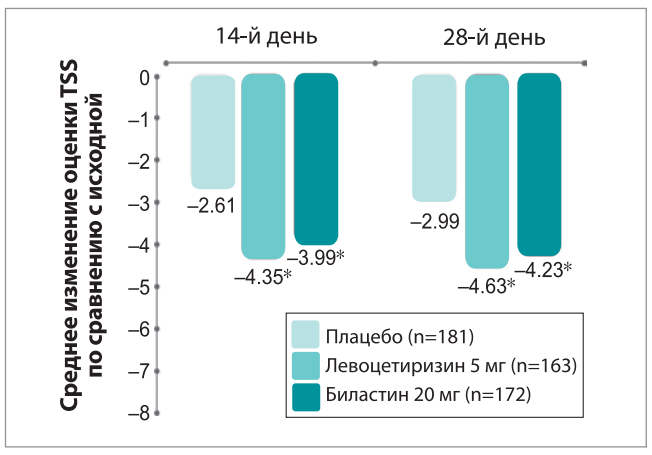


Рис. 8. Среднее снижение оценки TSS на протяжении 4 нед приема биластина или левоцетиризина у пациентов с хронической спонтанной крапивницей

*Примечание: * p<0,001 по сравнению с плацебо*

Биластин более эффективен, чем цетиризин, в ограничении раннего аллергического ответа. Так, в исследовании здоровым добровольцам перед провокационной пробой назначали однократную пероральною дозу биластина 20 мг, цетиризина 10 мг или плацебо. Через 1,5 ч волдыри и покраснение в группе биластина уменьшались значительно больше, чем в группах цетиризина и плацебо (p<0,02).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролированном исследовании биластин назначали в широком спектре дозировок (от стандартной дозы 20 мг 1 р/сут до 80 мг 1 р/сут) у пациентов с крапивницей, индуцируемой холодом. После 7 дней лечения частота ответа (количество пациентов без симптомов) составила 60%. Частота побочных реакций при назначении всех доз биластина (20, 40 и 80 мг) была сопоставима с таковой при использовании плацебо, что свидетельствует о хорошей переносимости биластина даже в дозе, в 4 раза превышающей стандартную.

Применение биластина в супратерапевтических дозах при холодовой крапивнице согласуется с международными руководствами. В частности, в объединенных рекомендациях Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI), Европейской глобальной сети по аллергии и астме (GA^2LEN), Европейского дерматологического форума (EDF) и Всемирной организации аллергии (WAO) четко указывается, что современные АГП II поколения должны использоваться в первой линии терапии крапивницы, а в качестве второй линии следует применять дозы, до 4 раз превышающие стандартные. Цель этой рекомендации – достичь полного контроля симптомов, поскольку более чем треть пациентов с хронической крапивницей являются рефрактерными к стандартным дозам АГП.

Сравнение клинических данных АГП II поколения при хронической крапивнице свидетельствует о том, что биластин в этой дозировке (80 мг/сут) является значительно более эффективным, чем дезлоратадин и левоцетиризин в супратерапевтических дозах (рис. 9). В то же время применение таких высоких доз может ассоциироваться с повышенным риском побочных эффектов. Например, седативный потенциал цетиризина, дезлоратадина и лоратадина значительно выше такового биластина, фексофенадина и левоцетиризина. Кроме того, при лечении высокими дозами АГП существует потенциал пролонгации интервала QT, особенно в свете имеющихся данных по астемизолу и терфенадину. Тем не менее следует отметить, что биластин как в терапевтических, так и в супратерапевтических дозах у здоровых добровольцев не оказывал сколько-нибудь значимого влияния на реполяризацию желудочков. Кроме того, биластин в дозах от 20 до 100 мг не осуществляет клинически значимого воздействия на интервал QTc. Биластин в дозе 20 мг также назначался совместно с кетоконазолом, не влияя на интервал QTc.

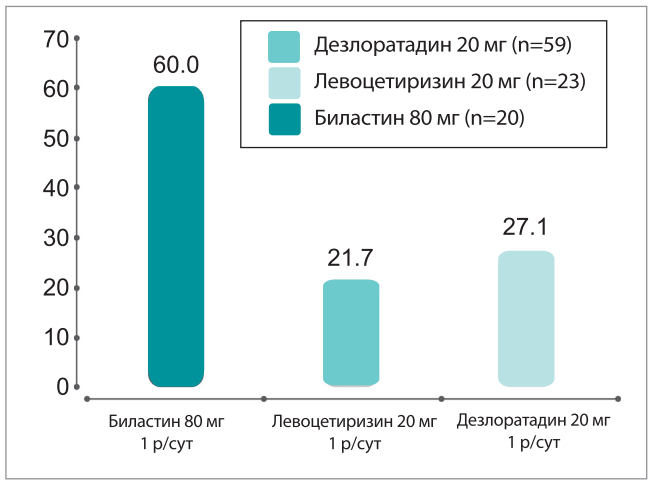


Рис. 9. Эффективность повышенных доз АГП II поколения при хронической крапивнице

Безопасность биластина

База данных безопасности биластина включает >5 тыс. пациентов, принявших участие в хорошо спланированных клинических исследованиях. Больные получали препарат в дозе 20 мг 1 р/сут в течение 2-4 нед. Частота побочных эффектов, потенциально связанных с лечением, в группах биластина не отличалась от таковой в группах плацебо (12,7 vs 12,8% соответственно) и других АГП II поколения – цетиризина (14,3%), дезлоратадина (11,6%) и левоцетиризина (15,8%).

Частота побочных эффектов со стороны ЦНС для биластина также не отличается от таковой плацебо. В то же время цетиризин ассоциируется со значительно большим количеством эпизодов сонливости (7,6%; p<0,001) по сравнению с биластином.

В крупном рандомизированном двойном слепом исследовании, включившем 683 пациента с САР, биластин по сравнению с цетиризином ассоциировался с достоверно более низкой частотой всех побочных реакций, связанных с лечением (14,5 vs 24,6%; p≤0,01), патологической усталости (0,4 vs 4,8%; p≤0,01) и сонливости (1,8 vs 7,5%). Это означает, что в повседневной клинической практике профиль безопасности и терапевтический индекс биластина лучше таковых цетиризина.

Биластин в высоких дозах (40 и 80 мг), назначаемых согласно рекомендациям EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, продемонстрировал высокую эффективность в лечении крапивницы. В исследовании с участием пациентов с холодовой крапивницей биластин хорошо переносился и не вызывал седации в дозах до 80 мг/сут.

Эффекты биластина в дозе 80 мг также оценивались у здоровых добровольцев. Результаты показали отсутствие влияния препарата на все субъективные тесты.

Отсутствие седации. В ряде исследований, в которых в качестве контрольной группы применялся гидроксизин, биластин в стандартной дозе (20 мг 1 р/сут) и в более высоких дозах (40 мг 1 р/сут, 80 мг однократно) не влиял на различные психомоторные параметры и способность водить автомобиль. При назначении биластина совместно с лоразепамом степень психомоторных нарушений была такой же, что и при монотерапии лоразепамом.

Биластин в стандартных дозах не усиливает эффекты алкоголя. Так, в плацебо-контролированном исследовании объективное тестирование показало, что психомоторные нарушения при приеме биластина 20 мг + алкоголь не отличались от таковых при приеме только алкоголя, тогда как гидроксизин и цетиризин в стандартных дозах значительно усиливали негативные эффекты алкоголя на психомоторную функцию.

В исследовании, в котором с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) оценивали оккупацию H_1-рецепторов в головном мозге у 12 здоровых добровольцев, было установлено, что при назначении биластина этот показатель был близок к нулю (-3,92%) и, следовательно, не отличался от такового при приеме плацебо. В то же время АГП I поколения гидроксизин ассоциировался со значительно более высокой оккупацией H_1-рецепторов (+54%). Результаты этого исследования подтверждают, что биластин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и не взаимодействует с H_1-рецепторами ЦНС. В целом накопленные на сегодня данные позволяют утверждать, что биластин обладает самой низкой способностью занимать H_1-рецепторы в головном мозге по сравнению со всеми доступными АГП (табл. 3).

Таблица 3. **Процент оккупации H_1-рецепторов в головном мозге по данным ПЭТ после перорального приема АГП**

	Доза, мг	Средняя оккупация H_1-рецепторов, %
Биластин	20	-3,92
Фексофенадин	120	-0,1
Эбастин	10	9,9-14,4
Терфенадин	60	12,1-17,2
Азеластин	1	20,3
Цетиризин	20	26,0
d-Хлорфенирамин	1	40,4
Гидроксизин	25	53,95
d-Хлорфенирамин	2	60,4-76,8
d-Хлорфенирамин	5	85,5

Отсутствие пролонгации QTc. Кардиальная безопасность биластина была подтверждена в различных исследованиях, в том числе при одновременном назначении с ингибиторами CYP и P-гликопротеина (кетоконазол, эритромицин, дилтиазем), причем эти исследования проводились в соответствии с руководством Международной конференции по гармонизации (ICH). На сегодня биластин является единственным АГП, эффекты которого на интервал QT исследованы согласно строгим критериям ICH E14. Результаты этих испытаний показали, что биластин не влияет на интервал QTc и обладает хорошим профилем кардиальной безопасности. Повышение дозы биластина вплоть до 220 мг и совместное назначение средства с ингибиторами CYP/P-гликопротеина не изменяют его профиль безопасности. В клинических исследованиях биластин также не ассоциировался со сколько-нибудь значимой пролонгацией интервала QTc.

Применение в педиатрии

При регистрации взрослой лекарственной формы биластина клинические исследования планировались в соответствии с рекомендациями Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), устанавливающими возрастную границу 12 лет. В настоящее время эффективность и безопасность биластина изучаются у детей младше этого возраста; публикация результатов этих исследований ожидается в ближайшем будущем.

Выводы

На сегодняшний день ведение аллергических состояний во многом остается неоптимальным, при этом многие пациенты испытывают седацию при использовании «старых» АГП. Значительным достижением в лечении стало появление АГП II поколения, обладающих минимальным седативным потенциалом или лишенных его.

Доказанные эффективность и безопасность, низкий потенциал к развитию побочных эффектов со стороны ЦНС при совместном назначении с алкоголем, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий и потребности в коррекции дозы позволяют рассматривать биластин как препарат выбора в лечении крапивницы и АР, включая аллергический риноконъюнктивит (интермиттирующий и персистирующий).

Список литературы находится в редакции.

Wang X.Y. et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016; 12: 585-597.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

Бронхообструктивні захворювання: особливості терапії у пацієнтів із супутньою патологією

За матеріалами X Національного астма-конгресу

З одного боку, у арсеналі лікаря є достатньо ефективних симптоматичних та патогенетичних препаратів для лікування бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а з іншого – контроль БА та результати лікування ХОЗЛ все ще залишаються незадовільними. Ситуація ще більше ускладнюється за наявності у пацієнта супутньої патології, адже лікарі побоюються проводити адекватну терапію БА та ХОЗЛ у зв'язку з підвищенням ризику небажаних явищ та взаємодії ліків.
Як покращити контроль БА та прогноз при ХОЗЛ, особливо у такої непростої категорії хворих? Відповідь на це запитання змогли отримати учасники X Національного астма-конгресу.

Основні принципи лікування бронхообструктивної патології висвітлив у своїй доповіді **завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Микола Миколайович Островський.**

Він нагадав, що в основі розвитку хронічних бронхообструктивних захворювань (БА і ХОЗЛ) лежать два ключових патофізіологічних явища – хронічне запалення і бронхоконстрикція, на ліквідування яких і направлене лікування цих захворювань.

Так, основою терапії БА є інгаляційні кортикостероїди, що пригнічують хронічне алергічне запалення й тим самим усувають симптоми і покращують показники функції легень. Більше того, за даними Suissa і співавт. (2000), ІКС суттєво знижують ризик летальних наслідків від астми. В керівництві GINA зазначається, що пацієнти із загостреннями БА, що не приймають ІКС базисно, мають більш виразне падіння функції легень, ніж ті, що отримують ІКС. Повна відміна ІКС у дорослих пацієнтів не рекомендована через ризик розвитку загострень (рівень доказовості А).

На більшості кроків алгоритму лікування астми, запропонованому експертами GINA, ІКС використовують у комбінації з іншими препаратами, у першу чергу з β_2-агоністами тривалої дії. За необхідності поєднаної терапії найкраще використовувати фіксовані комбінації, серед яких, на думку доповідача, особливої уваги заслуговує Симбікорт. Цей препарат має досить суттєві переваги порівняно з іншими подібними лікарськими засобами.

Так, будесонід, що входить до складу Симбікорту, характеризується значно вищою розчинністю у воді, ніж інші ІКС (беклометазон, флутиказон). Завдяки цьому будесонід набагато швидше проникає через бронхіальний слиз до клітин-мішеней, забезпечуючи швидкий ефект.

Другий компонент Симбікорту – формотерол – також діє швидко, ефект розвивається вже за кількох хвилин після інгаляції. Отже, формотерол водночас є бронхолітиком швидкої (як сальбутамол) та тривалої (як сальметерол) дії. Завдяки цим властивостям Симбікорт може використовуватись і як базисна терапія, і як терапія на вимогу з метою усунення симптомів.

Такий режим використання Симбікорту має назву SMART і забезпечує не тільки зручність для пацієнта, якому не потрібні два окремі інгалятори, але й додаткову профілактику загострень за рахунок збільшення дози ІКС. Так, при появі перших симптомів загострення пацієнт використовує додаткові дози Симбікорту, зазвичай одну інгаляцію (можливо до 8 інгаляцій на добу без необхідності звернення до лікаря). При цьому пацієнт отримує водночас не тільки бронхолітик, а й ІКС. Це дозволяє більш потужно впливати на запалення з самого початку посилення симптомів, зменшити чи взагалі попередити прогресування симптомів та уникнути загострення.

Згідно з результатами клінічних досліджень режим SMART порівняно з найкращими стандартними призначеннями характеризується:

- більш демонстративним регресом клінічних симптомів;
- зниженням частоти тяжких загострень;
- поліпшенням контролю астми;
- зменшенням загального «навантаження» ІКС.

В патогенезі ХОЗЛ хронічне запалення також відіграє ключову роль, особливо посилюється під час загострень й наростає по мірі прогресування хвороби. Згідно з сучасними рекомендаціями GOLD основу терапії ХОЗЛ складають бронхолітики тривалої дії, до яких у пацієнтів груп С і D (з високим ризиком загострень) додають ІКС.

Зазвичай запальний процес при ХОЗЛ є переважно нейтрофільним, але може мати і виражений еозинофільний компонент. Еозинофіли в мокроті у хворих на ХОЗЛ виявляють приблизно в третині випадків, а не лише у пацієнтів з перехресним синдромом БА-ХОЗЛ, отже, вони не обов'язково є атрибутом атопії. У хворих з ХОЗЛ із високим вмістом еозинофілів в мокроті (більше 3%) ІКС особливо ефективні, тоді як на нейтрофільне запалення вони впливають менше. Але цікаво, що бронхолітик формотерол здатний ефективно впливати і на нейтрофіли, зменшуючи їх кількість в дихальних шляхах (K. Maneechotesuwan et al., 2005), посилюючи тим самим протизапальний ефект ІКС.

Додаткові переваги комбінація будесоніду та формотеролу має у курців із ХОЗЛ. У цієї категорії пацієнтів рецептори глюкокортикостероїдів піддаються фосфорилюванню, тому відповідь на ІКС істотно зменшується. Формотерол запобігає фосфорилюванню рецепторів, дозволяючи досягти кращого лікувального ефекту при застосуванні нижчих доз ІКС (N. Mercado et al., 2011).

Й нарешті, Симбікорт має ще одну важливу перевагу – унікальний доставковий пристрій Турбухалер, розроблений для забезпечення високого ступеня легеневої депозиції. Конструкція інгалятора забезпечує ефективну доставку препарату навіть при мінімальній швидкості вдиху (від 30 л/хв), а часточки аерозолю мають оптимальний аеродинамічний розмір (2-4 мкм) для досягнення найдрібніших бронхів.

На завершення своєї доповіді професор М.М. Островський згадав соціальну програму компанії «Терапія+», що підвищує економічну доступність Симбікорту й дає можливість більшій кількості пацієнтів отримати сучасну ефективну терапію БА та ХОЗЛ.

Особливостям лікування хворих з бронхообструктивними захворюваннями у поєднанні з ожирінням і цукровим діабетом (ЦД) була присвячена доповідь **професора кафедри внутрішньої медицини № 1 ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктора медичних наук Людмили Іванівни Конопкіної.**

Вона розповіла, що в керівництві GINA-2016 наведено перелік супутніх захворювань, які здатні настілки сильно впливати на перебіг БА, що її базисне лікування стає неефективним: риніти/риносинусити, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), синдром нічного апное, ЦД та ожиріння. Ці захворювання/стани значно посилюють симптоми БА та негативно впливають на якість життя, тому потребують максимально раннього виявлення та лікування.

Така патологія, як ЦД, може не тільки погіршувати перебіг, але й підвищувати ризик розвитку бронхолегенової патології, що з'ясували американські дослідники (S.F. Ehrlich et al., 2010). В своє масштабне ретроспективне дослідження вони включили майже 2 млн осіб із захворюванням нижніх дихальних шляхів із середнім періодом спостереження 10 років. Було встановлено, що наявність ЦД підвищує ризик розвитку пневмонії в 2,5 рази, БА – в 2 рази, ХОЗЛ та пневмофіброзу – в 1,5 рази, не впливаючи тільки на частоту раку легень. Підвищення рівня глікованого гемоглобіну пропорційно підвищувало ризик ХОЗЛ та пневмонії (але не БА).

Доповідач нагадала, що ЦД – це досить гетерогенне захворювання, що включає відмінні між собою за причинами та механізмами розвитку захворювання – ЦД 1 типу, ЦД 2 типу, вторинний ЦД тощо.

Хоча ЦД 1 типу вважається Th1-опосередкованим аутоімунним захворюванням, а БА, як і інші атопічні стани, Th2-опосередкованим, між ними, як не дивно, виявлено сильний позитивний зв'язок на популяційному рівні. Пацієнти з ЦД 1 типу частіше хворіють на БА, а у разі поєднаної патології важче досягти контролю обох захворювань.

Особливий вид ЦД у хворих на БА – стероїдний діабет. У розвинених країнах світу, де пацієнти з БА для базисної терапії використовують ІКС, а не системні кортикостероїди, це велика рідкість. Однак на пострадянському просторі та в країнах, що розвиваються, випадки стероїдного діабету ще зустрічаються.

Між БА та ЦД 2 типу прямого патогенетичного зв'язку немає, але вважається що їх пов'язують ожиріння і системне запалення. У вітчизняному дослідженні, проведеному Т.О. Перцевою і співавт., було встановлено, що надлишкова маса тіла підвищує ризик розвитку гіперреактивності бронхів в 2 рази, ожиріння – в 2,7 раза. При однаковій тяжкості БА для досягнення контролю пацієнти з ожирінням потребували більш високих доз ІКС, аніж пацієнти з нормальною вагою. Та навіть незважаючи на більш високі дози ІКС в групі осіб із ожирінням, частота загострень була вищою й зростала більш швидкими темпами. Ожиріння може впливати на ризик розвитку та тяжкість перебігу БА кількома шляхами: через системне запалення, підвищене навантаження на грудну клітку, збільшення легеневого об'єму крові, вентиляційно-перфузійну невідповідність, підвищення ризику ГЕРХ.

Серед особливостей лікування пацієнтів з БА у поєднанні з ЦД та ожирінням професор Л.І. Конопкіна назвала необхідність нормалізації маси тіла, що сприятиме зменшенню симптомів БА і потреби в лікуванні, та більш жорсткі вимоги до безпеки базисної і невідкладної терапії. У таких пацієнтів слід за можливості уникати застосування системних кортикостероїдів, що посилюють глюконеогенез та можуть погіршувати контроль діабету. Натомість ІКС не мають значних системних ефектів, у тому числі помітного впливу на вуглеводний обмін, а більш безпечним їх представником визнано будесонід. Важливо, що цей ІКС не викликає ожиріння.

Говорячи про бронхолітики, слід пам'ятати про здатність сальбутамолу підвищувати рівень глюкози крові та ризик розвитку кетоацидозу у хворих на ЦД. Найбільш безпечним з цієї точки зори є формотерол. Є також дані про те, що формотерол здатний попереджувати нічну гіпоглікемію у хворих на ЦД 1 типу, не викликаючи ранкової гіперглікемії (R.D. Belfort-DeAguiar et al., 2015).

Комбінова терапія Симбікортом у пацієнтів з БА та ожирінням більш виражено покращує показники функції легень, ніж монотерапія будесонідом (R. Brown et al., 2011), а найбільш зручним для пацієнта та ефективним з позицій покращення контролю та скорочення ризику загострень є використання Симбікорту у режимі SMART.

Другу частину доповіді професор Л.І. Конопкіна присвятила зв'язку ЦД і ожиріння з ХОЗЛ. Вище вже наводились дані про те, що ЦД підвищує ризик розвитку ХОЗЛ й вірогідно опосередковується системним запаленням. Але і ХОЗЛ, в свою чергу, підвищує ризик розвитку ЦД в 1,4-2 рази. Науковці вважають, одним з можливих механізмів такого зв'язку куріння та оксидативний стрес, що сприяють накопиченню вісцерального жиру та формуванню інсулінорезистентності. Певна роль відводиться також хронічній гіпоксії, що підвищує потребу тканин у глюкозі і в той же час знижує їх чутливість до інсуліну.

Обов'язково слід враховувати, що коморбідність ЦД та ХОЗЛ значно погіршує перебіг обох захворювань. Так, за наявності ЦД більш швидкими темпами знижується функція зовнішнього дихання (за рахунок рестриктивного компоненту – мікроангіопатії та потовщення базальної мембрани) і маси дихальної мускулатури (адже інсулін – важливий анаболічний гормон). У таких пацієнтів вища частота (2,4 vs 0,7 на рік) та більша тривалість загострень. Їх частіше госпіталізують через загострення, викликані грамнегативною флорою. У 50% госпіталізованих із загостренням ХОЗЛ має місце декомпенсація ЦД.

Особливості лікування хворих на ЦД та ХОЗЛ схожі з описаними вище для БА. Зокрема, відомо, що системні кортикостероїди навіть при використанні коротким курсом (при загостренні ХОЗЛ) підвищують ризик гіперглікемії у 5 разів, а при тривалому застосуванні знижують толерантність до глюкози. Відносно впливу ІКС на контроль ЦД, то в цілому вони характеризуються непоганим профілем безпеки. Є дані про незначне підвищення рівня глікованого гемоглобіну у короткостроковій перспективі при використанні флутиказону порівняно з монтелукастом, але без суттєвого впливу на глікемічний контроль порівняно з базовим рівнем (J.L. Faul et al., 2009). За даними аналізу P.M. O'Byrne і співавт. (2012), що включив кілька десятків подвійних сліпих контрольованих досліджень, використання будесоніду (у тому числі в комбінації з формотеролом) у пацієнтів з астмою або ХОЗЛ не призводить до підвищення ризику розвитку ЦД чи гіперглікемії.

У висновках своєї доповіді професор Л.І. Конопкіна підкреслила, що хворих на БА чи ХОЗЛ, що мають супутні ЦД або ожиріння, лікувати можна і потрібно. Як і в інших пацієнтів, основою терапії є ІКС та β_2-агоністи тривалої дії, при цьому ефективним та безпечним вибором може бути Симбікорт, зокрема у режимі SMART при БА.

Тему коморбідності продовжив **завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Юрій Михайлович Мостовой.** Його доповідь традиційно мала інтригуючу та креативну назву: «Астма – серце – судини: нелюбовний трикутник».

Чимало даних свідчать про те, що БА, особливо при неконтрольованому перебігу, пов'язана з підвищеним ризиком розвитку низки серцево-судинних захворювань. Так, M. Cazzola і співавт. (2011) встановили, що у пацієнтів з БА частіше зустрічається ішемічна хвороба серця та серцева недостатність (найсильніший кореляційний зв'язок), а також артеріальна гіпертензія, порушення ритму, тромбоемолічні ускладнення та інша кардіоваскулярна патологія.

Негативний вплив на серце та судини при БА чинять одразу кілька факторів – хронічне системне запалення, гіпоксемія, гіпокаліємія, фармакотерапія (перш за все – β_2-агоністи короткої дії). Найбільш виражена їх несприятлива дія спостерігається при поганому контролі БА та загостреннях. Отже, для мінімізації майбутніх кардіоваскулярних ризиків необхідне досягнення максимального контролю над перебігом астми за допомогою адекватної базисної терапії.

На особливу увагу клініцистів, з точки зору досягнення контролю над перебігом астми, на думку професора Ю.М. Мостового, заслуговує використання препарату Симбікорт у режимі SMART. В цілому цей препарат має величезну доказову базу ефективності та безпеки, що включає сьогодні 166 досліджень, проведених з різними контингентами хворих (з БА, з ХОЗЛ, дітей, осіб похилого віку тощо) та з різними режимами застосування Симбікорту (традиційного – базисного та SMART).

Щодо режиму SMART встановлено, що порівняно із стандартними призначеннями він забезпечує зниження частоти тяжких загострень на 15%, збільшення шансів на досягнення контролю на 29%, скорочення ризику неконтрольованого перебігу астми на 19%, зменшення стероїдного навантаження на 27%. Згідно з сучасними рекомендаціями Симбікорт Турбухалер у режимі SMART належить до терапії першого вибору на сходинках 3, 4 і 5 в лікуванні БА.

Найбільші побоювання відносно кардіоваскулярних небажаних явищ при терапії БА та ХОЗЛ зазвичай пов'язані із β_2-агоністами. Зокрема, є переконливі дані про те, що надмірне використання β_2-агоністів короткої дії може навіть підвищувати ризик інфаркту міокарда та порушень серцевого ритму. Але чи є безпечними β_2-агоністи тривалої дії? У проспективному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні S.C. Campbell і співавт. (2007) досліджувалась серцево-судинна безпека формотеролу у 204 пацієнтів із ХОЗЛ. Окрім реєстрації небажаних явищ всім пацієнтам проводили холтерівський моніторинг через 2 і 8 тижнів лікування. Між групами формотеролу та плацебо не було виявлено суттєвих відмінностей за частотою побічних явищ, у тому числі порушень серцевого ритму. Це спостереження підтверджується і даними R. Dahl і співавт. (2000).

Щодо впливу ІКС на перебіг серцево-судинних захворювань, то клінічні дослідження демонструють не тільки безпеку, але навіть і позитивний ефект. Так, наприклад, в дослідженні INSPIRE тривалий прийом комбінації ІКС та β_2-агоністу тривалої дії привів до зниження частоти кардіальних небажаних явищ на 31% і загальної смертності на 56% порівняно із монотерапією тіотропієм. В дослідженні EUROSCOP застосування будесоніду протягом 3 років асоціювалося зі зменшенням числа ішемічних коронарних подій на 43%.

Ще однією проблемою, тісно пов'язаною із коморбідністю, є взаємодія ліків. У своїй доповіді професор Ю.М. Мостовой зупинився на основних аспектах вибору серцево-судинних препаратів для пацієнтів з БА. Він зазначив, що для лікування артеріальної гіпертензії хворих із БА препаратами вибору можуть бути антагоністи кальцію, адже поряд із здатністю розширювати артерії великого кола кровообігу вони також мають властивості бронходилататорів, покращуючи вентиляцію легень. Симбікорт не має клінічно-значущої взаємодії із антагоністами кальцію, призначення можливе під наглядом лікаря.

До теперішнього часу немає даних про прямий вплив терапевтичних доз інгібіторів АПФ на перфузію і вентиляцію легень, незважаючи на доведену участь легень у синтезі АПФ. Але слід пам'ятати про ризик такого побічного явища інгібіторів АПФ, як кашель. Він не погіршує функцію зовнішнього дихання, але може суттєво знижувати якість життя пацієнта. Симбікорт не має клінічно-значущої взаємодії із інгібіторами АПФ.

Більшість β-блокаторів протипоказані при БА, у тому числі такі кардіоселективні, як небіволол. Бісопролол протипоказаний при БА тяжкого перебігу. Метопрололу сукцинат можна з обережністю використовувати при БА, але за умови одночасного проведення адекватної бронхолітичної терапії (може знадобитись підвищення дози інгаляційних β_2-агоністів). Кардіоселективні β_2-блокатори можуть послабляти дію формотеролу, призначення можливе під наглядом лікаря. Для сартанів та статинів, зокрема розувостатину, не виявлено клінічно-значущих взаємодій із Симбікортом і негативного впливу цих препаратів на перебіг БА.

Можливе при астмі і застосування антиагрегантів (під наглядом лікаря), але слід пам'ятати про можливість БА, спричиненої саліцилатами. Симбікорт може підвищувати рівень/ефект клопідогрелю через влив на активність ферменту CYP3F4.9, отже, необхідний контроль лікаря та, можливо, корекція дози антиагреганту. З тікагрелором взаємодія відсутня.

Завершуючи свій виступ, професор Ю.М. Мостовой зробив наступні висновки:

- **неконтрольований перебіг БА негативно впливає на серцево-судинну систему, що призводить до підвищення ризику кардіоваскулярних ускладнень;**
- **ефективний контроль над перебігом БА здатний попередити формування у цих пацієнтів ускладнень з боку серцево-судинної системи;**
- **Симбікорт – високоефективний препарат для базисної терапії БА та усунення симптомів (за потребою), має доказову кардіоваскулярну безпеку та сумісний із більшістю препаратів для лікування серцево-судинних захворювань.**

Підготувала ***Наталя Міщенко***

Ін'єкційна ефективність в таблетках*

при респіраторних інфекціях

astellas

Флемоклав Солютаб®

амоксицилін/клавуланова кислота

Самий швидкий клінічний ефект серед захищених амінопеніцилінів[1]

Кращий захист амоксициліна клавулановою кислотою[2]

* 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 ClinPharmacol 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:* амоксицилін, клавуланова кислота; 1 таблетка 125/31,25 містить 125 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 31,25 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 250/62,5 мг містить 250 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 62,5 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 500/125 мг містить 500 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну тригідрату), 125 мг клавуланової кислоти (у вигляді калію клавуланату); 1 таблетка 875/125 мг містить 875 мг амоксициліну (у вигляді амоксициліну 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. остеомієліти. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніциліні, 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 амоксициліну/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 амоксициліну/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 амоксициліну/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 грибкової 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 амоксициліну/375 мг клавуланової кислоти. Тривалість лікування визначається відповіддю пацієнта на лікування. Деякі інфекції, (наприклад остеомієліт) потребують лікування протягом тривалого часу. Лікування не слід продовжувати більше 14 діб 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 амоксициліну/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 амоксициліну. 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, щоб зменшити диспепсичні симптоми та покращити всмоктування препарату. Таблетку ковтають цілою, запиваючи стаканом води, або розчиняють в невеликій кількості води. Для дітей з масою тіла < 40 кг рекомендовано розчинити в невеликій кількості води. ***Побічні реакції.*** *Інфекції та інвазії:* часто: кандидоз шкіри та слизових оболонок. *Кровоносна та лімфатична системи:* рідко: оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія;-невідомо: оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія; збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. *Імунна система:* Невідомо: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. *Нервова система:* нечасто: запаморочення, головний біль, невідомо: оборотна гіперактивність і судоми. Судоми можуть виникати у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у тих, хто отримує високі дози препарату. *Травний тракт:* дуже часто: діарея; часто: нудота, блювання (вищезазначені симптоми з боку травного тракту можна зменшити, якщо застосовувати препарат на початку прийому їжі); нечасто: порушення травлення. невідомо: антибіотикасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт та геморагічний коліт), чорний волосатий язик. *Гепатобіліарні реакції:* нечасто: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначалось у хворих, які лікувались 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 Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. *Ниркова та сечовидільна система:* невідомо: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. Перед застосуванням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України та знаходиться на сайті **http://www.drlz.kiev.ua.** У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел. 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.

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 ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на http://www.drlz.kiev.ua

FLV/2016/0001/UA

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

Поліпрагмазія: less is more?

Кількість не означає якість. Чомусь, керуючись цим простим принципом у повсякденному житті, під час лікування того чи іншого захворювання про нього часто забувають і клініцисти, і пацієнти. У результаті після консультації фахівця хворі з «трофеєм» – переліком необхідних фармакотерапевтичних засобів мало не в форматі А4 – прямують до найближчого аптечного пункту, де до «командної роботи» долучається фармацевт, пропонуючи придбати ще «пару-трійку дієвих препаратів із гарними відгуками». І метафорична теза про «вагон і великий візок ліків» набуває реальних обрисів. Сучасні світові тенденції щодо проблеми ризиків поліпрагмазії (надмірних лікарських призначень) проаналізував професор Василь Іванович Попович.

Василю Івановичу, наскільки актуальною є проблема поліпрагмазії на світовій арені? Які контингенти можна вважати найбільш уразливими і чи можна провести чітку межу між доцільними та невиправданими призначеннями?

– До груп ризику відносять дітей, вагітних, хворих із коморбідністю (особливо ураженнями печінки/нирок), пацієнтів похилого віку.

На актуальності значного поширення поліпрагмазії серед пацієнтів похилого віку та необхідності участі у вирішенні цього завдання лікарів загальної практики наголошують фахівці з Норвегії (I.C. Kann et al., 2015); Іспанії (частота надмірних призначень – 36%; M. Martin-Perez et al., 2016); Німеччини (проблема поліпрагмазії безпосередньо торкається 42% хворих; D. Mosshammer et al., 2016); Бельгії (потенційно неприйнятні призначення спостерігаються у 97% пацієнтів похилого віку; E. Tommelein et al., 2016).

Доволі показовими я вважаю висновки аналізу баз страхування Південної Кореї, який здійснили H.A. Kim та співавт. у 2014 р. Було оброблено дані майже 320 тис. пацієнтів похилого віку, отримані протягом 2-річного періоду. Поліпрагмазія (цим терміном визначали одночасне застосування ≥6 ліків) спостерігалася у 86,4% хворих, включених до баз страхування, терапію ≥11 препаратами, що класифікувалася як «виражена поліпрагмазія», отримували 44,9% учасників; ≥21 засобу одночасно, що вважалося «надмірною поліпрагмазією», застосовували 3% хворих.

У 2009 р. аудит фармакотерапії серед вагітних здійснили в окремих регіонах РФ. Виявилося, що в середньому за період очікування дитини майбутні мами отримували 13 (!) препаратів.

За даними професора С.О. Ключникова, співвідношення «таблетка-хвороба» у дітей віком до 1 року становить 1,42, до 2 років – 2,23. З урахуванням кількості патологій (у середньому – 3) можна приблизно визначити, що одночасно вони застосовують 5-6 препаратів. З віком цей показник стрімко зростає.

Як свідчать результати аналізу призначень лікарів відділень невідкладної допомоги, виконаний у 2016 р. у Франції під керівництвом P.G. Claret, частота помилкових рекомендацій залишається досить високою – 25%, у значній кількості випадків вони пов'язані з поліпрагмазією.

Цікаво, що протиріччя серед науковців стосовно терміна «поліпрагмазія» виникають навіть під час вибору дизайну клінічних досліджень. Зокрема, у роботах, які я щойно згадав, як «надмірне» трактували застосування різної кількості медикаментів, і цей діапазон варіював досить широко – від 4 до ≥20. На думку І.П. Павлова, невиправданим є одночасне призначення 3 і більше засобів. Іще більш жорсткі погляди висловлював відомий німецький лікар, лауреат Нобелівської премії Пауль Ерліх, який мріяв створити універсальний препарат, що подібно до «чарівної кулі» дозволяв би ліквідувати всі патологічні процеси в організмі, не завдаючи йому ані найменшої шкоди, і переконував: будь-яка схема лікування, що передбачає застосування більш ніж одного діючого агента, є нераціональною.

Коментуючи клінічні наслідки поліпрагмазії, міжнародні експерти радять практичним лікарям «очікувати непередбачуваного, замислюватися про неймовірне». Наскільки небезпечним є одночасне призначення великої кількості ліків?

– Можливі реакції при сумісному використанні кількох засобів – свого роду terra incognita. У багатьох випадках не вдається спрогнозувати можливий взаємний вплив на фармакокінетичні/фармакодинамічні показники, чітко передбачити ймовірні побічні реакції. Подеколи наслідки мають досить небезпечний характер.

Наразі не викликає сумнівів те, що між поліпрагмазією та ризиком побічних ефектів, лікарських взаємодій можна поставити знак рівності (збільшення кількості медикаментозних засобів неминуче призводить до підвищення вірогідності ускладнень).

Тому останні роботи у науковій царині мають переважно уточнювальний характер.

У вересні були опубліковані результати аналізу науковців зі Швеції (D. Razavi et al.) понад 6 тис. епізодів гострого запалення підшлункової залози, що свідчать про важливу роль поліпрагмазії у виникненні медикаментозно-індукованого гострого панкреатиту. У ході аналізу простежувалася пряма залежність між кількістю/дозою лікарських засобів та ймовірністю патології підшлункової залози. Відносний ризик виникнення цього тяжкого ускладнення оцінювали в 1,69 на тлі застосування 1-2 препаратів; 2,40 – 2-5 медикаментів; 3,17 – у разі вживання 6-9 засобів; 4,54 – за умови одночасного застосування 10 і більше ліків.

Встановлено, що поліпрагмазія – під цим терміном австралійські дослідники (S. Lakic et al., 2016) розуміли одночасне регулярне застосування ≥9 ліків – у мешканців установ тривалого догляду асоціюється з коротшим терміном до моменту першої госпіталізації, вищою кількістю епізодів госпіталізації та тривалішим перебуванням у стаціонарі. Вчені з Тайваню (S.W. Lai et al., 2011) довели, що у разі поліпрагмазії ризик виникнення хвороби Паркінсона у людей похилого віку зростає; ймовірність патології прямо корелює з кількістю одночасно застосовуваних засобів.

Окрім суто медичних ускладнень поліпрагмазія асоціюється зі збільшенням фінансових витрат на лікування, погіршенням комплаєнсу.

Доведено, що з кожним наступним призначенням прихильність до виконання вказівок лікаря знижується на 10%. Має значення і частота прийому ліків: режиму застосування 1 р/добу повною мірою дотримуються майже 80% хворих, тоді як 4 р/добу – лише 50%.

Як свідчить практичний досвід, отримавши комплекс призначень із 4-5 препаратів, переважна більшість хворих на власний розсуд скорочують його, як мінімум, на одну позицію, а належним чином, тобто дисципліновано й регулярно, застосовують лише 2-3 засоби (і то зазвичай лише до покращення самопочуття, а не протягом рекомендованого терміну). Чи можна вважати лікування адекватним протоколу і сподіватися на його ефективність за умови такої «прихильності»? Думаю, відповідь очевидна.

Якщо екстраполювати проблему поліпрагмазії у площину повсякденного життя, то можна порівняти її з приготуванням страв чи виконанням дослідів на уроках хімії: зазвичай ми чітко дотримуємося рецептури і не перевищуємо рекомендованої кількості складових/реагентів, щоб уникнути «вибухової» суміші. Чому частота невиправданих/нераціональних медичних призначень, попри загальновідомі ризики, залишається стабільно високою?

– На жаль, виокремити єдиного «винуватця» у надмірному призначенні лікарських засобів у переважній більшості випадків неможливо. Умовно в сюжеті з назвою «поліпрагмазія» можна виділити кілька дійових осіб.

У пам'яті кожного медика ще зі студентських років закарбовується істина, що обстеження має бути всебічним, а лікування – комплексним. Тому прагнення вилікувати пацієнта від усіх хвороб (якомога швидше) і спроби запобігти усім гіпотетичним ускладненням, про які згадується у медичних енциклопедіях (максимально надійно), що зазвичай поєднується з нестримною жагою до призначення якомога більшої кількості препаратів, насамперед властива лікарям-початківцям. Вони рекомендують окремий засіб на кожен патологічний симптом/синдром. Водночас більш досвідчені колеги радять: якщо призначення препарату можна уникнути, саме так і варто вчинити.

Вкрай важливо детально збирати анамнез з обов'язковим уточненням, чи спостерігається пацієнт у фахівців іншого профілю, чи застосовує ліки з приводу супутньої патології.

До речі, хочу нагадати, що поліпрагмазія може бути як лікувальною, так і діагностичною.

Ситуації, коли обстеження пацієнта зі скаргами, типовими, припустимо, для гострого риносинуситу, фахівці розпочинають із призначення комп'ютерної томографії – на жаль, не виключення, а реалії сьогодення.

Не застрахований від помилок і лікар-профі, адже у деяких ситуаціях в основі надмірних лікарських призначень може лежати і цілком шляхетна мета – підхід, орієнтований на суворе дотримання положень гайдлайнів/клінічних протоколів. Хочу акцентувати увагу на тому, що я в жодному разі не пропоную відступати від затверджених рекомендацій, заснованих на даних доказової медицини, і займатися «самодіяльністю»! Більше того, ключова мета запровадження стандартів – оптимізація надання медичної допомоги – якраз і передбачає забезпечення високої якості лікування, його оперативності та доступності (іншими словами, уникаючи зайвих досліджень і призначень), контролю результативності й запобігання необґрунтованому застосуванню препаратів.

На жаль, середньостатистичний пацієнт оториноларингологічного профілю, як правило, має коморбідні стани. Поширені ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, захворювання опорно-рухової системи та інші розлади, що потребують фармакотерапевтичної корекції (у тому числі пожиттєвої). Ведення таких хворих порівнюють із «роботою в кібернетичній системі «чорної скриньки», коли лікар орієнтується у даних «на старті» і бажаному результаті «на виході», проте не має уявлення про внутрішньосистемні процеси.

Яку тактику слід обрати у разі, наприклад, гострого риносинуситу в пацієнта із множинною патологією? У ситуаціях, коли клінічна картина захворювання охоплює широкий спектр симптомів, на кожен з яких слід впливати фармакотерапевтично, можливі 2 варіанти дій: призначити комплексне лікування засобами, що мають «окрему точку» прикладання, примноживши ризик, або порекомендувати препарат із багатогранними ефектами й здатністю перекривати кілька ланок патогенезу (умовно кажучи, той, що працюватиме «один за всіх») як найбільш безпечну опцію.

Значний внесок у проблему роблять і самі пацієнти: шляхом самолікування «чудодійними» засобами, сприймаючи медикаменти як панацею і забуваючи про потенційні загрози, а часом навіть вимагаючи (!) від спеціаліста призначити той чи інший засіб.

«Класика жанру» – використання антибіотиків у разі гострих респіраторних інфекцій, спричинених вірусами, у дітей («про всяк випадок!»); масове захоплення інтерферонogенами, методами альтернативної медицини; «дует» антибактеріальних засобів і пробіотиків (нещодавно його пропонували доповнювати ще й антимікотиком).

Кількість робіт, присвячених поліпрагмазії у сегменті оториноларингології, обмежена. Проте це не означає, що проблеми не існує. І в наукових публікаціях, і в практичній діяльності мені трапляються призначення для лікування запалення ЛОР-органів на кшталт: 1) амоксицилін/клавуланат; 2) пробіотик; 3) серратіопептидаза; 4) німесулід; 5) лоратадин; 6) фенспірид; 7) фітокомплекси; 8) ацетилцистеїн; 9) ністатин; 10) полівітаміни. І це не рахуючи спреїв/крапель для місцевого застосування, фізіотерапії та гомеопатії!

На мій погляд, пропонуючи таке «асорті», варто замислитися про доцільність лікувальної схеми і те, чи взагалі можливо здійснити «місію» з адекватного дотримання режиму прийому цих засобів.

Ваші практичні поради лікарям щодо уникнення невиправданих призначень.

– Насамперед клініцисти повинні знати та ВИКОНУВАТИ рекомендації національних узгоджувальних документів, уніфікованих клінічних протоколів. При призначенні фармакотерапії слід брати до уваги наявність у препарату достовірної доказової бази й уникати засобів із сумнівною якістю/непідтвердженою ефективністю; віддавати перевагу лікам, які впливають не лише на симптоми, а й на причину патології. Зменшення фармакотерапевтичного навантаження на організм забезпечує використання комбінованих препаратів («2 в 1» тощо), засобів із комплексним терапевтичним впливом.

Дороговказом для лікарів та фармацевтів у щоденній діяльності має стати крилатий вислів Горація: «Est modus in rebus».

Підготувала ***Ольга Радучич***

Полипрагмазия, полифармация, полифармакотерапия, фармакомания – названия разные, а проблема одна...

Желание принимать лекарства – вероятно, самая характерная черта, которая отличает человека от животного.
Сэр Уильям Ослер

Современный фармацевтический рынок характеризуется разнообразием и изобилием лекарственных препаратов (ЛП), большинство из которых предназначено не для лечения пациента в целом, а для терапии каждого заболевания или даже симптома. Более того, понятие монотерапии уже вытеснено из повседневной практики и сознания не только врача, но и больного. Сегодня лечение даже отдельного нарушения самочувствия проводится с использованием нескольких препаратов, что ярко иллюстрирует актуальность проблемы полипрагмазии.
Именно эту тему мы затронули в беседе с заведующим кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктором медицинских наук, профессором Игорем Альбертовичем Зупанцом.

И.А. Зупанец

Риски одновременного назначения множества ЛП хорошо известны и регулярно озвучиваются в медицинской прессе. В чем причина того, что проблема полипрагмазии не только не теряет своей актуальности, но и, образно говоря, «наращивает обороты»?

– Сегодня врач, демонстрируя/подтверждая свою компетентность, считает необходимым назначить одновременно несколько ЛП, в том числе надеясь ускорить выздоровление в случае острых заболеваний или сократить сроки обострения при хроническом. Провизор в аптеке (по тем же причинам, но в дополнение к этому еще и желая «выполнить план») при отпуске безрецептурных средств «выдает» посетителю список ЛП, которые можно приобрести для лечения какого-либо симптома (ринит, лихорадка, головная боль).

В свою очередь, пациент/посетитель аптеки не только верит в «волшебную силу» таблетки, но и владеет достаточными знаниями в области применения ЛП (реклама на телевидении, личный опыт применения, советы знакомых и др.), не хочет «терпеть неудобства», вызванные заболеванием (ринит, кашель и т.д.), и пытается воздействовать на каждый из них по отдельности. Кроме того, не исключен прием БАДов или витаминов, оральных контрацептивов, о которых больные попросту забывают упомянуть.

Полипрагмазия, полифармация, полифармакотерапия... Насколько значимы расхождения между перечисленными терминами и существует ли четкая грань, разделяющая рациональные и избыточные назначения?

– По этому поводу в последнее время бытует грустная шутка: «Несмотря на предпринятое лечение пациент выздоровел». Сколько же нужно/можно назначать ЛП одновременно? Это сложный вопрос, и на него не существует однозначного ответа.

Полипрагмазия (poly – много, pragma – предмет, вещь; синоним – политерапия, избыточное лечение) – избыточность использования всех медицинских назначений. Хочу обратить особое внимание на тот факт, что под медицинским назначением нужно понимать не только применение ЛП, но и чрезмерное проведение других медицинских вмешательств – диагностических исследований (благодаря развитию методов инструментальной и лабораторной диагностики за последнее десятилетие этим «грешат» многие врачи), физиотерапевтических процедур, оперативных вмешательств и др.

Понятие «полипрагмазия» включает термин «полифармация», или «полифармакотерапия», – одновременное назначение нескольких ЛП.

> ...когда я вижу рецепт, содержащий пропись трех и более лекарств, я думаю: какая темная сила заключена в нем.
>
> **И.П. Павлов**

Термин «фармакомания» (pharmakon – лекарство, mania – страсть) – необоснованное стремление к приему ЛП – употребляется в двух значениях:

1) неадекватное стремление больного к употреблению различных ЛП или к приему определенного средства;

2) массовое употребление населением ЛП (в основном транквилизаторов и снотворных).

Некоторые авторы определяют этот термин как «склонность к потреблению ЛП без настоятельной необходимости; лекарствомания».

Таким образом, сегодня мы имеем большое количество терминов, а проблему, связанную с ними, – одну.

Каковы последствия бесконтрольного приема ЛП? Созвучна ли ситуация в Украине с таковой в мире?

– Прибегая к полипрагмазии, специалисты стремятся не только уменьшить сроки выздоровления, увеличить эффективность терапии, но и предотвратить все возможные осложнения. Назначая комбинацию из нескольких препаратов, врач не в полной мере принимает во внимание все аспекты их фармакологического (фармацевтического, фармакодинамического, фармакокинетического) взаимодействия. Тем не менее именно указанный фактор играет одну из ключевых ролей в исходе терапии. Установлено, что на фоне одновременного использования 2-3 ЛП лекарственные взаимодействия возникают у 6% больных, при применении 5 средств их частота увеличивается до 50%, а у пациентов-«счастливчиков», получающих ≥10 медикаментов, практически гарантированно развиваются межлекарственные реакции. Поскольку в организме одновременно протекают тысячи разнообразных биохимических процессов, интенсивность которых у каждого человека отличается в зависимости от генетической индивидуальности, особенностей питания, приема ЛП, влияния факторов окружающей среды (температуры, ионизирующего излучения и др.), предсказать характер лекарственных взаимодействий невозможно.

В США человек старше 65 лет в среднем получает 10,7 новых и возобновляемых рецептов в год. В Великобритании при исследовании репрезентативной выборки людей в возрасте ≥65 лет выяснилось, что 70% получали ЛП, на одного человека приходилось приблизительно 2,8 средства. При этом каждое третье назначение было признано «фармакологически небесспорным». В Италии 40% лиц старше 70 лет ежедневно принимают 4-6 ЛП, а 12% получают >9 медикаментов одновременно.

В одном из исследований было продемонстрировано, что среднее количество препаратов, используемых больными (как рекомендованных докторами, так и «назначенных» самостоятельно), составляет 10,5, при этом в 96% случаев врачи не знали точно, что принимают их пациенты.

Количество назначаемых ЛП зависит не столько от тяжести состояния и наличия сопутствующих заболеваний, сколько от фактора «перестраховки» врача и самого пациента. То есть психологические мотивы в назначении ЛП преобладают над реальной необходимостью.

Чем это чревато? Статистические данные последних лет показывают, что в медицинские учреждения США ежегодно госпитализируют около 32 млн больных. Установлено, что более чем в 1,5 млн случаев причина госпитализации не ассоциировалась непосредственно с заболеванием, а заключалась в возникновении различных проблем вследствие приема ЛП. Высказывается мнение, что в больницах США от осложнений фармакотерапии ежегодно умирают около 30 тыс. человек.

> Одним из моих самых ярких воспоминаний о медицинском институте в Шотландии было обучение основам фармакотерапии. Раз за разом в больницу поступали пожилые люди в ужасно тяжелом состоянии. Несчастные студенты-медики, которых посылали обследовать этих дряхлых стариков, возвращались в полном недоумении, так как симптоматическая картина этих пациентов не подходила ни к одному описанию болезней в наших учебниках... Спустя несколько дней эти люди, которых привозили в больницу в таком ужасном виде, покидали ее самостоятельно вполне здоровыми. За время их пребывания произошло только одно: им отменили все лекарства и повторно назначили только те, которые были признаны абсолютно необходимыми. Этих людей отравляло сочетанное действие и взаимодействия четырех, шести или даже девяти препаратов, которые они глотали.
>
> **Др. Норман Сван [Norman Swan],**
> продюсер и ведущий программы The Health Report на радиоканале ABC в Австралии

Полипрагмазия и ее последствия напрямую связаны с проблемой взаимодействия ЛП – количественного или качественного изменения эффектов, вызываемых ЛП, при одновременном или последовательном применении двух и более средств.

Комбинации ЛП могут быть:
- рациональными;
- нерациональными;
- потенциально опасными(!).

Рациональной комбинацию ЛС считают в том случае, если наблюдается повышение эффективности и/или улучшения профиля безопасности терапии. Нерациональной называют комбинацию ЛП, на фоне использования которой уменьшается фармакологический эффект одного/нескольких медикаментов.

Потенциально опасная комбинация ЛП угрожает жизни пациента, приводит к развитию серьезных побочных эффектов и т.д.

> Каждое непоказанное лекарство противопоказано.
>
> **Е.М. Тареев**

Перечислите, пожалуйста, ключевые факторы риска возникновения неблагоприятных последствий взаимодействия ЛП и отягощающие состояния.

– К этому предрасполагают целый ряд факторов:
- полипрагмазия;
- «крайний» возраст (наиболее уязвимые категории – дети, особенно грудного возраста, пожилые люди; риск развития побочных эффектов и даже смертельных исходов от «лекарственной перегрузки» у людей пожилого возраста в 3-7 раз выше, чем у молодых пациентов. К примеру, исследования с участием пожилых пациентов показали, что дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин) вызывают у них более выраженное снижение артериального давления по сравнению с молодыми людьми, что связано со сниженной способностью к компенсаторным реакциям);
- использование ЛП с небольшим терапевтическим диапазоном;
- фармакогенетика (полиморфизм генов, ответственных за метаболизм ЛП);
- полиморбидность (наличие нескольких заболеваний в различных фазах и стадиях), сопряженная с необходимостью назначения ЛП не только разных фармакологических, но и разных фармакотерапевтических групп.

> Есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких больных, которым нельзя навредить.
>
> **E.C. Lambert**

Предпосылками к полипрагмазии признаны наличие нескольких заболеваний (артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет и АГ, бронхиальная астма и эмфизема легких и др.); недостаточная безопасность или неэффективность монотерапии, например, при тяжелом инфекционном процессе, ХСН,

> Наличие у пожилого больного множественной патологии, мозаичности и стертости клинических проявлений, сложное и причудливое сплетение жалоб, симптомов и синдромов, обусловленных клиническими проявлениями процессов старения, хронических заболеваний и лекарственных воздействий, делают лечение процессом творческим, при котором наилучшее решение возможно только благодаря мышлению врача.
>
> **А. Верткин**
> «Старение. Профессиональный врачебный подход»

АГ (доказано, что только у 25-30% пациентов с АГ с невысоким артериальным давлением эффективна монотерапия, при приеме 2 препаратов адекватный контроль достигается в 70% случаев, 3 ЛП – в 90% случаев) и др.; прием ЛП на усмотрение самого пациента в рамках самолечения (безответственного самолечения) по совету друзей, знакомых, под влиянием рекламы и др.

Многие пациенты являются постоянными потребителями широко рекламируемых ЛП и биологически активных добавок. Кроме того, иногда больной способен спровоцировать лекарственную полипрагмазию, попросту не уведомив лечащего врача о том, чем он дополнил его назначения. Также свой «посильный вклад» в проблему полифармации вносят аптечные работники (провизоры, фармацевты).

Все вышеперечисленное обусловливает высокую вероятность взаимодействия лекарств друг с другом, приводящего к изменению выраженности и характера основного фармакологического эффекта, его продолжительности, а также к усилению или ослаблению побочных и токсических реакций.

По имеющимся данным, около 50% побочных реакций на медикаментозную терапию являются следствием взаимодействия ЛП; с ним также связано приблизительно 30% летальных исходов в результате побочных реакций.

? Какие виды взаимодействия лекарственных средств являются наиболее распространенными и опасными? Что в первую очередь следует принимать во внимание лечащему врачу?

– Взаимодействие ЛП обычно подразделяют на:

• фармакологическое (основано на изменении фармакокинетики и фармакодинамики ЛП, их химическом и физико-химическом взаимодействии в средах организма);

• фармацевтическое, или физико-химическое (возможно при изготовлении, хранении, введении ЛП).

Все есть лекарство
и все есть яд – все дело в дозе.
Парацельс

Фармакокинетический тип взаимодействия ЛП проявляется на этапе всасывания лекарственного вещества, которое может изменяться по разным причинам.

Так, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) возможны связывание веществ энтеросорбентами (активированным углем, белой глиной) или ионообменными смолами (холестирамин), образование неактивных хелатных соединений или комплексонов (по такому принципу взаимодействуют антибиотики группы тетрациклина с ионами железа, кальция и магния). Все эти реакции препятствуют всасыванию ЛП и уменьшают выраженность их фармакологических эффектов.

Для всасывания ряда веществ большое значение имеет pH среды: даже незначительно изменяя pH в желудке и кишечнике, можно существенно повлиять на скорость и полноту абсорбции слабокислых и слабощелочных соединений. Изменение перистальтики ЖКТ также сказывается на всасывании веществ. Например, повышение холиномиметиками перистальтики кишечника снижает всасывание дигоксина. Кроме того, известны примеры взаимодействия веществ на этапе их транспорта через слизистую оболочку кишечника. Все больше внимания уделяется роли транспортных белков в распределении ЛП и достижении клинического эффекта. Лучше всего изучены свойства Р-гликопротеина, который транспортирует множество структурно различных препаратов. Он расположен на поверхности эпителиальных клеток тонкой кишки, мембране желчных канальцев печени, проксимальных канальцах почек и эпителиальных клетках, входящих в состав гематоэнцефалического и гематотестикулярного барьеров. Р-гликопротеин влияет на распределение ЛП за счет ограничения их абсорбции в кишечнике, облегчая выделение путем секреции с желчью и мочой и уменьшая их проникновение в головной мозг и яички.

Следующий этап фармакокинетики – распределение действующего вещества в тканях и жидкостях организма и его связывание с белками плазмы крови. На этом этапе одни препараты, которые более активно связываются с белками, будут вытеснять другие из комплекса с этими белками (ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и др.). Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) повышают риск развития кровотечений при приеме антикоагулянтов. Это особенно опасно для препаратов с небольшой широтой терапевтического действия, у которых даже незначительное увеличение активной (не связанной с белками) фракции приводит к увеличению вероятности развития токсических эффектов (антикоагулянты, антигипертензивные агенты, сердечные гликозиды и ряд других ЛП).

Некоторые лекарственные вещества способны взаимодействовать на этапе биотрансформации молекулы. Основой процессов метаболизма является окисление, зависимое от присутствия $НАДФН^+$ и гемсодержащего белка – цитохрома Р450. Всего идентифицировано более 50 человеческих цитохромов; ключевую роль в метаболизме ЛП играют несколько из них. Например, при участии фермента системы цитохрома Р450 CYP3A4 трансформируется (по крайней мере, частично) около 60% окисляемых ЛП. CYP3A4 задействован в метаболизме ловастатина, симвастатина и аторвастатина. В связи с тем, что ловастатин и симвастатин имеют исходно очень низкую пероральную биодоступность (5%), у этих средств наблюдается значительное (в 10-20 раз) повышение плазменной концентрации при совместном использовании амиодарона, дилтиазема, эритромицина и некоторых других ЛП, ингибирующих CYP3A4. У аторвастатина биодоступность более высокая, его концентрация при применении ингибиторов CYP3A4 увеличивается в 2-4 раза. В противоположность этим ЛП правастатин только в небольшой степени трансформируется посредством CYP3A4, а флувастатин метаболизируется CYP2C9 и может рассматриваться как альтернатива у пациентов, получающих ингибиторы CYP3A4.

Классическими представителями индукторов микросомальных ферментов печени считаются фенобарбитал, дифенин, которые при совместном приеме с другими ЛП ускоряют их биотрансформацию, что может привести к снижению выраженности и продолжительности эффекта последних.

Экскреция лекарственных веществ при их комбинированном применении также существенно нарушается. Изменяя pH первичной мочи, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Принципиально важно, что при взаимодействии лекарственных веществ их фармакокинетика способна меняться на нескольких этапах одновременно.

Фармакодинамический тип взаимодействия может проявляться синергизмом и антагонизмом ЛП. Синергизм реализуется в виде простого суммирования или потенцирования терапевтической результативности. Суммарный эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Если при введении двух ЛП общий эффект превышает сумму таковых каждого из них, это свидетельствует о потенцировании. Синергизм может быть прямым (если оба соединения действуют на один субстрат) и косвенным (при разных точках приложения).

Конечным результатом фармакодинамического синергизма считается повышение эффективности и/или безопасности терапии. Так, комбинация ингаляционных глюкокортикоидов и β_2-адреномиметиков усиливает бронходилатацию. Установлено, что амброксол способствует возрастанию концентрации антибиотиков разных групп в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшает эффективность антибактериальной терапии.

Примером оптимизации профиля безопасности служит классический тандем ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол и др.) и НПВП; такое сочетание уменьшает риск возникновения НПВП-гастропатии.

Также возможно снижение эффективности терапии. Например, одновременный прием антигипертензивных препаратов и НПВП приводит к подавлению антигипертензивного эффекта (НПВП задерживают натрий и жидкость, снижают почечный кровоток и др., что провоцирует повышение уровня артериального давления).

Примером ухудшения безопасности лечения служит угнетение проводящей системы сердца при одновременном применении антагонистов кальция, в частности производного фенилалкиламина верапамила, и β-адреноблокаторов. Такая комбинация также увеличивает риск развития сердечной недостаточности, поскольку оба ЛП реализуют отрицательный инотропный эффект.

Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать влияние другого называют антагонизмом. По аналогии с синергизмом он может быть прямым и косвенным. Классические примеры прямого антагонизма – применение β-адреномиметиков при передозировке β-адреноблокаторов; нейтрализация действия варфарина викасолом.

Фармацевтическое взаимодействие (физико-химические реакции), как правило, наблюдается при смешивании разных ЛП в одном шприце и/или инфузионной системе. Так, например, при смешивании витамина B_{12} и аскорбиновой кислоты происходит разрушение последней ионами кобальта, при взаимодействии гепарина и гентамицина наблюдается образование осадка. Поэтому все ЛП, предназначенные для парентерального применения, должны вводиться отдельно; категорически не допускается смешивание нескольких ЛП!

И это только часть проблемы, верхушка айсберга. Ведь нередки взаимодействия медикаментов с пищей, алкоголем (хотя при назначении ЛП в сознании врача даже не возникает мысль, что пациент будет употреблять алкоголь!) и др.

? Каким образом можно (и можно ли вообще) предотвратить полипрагмазию?

– Надеюсь, в какой-то мере решить проблему клиницистам поможет выполнение нескольких простых советов:

• помнить о проблеме полипрагмазии и риске осложнений(!);

• повышать квалификацию, в том числе по взаимодействию ЛП («Обучение не на всю жизнь, а через всю жизнь»), тщательно изучать инструкцию по медицинскому применению ЛП, особенно раздел «Взаимодействие с препаратами других групп»;

• не допускать использования ЛП при отсутствии соответствующих показаний;

• назначая ЛП, следует узнать, какие еще средства принимает пациент (по совету другого врача);

• при рекомендации нового ЛП пересмотреть список ЛП, предписанных ранее;

• особое внимание уделять детям, пожилым, беременным, лицам с патологией печени и почек.

Поменьше лекарств: только то,
что совершенно необходимо.
Б.Е. Вотчал

? «Нет пророка в своем отечестве» – не просто известная крылатая фраза, а показательный пример украинских реалий: часто, говоря о проблеме, мы основываемся на статьях зарубежных авторов, оперируем показателями мировой статистики, забывая об отечественных научных работах. Доступны ли в настоящий момент данные украинских ученых, отражающие масштаб проблемы полипрагмазии в нашей стране?

– В 2015 г. сотрудники кафедры клинической фармакологии и клинической фармации Национального фармацевтического университета начали пилотный проект по клинико-фармацевтическому анализу медицинских карт стационарного больного одной из университетских клиник г. Харькова. В рабочую группу вошли терапевты, клинические фармакологи, фармацевты, клинические провизоры.

На первом этапе работы было проанализировано 20 медицинских карт стационарного больного и листов врачебных назначений к ним. Анализ проводили в соответствии с разработанными критериями:

• наличие полипрагмазии;

• рациональность назначений (включая соответствие показаниям/противопоказаниям);

• взаимодействие назначенных ЛП (нерациональная комбинация / несовместимость);

• оценка дозировки/режима введения ЛП, в том числе с учетом индивидуальных особенностей (возраст, тяжесть состояния, осложнения);

• эффективность методов контроля безопасности проводимой терапии и др.

Полученные результаты были прогнозируемыми и в то же время оказались неожиданными: полипрагмазия наблюдалась в 100%(!) случаев. В 30% случаев одновременно были назначены 12-14 препаратов, в 5% – 17(!) лекарственных средств. В 4 случаях использовались «устаревшие» медикаменты (раунатин, резерпин/непрессол); в 3 – средства, дублирующие друг друга (диклофенак и ибупрофен; пропранолол и атенолол), в 4 – ЛП при наличии у больного противопоказаний к ним; в 15 случаях 1-4 ЛП были назначены необоснованно (при отсутствии показаний). В 11 случаях применялись нерациональные комбинации ЛП (фармакодинамический синергизм, фармакокинетический антагонизм), которые привели/могли привести к повышению риска возникновения побочных реакций (геморрагический синдром, экстрапирамидные расстройства, угнетение центральной нервной системы и др.). Зарегистрированы нарушения дозирования и кратности назначения ЛП – по 2 эпизода.

Начинающий врач выписывает
по двадцать лекарств
для каждой болезни;
опытный – одно лекарство
на двадцать болезней.
Уильям Ослер

По результатам пилотного проекта было проведено рабочее совещание с врачами, руководством клиники, в рамках которого мы не только представили полученные данные, но привлекли внимание к полипрагмазии. Несмотря на то что у нас существовали некоторые опасения касательно скептического отношения к данной работе, наоборот, удалось получить положительную обратную связь: коллеги благодарили нас за актуализацию проблемы, за, так сказать, объективный «взгляд со стороны».

Врачебные ошибки – явление, распространенное во всех странах мира, включая государства с высоким уровнем оказания медицинской помощи. Например, в США врачебные ошибки занимают 5-ю позицию в структуре причин летальных исходов. От их последствий ежегодно страдают 100 тыс. американцев.

В Германии (по данным соответствующих исследований) состояние 11% пациентов ухудшается вследствие неправильного назначения ЛП, в 8% случаев медицинские ошибки приводят к летальному исходу.

К сожалению, полной и объективной статистики по количеству врачебных ошибок в Украине нет. Ожидается, что после внедрения страховой медицины появятся как актуальные данные по данной теме, так и меры наказания (судебные иски, уголовная ответственность, штрафные санкции).

Мы планируем продолжать активный научный поиск в указанном направлении; в качестве следующего шага запланирована оценка рациональности использования различных лекарственных форм: если верить статистическим данным, Украина находится в числе стран, где необоснованно часто используется парентеральный путь введения ЛП.

Представленная тема является очень объемной и крайне важной и для практического врача, и для фармацевта. Знание основных механизмов взаимодействия ЛП, учет факторов риска опасных межлекарственных реакций, а также четко отлаженная система информирования о клинически значимых эпизодах позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

Подготовили
Ольга Радучич* и *Наталия Безуглая

MEDICAL PRACTICE

Клінічний випадок. Тактика клінічної діагностики та фармакотерапії

В.І. Попович, д.мед.н., професор, Івано-Франківський національний медичний університет; **С.П. Кривопустов,** д.мед.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Попередження діагностичної та терапевтичної поліпрагмазії в педіатрії

Пацієнт В., *віком 8 років, має скарги на тяжкість в ділянці обличчя, лихоманку 37,8 °С, утруднене носове дихання, виділення з носа, кашель.*

З анамнезу *відомо, що патологічні симптоми з'явилися 5 днів тому. Спостерігалися підвищена температура тіла, головний біль, нежить та сухий кашель (максимальна вираженість – рано вранці).*

Дані об'єктивного обстеження та результати інструментальних досліджень. *Перкусія та аускультація легень: патологічних змін над легенями не виявлено.*

ЛОР-огляд: *легкий набряк тканин орбіт, незначна гіперемія кон'юнктиви. Пальпація і перкусія в проекції пазух безболісні. Пальпація в точках виходу трійчастого нерва (1-ї та 2-ї гілок) з двох сторін злегка болюча. Лімфовузли шиї не збільшені.* ***Риноскопія:*** *гіперемія, набряк слизової оболонки носа, слизово-гнійні виділення в носових ходах (переважно справа), звуження просвіту носових ходів, незначна девіація носової перегородки вліво.* ***Орофарингоскопія:*** *задня стінка глотки незначно гіперемована, вкрита слизом. Піднебінні мигдалики звичайних розмірів, лакуни чисті.*

На підставі даних огляду та результатів інструментальних досліджень встановлено діагноз: *«Гострий вірусний риносинусит, перебіг середнього ступеня тяжкості».*

Призначено наступне лікування: *Синупрет® (1 драже всередину 3 р/добу протягом 12-14 днів), іригаційна терапія ізотонічним розчином морської води (по 1-2 інстиляції 3-5 р/добу курсом 6-7 днів).*

Коментар експертів

У зазначеному випадку лікар встановив діагноз, ґрунтуючись на положеннях адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Гострий риносинусит» (Державний експертний центр МОЗ України, 2015), та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит» (наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016).

Слід підкреслити, що він скористався сучасними клінічними критеріями діагностики гострого вірусного риносинуситу (ГВРС), які враховують:

– типові клінічні прояви (так звані великі і малі симптоми);

– часові критерії (терміни виникнення та тривалості порушень);

– ступінь тяжкості перебігу захворювання (рис. 1).

Згідно з сучасними регламентуючими документами рентгенографія приносових пазух, спіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, діагностична пункція, мікробіологічне дослідження в рутинній клінічній практиці не рекомендовані. Цей доказово-обґрунтований підхід запобіг діагностичній поліпрагмазії.

Важливо пам'ятати, що лікувальній поліпрагмазії нерідко передує саме діагностична поліпрагмазія з необґрунтованими надмірними діями лікаря, залученням непотрібних, дороговартісних методів діагностики (І. Мадьяр, 1987).

Лікар проаналізував наявність у дитини наступних ознак хвороби:

– закладеність носа / закупорка носових ходів / застій слизу в носі або виділення з носа (ринорея чи постназальне затікання);

– біль/відчуття тиску в ділянці обличчя;

– кашель.

Було здійснено огляд носової (з метою оцінки вираженості набряку, гіперемії, присутності виділень) і ротової порожнини (на предмет синдрому постназального затікання).

У такому випадку рентгенографія параназальних пазух не показана. Звичайні рентгенограми пазух є низькоінформативними та мають обмежену користь у діагностиці риносинуситу через значну кількість хибнопозитивних та хибнонегативних результатів (W.H. McAlister, R. Lusk, H.R. Muntz, 1989; T. Iinuma, Y. Hirota, Y. Kase, 1994).

З огляду на відсутність тяжкої симптоматики, відомостей щодо імуносупресії та підозри на ускладнення хвороби комп'ютерна томографія теж недоцільна. Цей метод не розглядають як першочерговий етап діагностики гострого риносинуситу (J.G. Hansen, E. Lund, 2011).

У презентованому клінічному випадку в пацієнта, крім ознак нежитю та відповідних риноскопічних, орофарингоскопічних та інших проявів гострого риносинуситу, спостерігався кашель. Вказаний симптом вимагає від педіатра, сімейного лікаря, оториноларинголога відповідального підходу до здійснення диференційної діагностики, ретельного аналізу наявної клінічної картини. У зазначеному випадку мав місце гострий кашель, найпоширеніші причини якого у педіатричній практиці – інфекції або бронхоспазм. Слід виключити наявність сторонніх тіл та вплив різноманітних екзогенних подразників, зокрема сигаретного диму.

Надзвичайно важливо з'ясувати, з якими симптомами асоціюється кашель. Так, наявність лихоманки, ознаки гострого риніту, ринофарингіту дозволяють запідозрити гостру респіраторну інфекцію; поєднання головного болю та набряку обличчя свідчить на користь риносинуситу. Вагому роль у встановленні причини кашлю відіграє інформація стосовно його характеру, часу появи та максимальної вираженості. Якщо кашель виникає переважно вночі або в ранні ранкові години, це може вказувати на риносинусит.

У наведеній клінічній ситуації кашель був проявом гострого риносинуситу. До речі, за наявності цього захворювання кашель реєструється у 50-80% дітей (D.Y. Wang, R.S. Wardani, K. Singh, S. Thanaviratananich, G. Vicente, G. Xu та ін., 2011). Механізм появи кашлю на тлі гострого риносинуситу зображено на рисунку 2.

Лікар не призначав додаткових досліджень, спрямованих на подальше з'ясування причин кашлю, оскільки клінічний діагноз був достатньо обґрунтованим та пояснював наявність зазначеного симптому.

У разі ГВРС легкого/середнього ступеня тяжкості, як правило, не виникає потреби у госпіталізації хворого, лікування здійснюється в амбулаторному режимі.

Під час консультування батьків і членів родини маленьких пацієнтів варто акцентувати увагу на характеристиках повітря у житлових приміщеннях (принципово важливі адекватне зволоження повітря, сувора заборона куріння у приміщенні, де знаходиться дитина) та забезпеченні достатнього надходження рідини в організм (її дефіцит істотно погіршує фізико-хімічні властивості назального і бронхіального секрету, провокує дисфункцію мукоциліарного апарату і порушує його евакуаторну функцію).

Лікування ГВРС передбачає дію на основні етіопатогенетичні чинники, провідними серед яких є:

- вірусна флора;
- набряк слизової оболонки;
- порушення реології секрету;
- локальний імунодефіцит на тлі функціонально спроможного остіомеатального комплексу (співусть приносових пазух).

Фармакотерапія призначається з урахуванням тяжкості стану пацієнта.

Етіологічне лікування пацієнту не показане (противірусні засоби призначають лише у разі тяжкого перебігу ГВРС, використання антибактеріальних засобів з метою профілактики ускладнень заборонено). Представлений клінічний випадок – не лише яскрава ілюстрація грамотної та професійної верифікації діагнозу, а й приклад вибору раціональної терапевтичної тактики, що дозволило уникнути поліпрагмазії. Зокрема, не призначалися антибіотики, що свідчить про кваліфікованість і високий рівень професійної майстерності клініциста (як відомо, наразі ситуація з необґрунтованим призначенням антимікробних засобів пацієнтам із вірусними інфекціями є катастрофічною, що зумовлює надзвичайно високу актуальність запобігання такому підходу).

Патогенетично обґрунтоване лікування ГВРС вимагає призначення препаратів з протинабряковою, протизапальною, секретолітичною та імуностимулюючою дією. Аби уникнути застосування 4-5 (а іноді й більше) засобів і мінімізувати ризик поліпрагмазії, слід віддавати перевагу препаратам з комплексною фармакологічною дією та доведеною ефективністю, яка базується на засадах доказової медицини. Представником засобів із комплексним впливом є фітоніринговий препарат Синупрет®.

Аргументи на користь його призначення:

- раціональне поєднання в одній формі на основі п'яти лікарських рослин секретолітичної, протизапальної, протинабрякової, імуностимулюючої та протиінфекційної (активність відносно вірусів і бактерій) дії;
- реалізація етіологічного (противірусного, антибактеріального) впливу та патогенетичних ефектів, спрямованих на реактивацію мукоциліарного кліренсу (розрідження слизу та відновлення розподілу на шари золю і гелю, активація коливань війок миготливого епітелію), зменшення явищ запалення та посилення імунного захисту, забезпечує успіх терапії.

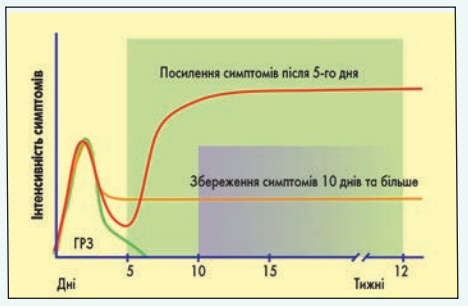
Симптоматичне лікування гострого риносинуситу не є провідним, застосовується на ранніх етапах задля покращення якості життя пацієнта і зосереджене на зменшенні/ліквідації набряку слизової оболонки носової порожнини. З цією метою використовується іригаційна осмотично активна терапія ізотонічними розчинами морської води, які сприяють очищенню слизової оболонки носової порожнини як механічним шляхом, так і за рахунок стимуляції миготливого епітелію.

Правильна та своєчасна верифікація діагнозу дозволила обрати вірну терапевтичну стратегію та запобігти поліпрагмазії. Лікар, наприклад, не призначав протикашльові засоби, адже ключовою метою була терапія основного захворювання – ГВРС, а не усунення окремого симптому.

Як відомо, оцінка клінічної ефективності лікування здійснюється на 3-й і 7-й день на підставі аналізу основних симптомів: 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 тканин орбіт, запальні явища в порожнині носа), а також ступеня тяжкості перебігу. Через 3 дні зафіксовано значний регрес суб'єктивних і об'єктивних ознак порівняно з початковими даними, що було підставою для продовження призначеного лікування. На 7-й день скарги відсутні, загальний стан пацієнта задовільний, що дозволило оцінити результати лікування як одужання.

Наведений клінічний випадок демонструє раціональний підхід клініциста до курації дитини з ГВРС, що дозволив уникнути як діагностичної, так і терапевтичної поліпрагмазії.

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



Легкий перебіг	Тяжкий перебіг
• Слизова або гнійна ринорея • Кашель у денний час • Температура тіла нормальна або незначно підвищена • Наявність неприємного запаху з рота (халітоз) • Іноді набряк тканин орбіти	Те ж саме + • Висока лихоманка (>39°С) • Порушення загального самопочуття • Головний біль

Рис. 1. Складові діагнозу гострого риносинуситу

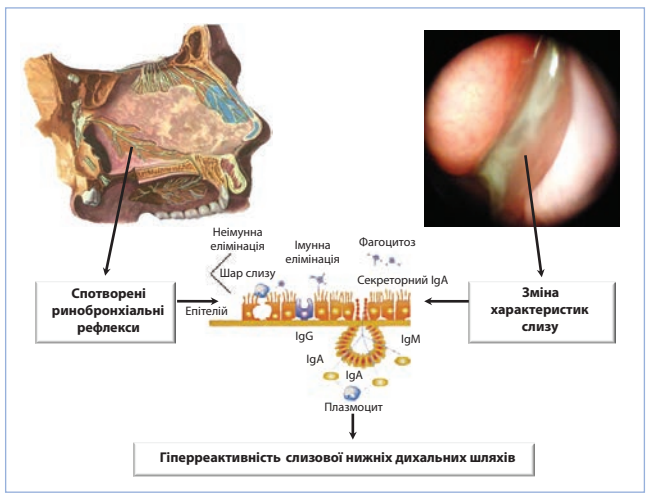


Рис. 2. Кашель у разі гострого риносинуситу

Інновації у лікуванні бронхіальної астми

Завдяки досягненням медицини та фармацевтичної індустрії бронхіальну астму (БА) сьогодні вже не вважають хворобою, що становить пряму загрозу життю хворих. Проте, на жаль, досі ще велика кількість пацієнтів не контролюють своє захворювання, унаслідок чого астма знижує якість їхнього життя, спричиняє втрату працездатності та призводить до значних економічних збитків. 13 жовтня провідні українські фахівці у галузі пульмонології та лікарі-практики зібралися, щоб обговорити шляхи покращення ситуації з контролю БА в Україні. Таку можливість їм забезпечила компанія «Оріон», яка організувала науково-практичний симпозіум «Інновації у лікуванні бронхіальної астми». Захід проводився у форматі телемосту, завдяки чому до нього змогли долучитися лікарі з інших міст – Києва, Дніпра, Харкова та Одеси.

Відкрив симпозіум **головний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Пульмонологія і фтизіатрія», академік НАМН України, заслужений діяч науки і техніки, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки та премії ім. Ф.Г. Яновського, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Іванович Фещенко**. Він зазначив, що на сьогодні БА досі залишається хронічним невиліковним захворюванням, тож зусилля клініцистів мають бути зосереджені насамперед на його контролі, за умови забезпечення якого пацієнти матимуть повноцінне тривале життя.

На жаль, контроль БА на практиці виявляється доволі складним завданням, причому не тільки в Україні. Навіть в економічно розвинених країнах світу показник контролю БА ледь наближається до 50%. Серед можливих причин такої ситуації академік Ю.І. Фещенко назвав складний патогенез БА, який досі продовжують активно вивчати, принаймні на молекулярно-біологічному рівні, та суттєву гетерогенність цієї патології. Так, сьогодні виділено кілька фенотипів БА, що різняться не тільки за типом запалення в дихальних шляхах та клінічним перебігом, а й відповіддю на лікування і прогнозом. В Україні ситуація з контролем БА є ще складнішою через несприятливу соціально-економічну ситуацію, гіподіагностику БА, недостатню доступність сучасних методів лікування для широкого кола пацієнтів.

Щодо лікування БА доповідач нагадав, що провідне місце у терапії цього захворювання посідають інгаляційні кортикостероїди (ІКС) через те, що алергічне запалення є основою патогенезу цієї патології. Проте у значної кількості хворих їх необхідно комбінувати з іншими засобами, особливо за умови тяжкої БА, що є справжнім викликом для сучасної пульмонології. Саме за тяжкого перебігу хвороби дуже важливо визначити фенотип БА й підібрати фенотип-специфічне лікування.

Ще однією важливою особливістю лікування БА академік Ю.І. Фещенко назвав інгаляційний шлях введення більшості ліків й закликав лікарів не забувати про суттєву роль доставкових пристроїв та їх правильне використання для забезпечення ефективності лікування.

Питання терапії БА докладно розглянув у своїй доповіді **завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Юрій Михайлович Мостовой**.

Він зазначив, що під час лікування пацієнтів з БА українські лікарі мають керуватися нормативними документами зі стандартизації медичної допомоги, затвердженими наказом МОЗ України від 08.10.2013 № 868, які створені на основі міжнародних рекомендацій (насамперед керівництва GINA) з урахуванням національних особливостей системи охорони здоров'я.

Згідно із сучасними вітчизняними та міжнародними рекомендаціями лікування БА має дві мети: досягнення контролю симптомів із підтриманням нормального рівня активності та мінімізація майбутніх ризиків (загострень, незворотності бронхообструкції, небажаних явищ). Саме тому терапія БА у більшості випадків не може обмежуватися використанням лише бронхолітиків, що призначені для усунення симптомів. Таке лікування не тільки не забезпечує контролю майбутніх ризиків, а й досить небезпечне з точки зору серцево-судинних ускладнень (у разі використання більше 1 упаковки β_2-агоністу упродовж 3 міс).

Професор Ю.М. Мостовой нагадав, що лікування БА проводять покроково – із поступовим посиленням терапії при недостатньому контролі захворювання. Оскільки в основі цього захворювання лежить запалення, майже на всіх кроках терапії призначають ІКС. Виключенням може бути лише легка інтермітуюча астма, за якої у разі потреби пацієнт може приймати тільки β_2-агоністи короткої дії (1-й крок), проте навіть у таких пацієнтів експерти GINA радять розглянути призначення низьких доз ІКС (альтернативний варіант 1-го кроку). У більшості хворих на БА базисне лікування розпочинають із монотерапії ІКС (2-й крок). За недостатньої ефективності такого лікування до ІКС додають β_2-агоністи тривалої дії (3-й крок), а якщо й цього замало – підвищують дозу ІКС (основний варіант 4-го кроку), додають тіотропій, антагоністи лейкотрієнів чи теофілін (альтернативний варіант 4-му кроку). На 5-му кроці у схему терапії БА можуть бути включені тіотропій, анти-IgE препарати, пероральні кортикостероїди.

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлені кілька молекул ІКС різних виробників – беклометазон, флутиказон, мометазон та будесонід. Цього року арсенал українських лікарів поповнився препаратом Будесонід Ізіхейлер компанії «Оріон», який можна використовувати на 2-му кроці терапії БА. Доповідач наголосив, що Ізіхейлер – це зручний та простий у застосуванні оригінальний сухопорошковий інгалятор зі стабільним високоточним дозуванням, що здатний підвищити прихильність пацієнтів до лікування, а також ефективність терапії.

Для 3-го та наступних кроків терапії «Оріон» пропонує комбінований препарат Буфомікс, що містить будесонід та β_2-агоніст тривалої дії формотерол в інгаляторі Ізіхейлер. Унікальність комбінації будесоніду та формотеролу в тому, що її можна використовувати одночасно як базисну терапію, так і для усунення симптомів. Це зумовлено швидким початком дії формотеролу, яку можна порівняти із сальбутамолом і яка значно перевищує відповідний показник інших β_2-агоністів тривалої дії, про що зазначено в керівництві GINA. Крім того, формотерол продемонстрував сприятливий профіль серцево-судинної безпеки із частотою побічних явищ, що співставна із плацебо (S.C. Campbell et al., 2007). Буфомікс має доведену біоеквівалентність оригінальному препарату будесоніду/формотеролу (S. Lahelma et al. 2015), проте дешевший за нього в розрахунку на одну дозу та місяць терапії.

Про переваги доставкового пристрою Ізіхейлер розповіла **медичний директор «Оріон Корпорейшн» Паула Рітіла** (Фінляндія). Вона зазначила, що Ізіхейлер використовують у клінічній практиці вже понад 20 років і увесь цей час компанія вдосконалює свій доставковий пристрій. Необхідність постійного покращення інгаляторів зумовлена тим, що значна кількість пацієнтів (понад 70% згідно з даними V. Giraud et al., 2002) використовує їх неправильно, що, у свою чергу, негативно позначається на результатах лікування. Метою будь-якої компанії є створення пристрою, ефективність якого мінімально залежала б від можливих помилок пацієнтів. У рекомендаціях Європейського респіраторного товариства (ERS) наголошується, що пацієнтові слід призначати препарат у такому інгаляторі, який він зможе і буде використовувати.

Завдяки багаторічній роботі з удосконалення інгалятора компанії «Оріон» вдалося розробити максимально простий та зручний сухопорошковий доставковий пристрій Ізіхейлер. Його використання передбачає всього три кроки: струсити, натиснути, вдихнути. Ізіхейлер успішно застосовують навіть діти починаючи з 4-5 років (K. Malmstrom et al., 1999), а також пацієнти з дуже низькою функцією легень (з $ОФВ_1$ від 20% від очікуваного; L.P. Malmberg et al., 2010), адже для ефективної інгаляції необхідна пікова швидкість вдиху лише 28 л/хв.

За даними досліджень in vitro, Ізіхейлер забезпечує акуратне дозування протягом усього терміну експлуатації за різних зовнішніх умов (температура, вологість тощо).

Результати метааналізу A. Ahonen і співавт. (2000), до якого було включено 9 порівняльних досліджень, продемонстрували, що Ізіхейлер є більш привабливим для пацієнтів не тільки порівняно з дозованим аерозольним інгалятором (з або без спейсера), а й такими сухопорошковими інгаляторами, як Турбухалер та Дискхалер.

І нарешті, при всіх цих перевагах Ізіхейлер ще й економічно ефективний порівняно з іншими доставковими пристроями.

Отже, призначаючи інгаляційний лікарський засіб в інгаляторі Ізіхейлер, лікарі можуть бути впевнені в тому, що обрали надійний, зручний та простий у використанні доставковий пристрій, який сприятиме економії коштів, забезпечить покращення комплаєнсу і, відповідно, ефективність лікування.

Із завершальною доповіддю виступив **директор регіону СНГ «Оріон Корпорейшн» Віктор Вікторович Пушкарьов**. Він розповів учасникам симпозіуму про те, що фінській компанії «Оріон», яка виробляє лікарські засоби та діагностичні тести, невдовзі виповниться 100 років. Сьогодні компанія представляє свої препарати у багатьох країнах світу, а в Україні деякі із виробів «Оріон» доступні вже кілька десятиліть (Метипред, Регідрон тощо). У портфелі компанії є й кілька всесвітньо відомих оригінальних препаратів, зокрема Симдакс, Сталево, Дексдор тощо.

Цього року «Оріон» виводить на український фармацевтичний ринок пульмонологічну лінійку препаратів в оригінальному доставковому пристрої Ізіхейлер (Будесонід Ізіхайлер, Формотерол Ізіхейлер, Буфомікс), яку успішно використовують у багатьох країнах світу. Доповідач упевнений, що вони швидко здобудуть прихильність українських лікарів та пацієнтів, адже «Оріон» – відомий європейський виробник, що гарантує високу якість своєї продукції при конкурентоздатній ціні.

Крім того, компанія «Оріон» запровадила спеціальну соціальну програму – першу упаковку препарату Буфомікс пацієнт зможе отримати безкоштовно. Це дасть можливість навчити хворого використовувати інгалятор, а також визначитися, чи адекватно підібране лікування, не витрачаючи при цьому коштів пацієнта. Й нарешті, компанія планує надавати всебічну підтримку вітчизняним пульмонологам для покращення медичної допомоги пацієнтам із бронхообструктивними захворюваннями (гранти для молодих науковців для участі в конгресі ERS, безплатне забезпечення пульмонологічних клінік препаратами та мундштуками для інгаляторів тощо).

Підбиваючи підсумки симпозіуму, **академік Ю.І. Фещенко** наголосив, що вартість – важливий аспект лікування, особливо у нинішніх складних соціально-економічних умовах, що склалися в Україні. Чимало пацієнтів з БА після покращення стану відмовляються від базисної терапії чи самовільно зменшують дози препаратів саме через фінансові причини. Тому поява в арсеналі українських лікарів більш доступних та водночас високоякісних протиастматичних препаратів Будесонід Ізіхейлер та Буфомікс здатна покращити результати лікування хворих на БА.

Підготувала ***Наталя Міщенко***

Лечение нетяжелого обострения ХОЗЛ: когда назначать антибиотикотерапию и какой препарат выбрать?

Обострения признаны одним из важнейших неблагоприятных прогностических факторов при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), поэтому их адекватное лечение и профилактика считаются ключевыми задачами в ведении таких пациентов. Известно, что одной из наиболее частых причин обострения ХОЗЛ является бактериальная инфекция. Но в каких случаях необходима антибиотикотерапия и какому препарату отдать предпочтение?

Актуальность обострений ХОЗЛ

Обострением ХОЗЛ называют относительно продолжительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, которое по своей тяжести выходит за пределы обычной суточной вариабельности симптомов, характеризуется острым началом и требует изменения обычной терапии.

В среднем в течение года пациенты с ХОЗЛ переносят 1-2 обострения. Тяжесть обострения ХОЗЛ может варьировать от легкой до жизнеугрожающей, требующей госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Госпитальная летальность среди пациентов с обострениями ХОЗЛ, по данным разных авторов, составляет 5-10% и может достигать 25-30% в ОИТ.

Каждое обострение, даже нетяжелое, является не только причиной ухудшения качества жизни пациентов и существенных социально-экономических затрат, но и фактором, способствующим более быстрому прогрессированию заболевания, его худшим исходам и сокращению продолжительности жизни больных. Поэтому неудивительно, что адекватное лечение и профилактика обострений признаны одними из основных задач в лечении ХОЗЛ.

Применение антибактериальных препаратов при обострении ХОЗЛ: целесообразность и выбор препарата

Причины обострения ХОЗЛ разделяют на две группы – инфекционные (вирусы, бактерии) и неинфекционные (декомпенсация сопутствующих заболеваний, неадекватная базисная терапия ХОЗЛ, прием некоторых лекарственных средств, аэрополлютанты и др.). Наиболее часто (примерно в 50% случаев) обострения ХОЗЛ имеют бактериальную природу.

Но как без микробиологического исследования, которое требует достаточно продолжительного времени, выделить пациентов с вероятным бактериальным обострением ХОЗЛ для назначения антибиотикотерапии? Эффективным инструментом для этого является классификация, предложенная N.R. Anthonisen и соавт. Она разделяет пациентов на три группы в зависимости от наличия одного или нескольких симптомов обострения: появление гнойной мокроты или усиление пурулентности, увеличение объема мокроты и усиление одышки. I тип обострения подразумевает наличие всех трех симптомов, II тип – двух, III тип – одного основного и по крайней мере 1 из дополнительных признаков (перенесенное в течение предшествующих 5 дней острое респираторное заболевание; наличие лихорадки без другой явной причины; усиление стридорозного дыхания или кашля; повышение исходной частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20%).

Согласно современным рекомендациям антибиотикотерапия оправданна при I и II типе обострений, то есть при наличии как минимум двух ключевых симптомов бактериального обострения, причем обязательным из них является появление гнойной мокроты или усиление ее пурулентности. Также антибиотикотерапия показана при любом тяжелом обострении, требующем ИВЛ. Такие факторы, как частые обострения в анамнезе (4 и более в предшествующий год), $ОФВ_1$<50% от должной, возраст 65 лет и старше, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (в частности сердечная, почечная и печеночная недостаточность), служат вескими аргументами в пользу максимально раннего начала антибиотикотерапии.

Что касается выбора препарата, то он определяется рядом критериев: активностью в отношении предполагаемых возбудителей, вероятностью региональной резистентности, безопасностью (с учетом сопутствующих заболеваний и особых состояний), удобством применения, стоимостью.

Нетяжелые обострения ХОЗЛ чаще всего вызываются такими респираторными патогенами, как Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis. Согласно ряду клинических исследований на долю Haemophilus spp. приходится до 60% от всех идентифицированных бактерий при обострениях ХОЗЛ. Особенно актуален этот микроорганизм у курильщиков. Реже причинными факторами нетяжелых бактериальных обострений могут выступать Streptococcus pneumoniae и бактерии рода Enterobacteriaceae. У лиц, страдающих сахарным диабетом, возрастает вероятность обострений клебсиеллезной этиологии.

Как мы видим, среди возбудителей нетяжелых обострений ХОЗЛ преобладают грамотрицательные микроорганизмы, что возможно и объясняет недостаточную эффективность ряда антибиотиков, традиционно используемых при других респираторных инфекциях. Так, например, в анализе C. Destache и соавт. (1999) наименее благоприятные результаты лечения были отмечены при использовании амоксициллина, ко-тримоксазола, эритромицина и тетрациклина. Вполне логично предположить, что для лечения обострений ХОЗЛ стоит отдавать предпочтение препаратам, наделенных высоким бактерицидным потенциалом в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Преимущества цефиксима в лечении бактериального обострения ХОЗЛ

Цефиксим – пероральный цефалоспорин III поколения – является одним из наиболее активных антигемофильных препаратов, а также демонстрирует выраженный бактерицидный эффект в отношении штаммов пневмококка, чувствительных к пенициллину, и Moraxella catarrhalis. Цефиксим устойчив к действию бета-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Среди дополнительных преимуществ цефиксима следует также выделить некоторые фармакокинетические и фармакодинамические особенности. Во-первых, среди пероральных цефалоспоринов цефиксим характеризуется наиболее длительным периодом полувыведения, достигающим 3-4, а в некоторых случаях – 9 ч. Препарат характеризуется хорошим тканевым проникновением. Концентрация в слизистой бронхов, бронхиальном секрете и мокроте составляет соответственно 35-40, 10-20 и 0-4% от концентрации препарата в сыворотке. Через 8,4 ч после приема цефиксима накопление препарата в легочной ткани составляет 43%, что обеспечивает концентрацию в пределах 1,3 мкг/мл.

С фармакодинамической точки зрения эффективность цефиксима определяется временем, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4-5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации в очаге инфекции. Для оптимального бактерицидного эффекта необходимо, чтобы этот показатель перекрывал интервал между введениями не менее чем на 50%. С этой точки зрения цефиксим, даже при однократном суточном приеме, обеспечивает требуемые показатели в отношении основных респираторных возбудителей.

Помимо клинической и микробиологической эффективности важными критериями выбора являются переносимость и удобство приема препарата, поскольку от этих параметров во многом зависит приверженность к проводимой терапии. Хороший комплайенс – это залог не только высокой эффективности, но и предупреждения селекции резистентных возбудителей. В отличие от многих других антибиотиков цефиксим характеризуется достаточно низкой частотой гастроинтестинальных явлений и редко требует отмены из-за нежелательных реакций. Цефиксим применяется 1-2 раза в сутки относительно непродолжительным курсом (от 5 до 7-10 дней), что также способствует повышению приверженности к лечению.

Эффективность цефиксима в лечении обострения ХОЗЛ и профилактике рецидивов: данные доказательной медицины

В ряде клинических исследований цефиксим продемонстрировал высокую клиническую эффективность, в том числе в сравнении с другими антибактериальными препаратами. Например, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании J. Lorenz и соавт. (1998), в котором приняли участие 222 пациента с обострением хронического бронхита, клиническая эффективность 5-дневного курса лечения цефиксимом (400 мг 1 раз в сутки) составила 91%.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании H.C. Neu и T.W. Chick (1993) применение цефиксима (400 мг 1 раз в сутки) у пациентов с внебольничными инфекциями нижних отделов дыхательных путей, включая обострение хронического бронхита, обеспечило клиническую эффективность на уровне 88%. Когда в анализ были включены пациенты, у которых была лабораторно подтверждена инфекция (Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis или Streptococcus pneumoniae), показатель клинической эффективности составил 96%, бактериологической – 90%.

Определение потенциала цефиксима в лечении острых внебольничных инфекций нижних дыхательных путей было целью анализа R. Quintiliani и соавт. (1996), включившего 8 рандомизированных контролируемых исследований. Авторы установили, что в группе пациентов с обострением ХОЗЛ клиническая эффективность цефиксима составила 92%, в то время как амоксициллина/клавуланата – 73%.

Важным критерием эффективности антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ является не только клинический ответ, но и частота рецидивов. Известно, что более продолжительные ремиссии отмечаются у тех больных, которым удалось добиться полной эрадикации этиологически значимого микроорганизма. В случае неполной эрадикации антибиотикотерапия лишь уменьшает микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих случаях нестойкие и непродолжительные.

Целью исследования И.А. Гучева и соавт. (2013) была оценка эффективности цефиксима по частоте как клинического улучшения, так и рецидивов инфекции за полугодовой период у лиц с обострением ХОЗЛ. В эту наблюдательную программу включали пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет с наличием нетяжелого ХОЗЛ ($ОФВ_1$ вне обострения >50% от должного, соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ после ингаляции β_2-агониста – менее 0,7), с 1-3 обострениями за предшествовавший год и с обострением ХОЗЛ I или II типа по Anthonisen на момент включения в исследование.

Участникам клинического испытания назначали цефиксим (Супракс®) по 400 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи в течение 5-6 дней. В случае ранней неэффективности терапии или при развитии рецидива в течение первых 30 сут пациенты получали моксифлоксацин 400 мг/сут до 5 сут, при позднем рецидиве проводилась терапия амоксициллином/клавуланатом в дозе 625 мг 3 раза в сутки 5-7 дней.

В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана клиническая эффективность терапии на 30-й день после начала лечения. Основной вторичной конечной точкой была противорецидивная эффективность примерно через 6 мес.

Критериям включения в исследование соответствовали 32 пациента, из которых 31 больной завершил испытание. Вывод из исследования 1 человека был связан с его недоступностью на втором и последующих визитах.

На 30-е сутки лечения клиническая эффективность терапии цефиксимом составила 84% (27/32), причем у 1 пациента, включенного в группу неэффективности, эффект терапии соответствовал понятию «неопределенного». При исключении данного случая клиническая эффективность составила 87% (27/31). Группа неэффективной терапии описывается следующим образом: у 2 пациентов отмечено развитие ранних, до 30 сут, рецидивов; у 2 оставшихся отмечено сохранение симптомов заболевания без существенной динамики или с ухудшением на 4-5-е сутки терапии, что потребовало назначения респираторного фторхинолона. В последующем у пациентов, получивших фторхинолон, случаев рецидивов не отмечено, динамика разрешения симптомов не отличалась от аналогичной в группе цефиксима.

Дальнейшее наблюдение за пациентами, лечение которых было расценено как эффективное, выявило развитие рецидивов у 19% (5/27), а при анализе всех пациентов, завершивших исследование, – у 16% (5/31).

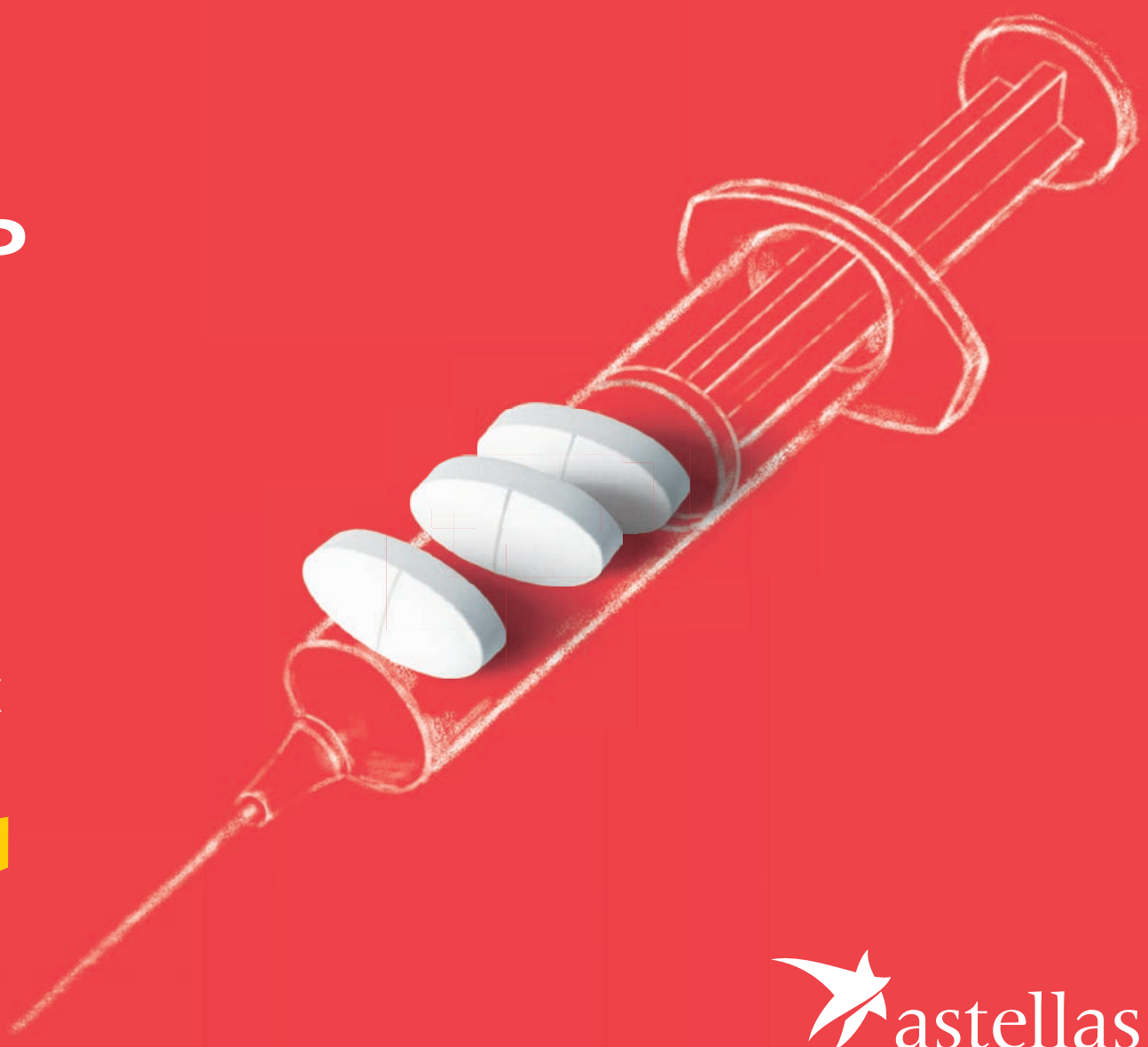
Развитие нежелательных явлений отмечено у 19% (6/32) пациентов, причем все они характеризовались как легкие, самостоятельно проходящие, не потребовавшие прекращения антибиотикотерапии и дополнительного лечения.

Таким образом, цефиксим благодаря высокой клинической и микробиологической эффективности, хорошему профилю безопасности и удобству применения может рассматриваться в качестве средства выбора для лечения вероятного бактериального обострения ХОЗЛ (I или II тип по Anthonisen). Благодаря высокой бактерицидной активности, в том числе в отношении актуальных для обострения ХОЗЛ грамотрицательных возбудителей (Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis), цефиксим может обеспечить не только быстрое разрешение обострения, но и снижение риска рецидивов.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Ін’єкційна ефективність в таблетках[1]

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-органів[2]

Забезпечує 100% ерадикацію *H. influenzae* та довготривалу ремісію при ХОЗЛ[2]

SUS/2016/0006/UA

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). Цефорал 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 реакці: 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 сенсибілізацією (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.

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

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.drlz.kiev.ua/

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

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

А. Еспозіто, М.О. Валентіно, Д. Бруццезе, М. Бочино, А. Понтічелло, А. Станціола, А. Сандуцці, Італія

Карбоцистеїн у профілактиці загострень хронічного обструктивного захворювання легенів: дослідження CAPRI

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), що охоплює хронічний бронхіт, емфізему та новий фенотип – «перехресний синдром ХОЗЛ-астма», – хронічне прогресуюче респіраторне захворювання, якому можна запобігти й ефективно лікувати. ХОЗЛ асоціюється зі значними коморбідними захворюваннями і позалегеневими ефектами, які здатні обтяжувати його перебіг.

ХОЗЛ характеризується як незворотна і така, що персистує і прогресує, обструкція потоку повітря, яка супроводжується ремоделюванням дихальних шляхів, гіперсекрецією слизу та руйнуванням альвеолярних перетинок. На додаток до зниження легеневої функції у пацієнтів із ХОЗЛ спостерігаються хронічні виділення мокроти, кашель і задишка. Ці симптоми є особливо виразними під час загострення ХОЗЛ – стійкого погіршення стану пацієнта, що виходить за межі звичайних повсякденних коливань, має гострий початок і може потребувати додаткової терапії. На сьогодні ХОЗЛ займає 4-те місце серед найчастіших причин смерті й асоціюється зі значними соціально-економічними втратами. За прогнозами експертів, у разі збереження нинішньої тенденції щодо куріння уже в 2020 році ХОЗЛ посяде 3-тє місце серед причин смерті.

ХОЗЛ розвивається як виражена хронічна запальна відповідь на інгальовані подразники, насамперед на тютюновий дим. Ця відповідь забезпечується переважно нейтрофілами і макрофагами, а у курців, крім того,– еозинофілами і цитотоксичними Т-лімфоцитами. Окислювальний стрес унаслідок високих концентрацій вільних радикалів, які утворюються під час куріння та вивільняються запальними клітинами, також пошкоджують тканини легенів. У легеневому епітелії, який постійно зазнає впливу токсичних екзогенних полютантів і ендогенних вільних радикалів, розвиваються глибокі патологічні зміни.

Унаслідок високого кровопостачання і великої площі поверхні легені є надзвичайно чутливими до окислювального стресу. Курці та пацієнти із ХОЗЛ мають знижену антиоксидантну ємність плазми внаслідок підвищеного вивільнення активних форм кисню (АФК) нейтрофілами і моноцитами периферичної крові та зменшення кількості сульфгідрильних груп білків. Нещодавно було встановлено, що у курців знижуються рівні антиоксидантів, зокрема глутатіону, вітамінів Е та С, що асоціюється із тяжкістю загострень ХОЗЛ. Починаючи з 2006 р. було опубліковано декілька Кокранівських оглядів, які продемонстрували ефективність низки препаратів у профілактиці загострень ХОЗЛ. Застосування муколітиків сприяло статистично значущому зниженню частоти загострень та зменшенню кількості днів тимчасової непрацездатності, проте в жодній із цих робіт не було підтверджено профілактичного ефекту муколітиків упродовж тривалого часу. Zheng і співавт. (2008) в ході багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного в Китаї, встановили, що тривале (протягом 12 міс) лікування карбоцистеїном у комбінації із довго- і короткодіючими бронходилататорами, антихолінергічними засобами та інгаляційними кортикостероїдами забезпечило зниження частоти загострень незалежно від ступеня тяжкості захворювання, куріння та застосування інгаляційних кортикостероїдів.

Проведення дослідження мало на меті підтвердити профілактичний ефект 12-місячного щоденного призначення карбоцистеїну стосовно частоти загострень у пацієнтів європеоїдної раси з ХОЗЛ.

Методи

До дослідження були залучені чоловіки й жінки віком від 40 до 80 років, яким було діагностовано ХОЗЛ із відношенням постбронходилатаційного об'єму форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) до постбронходилатаційної форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЄЛ) ($ОФВ_1$/ФЖЄЛ) <0,7 і $ОФВ_1$ 25-79% від належного, принаймні одним загостренням ХОЗЛ упродовж останнього року, з гарними мовними та письмовими здібностями й незалежно від анамнезу куріння. Тяжкість ХОЗЛ визначали згідно з рекомендаціями GOLD.

Критерії виключення: обмежена рухливість, злоякісні новоутворення, дифузні двобічні бронхоектази, психіатричні розлади, трансплантація органів в анамнезі, системні захворювання із залученням легенів, відома або очікувана гіперчутливість до досліджуваного препарату, лікування карбоцистеїном >7 діб і >4 циклів, участь у дослідженні іншого препарату в останні 12 міс. Частоту загострень за минулий рік моніторували за допомогою щоденників, у яких пацієнти записували власні спостереження про зміну свого стану. Протокол дослідження було схвалено локальним етичним комітетом, усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на свою участь.

Загалом до дослідження CAPRI (Carbocysteine in Prevention of exaceRbation of COPD) було залучено 89 пацієнтів із ХОЗЛ, за якими спостерігали у клініці Мональді (м. Неаполь, Італія) (табл. 1). Упродовж усього терміну спостереження жоден із пацієнтів не приймав оральні кортикостероїди, алкоголь або інші наркотичні речовини.

Пацієнтам призначали карбоцистеїн у вигляді лізинової солі 2,7 г/добу, що еквівалентно карбоцистеїну 1,5 г/добу (1 пакетик, що містить гранули для приготування орального розчину). Пацієнтів обстежували кожні 3 міс до завершення дослідження. Щоразу визначали життєві показники, можливі ознаки загострень і побічних ефектів. У пацієнтів визначали демографічні та антропометричні параметри – вік, стать, зріст, масу тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, медичний анамнез, супутні захворювання, анамнез куріння (у тому числі пасивне куріння в дитинстві), наявність професійних шкідливостей тощо. Крім того, визначали дату встановлення діагнозу ХОЗЛ, його симптоми та спірометричні показники, здійснювали аналіз газового складу крові і виконували тест із 6-хвилинною ходьбою (6MWT). Крім того, кожен пацієнт заповнював два опитувальники – для оцінки якості життя (SGRQ; респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія) та симптомів ХОЗЛ (CAT; тест оцінки ХОЗЛ).

Пацієнти продовжували отримувати базисну терапію ХОЗЛ (бронходилататори короткої і тривалої дії, антихолінергічні препарати, інгаляційні кортикостероїди). Системні кортикостероїди, антибіотики або протикашльові препарати застосовували лише у разі необхідності лікування загострень.

Первинною кінцевою точкою була частота загострень протягом 1 року терапії карбоцистеїном. Загострення визначали за критеріями Anthonisen, тобто за умови персистенції протягом ≥2 днів ≥2 великих симптомів (задишка, збільшення об'єму або гнійності мокроти) або 1 основного і 1 малого симптому (інфекція верхніх дихальних шляхів, свистяче дихання, лихоманка без очевидних причин).

Вторинні кінцеві точки включали оцінку якості життя, індекс BODE,

Флюдітек сироп 2%, Р.П. № UA/8082/01/01 від 12.07.2013 р.
Флюдітек сироп 5%, Р.П. № UA/8082/01/02 від 12.07.2013 р.

Таблиця 1. **Клініко-демографічні характеристики пацієнтів**

Характеристика	Значення
Вік, роки; m±SD	67,8±8,6
Стать; n (%)	
Жінки	19 (22,4)
Чоловіки	66 (77,6)
Професійні шкідливості, n (%)	27,6±4,8
Куріння; n (%)	
Ніколи не курили	10 (11,8)
Курили в минулому	39 (45,9)
Курили на момент залучення до дослідження	36 (42,4)
Пачко-роки; медіана (25-й – 75-й перцентиль)	50 (40; 86,25)
Стадія ХОЗЛ; n (%)	
GOLD II	58 (69,3)
GOLD III	18 (68,2)
GOLD IV	9 (9,8)
Пасивне куріння; n (%)	
Ні	27 (31,8)
Так	58 (68,2)
Роки після встановлення діагнозу; медіана (25-й – 75-й перцентиль)	4 (2; 10)
Фенотип ХОЗЛ; n (%)	
Емфізематозний	38 (44,4)
Хронічний бронхіт	47 (55,6)
Індекс маси тіла; медіана (25-й – 75-й перцентиль)	28 (24,8; 31)

Таблиця 2. **Кількість загострень і покращення якості життя, представлені у вигляді медіани (25-й – 75-й перцентиль)**

	T0	T12	p
Кількість загострень	2 (1; 3)	1 (1; 2)	<0,001
SGRQ: симптоми	56 (42,5; 70)	42 (20,5; 55)	<0,001
SGRQ: активність	72 (59; 89,5)	60 (45; 80)	<0,001
SGRQ: вплив ХОЗЛ	47 (29; 60,5)	36 (15; 56,5)	<0,001
SGRQ: загальна оцінка	58 (42,5; 70)	45 (25,5; 62,5)	<0,001
CAT	19 (12; 25)	17 (10; 23)	<0,001
6MWT, м	396 (352; 440)	418 (352; 484)	<0,001

результати 6MWT та інші параметри наприкінці спостереження (T12) порівняно з вихідними показними (T0) індивідуально у кожного пацієнта.

Результати

Популяцію дослідження було проаналізовано наприкінці періоду дослідження (T12), упродовж якого пацієнти щоденно отримували карбоцистеїн. Чотири пацієнти були виключені зі спостереження: два – унаслідок гастроінтестинальних розладів, пов'язаних із препаратом, один – через низьку прихильність до терапії і в одного пацієнта спостерігалося кровохаркання, пов'язане з нещодавно діагностованим раком легенів. Решта пацієнтів повідомляли лише про легкі побічні ефекти, які не потребували відміни досліджуваного препарату.

Аналіз отриманих даних виявив статистично значуще зниження частоти загострень порівняно з минулим роком (середня кількість загострень: 2±1,3 (T0) vs 1±1,2 (T12); p<0,001) (табл. 2).

Це зниження було більш значущим у пацієнтів із фенотипом «хронічний бронхіт» (n=40; 85,1%) порівняно з пацієнтами з «емфізематозним» фенотипом (n=7; 14,9%) (p<0,001).

Наприкінці спостереження (T12) також спостерігалося статистично значуще збільшення пройденої дистанції у метрах (тест 6MWT): 396±44 (T0) vs 418±62 (T12) (p<0,001) (табл. 2).

Порівняння результатів тестів якості життя на початку і наприкінці спостереження продемонструвало статистично значуще покращення цього показника – як окремих доменів SGRQ (активність, симптоми, вплив захворювання), так і сумарної оцінки (p<0,001).

Зв'язок частоти загострень із тяжкістю захворювання, тобто стадією GOLD, після лікування не мав статистичної значущості.

Зниження частоти загострень не корелювало з активним або пасивним курінням, застосуванням інгаляційних кортикостероїдів, наявністю професійних шкідливостей та рівнем освіти пацієнтів.

Обговорення

Результати проведеного дослідження демонструють, що щоденний упродовж 12 міс прийом карбоцистеїну значно знижує кількість загострень (p<0,001). Первинна кінцева точка була досягнута після 12 міс терапії, тоді як у дослідженні PEACE ті самі результати були отримані через 6 міс. Poole і Black (2006) проаналізували 26 рандомізованих контрольованих досліджень (7335 учасників), у ході яких муколітики призначали принаймні впродовж 2 міс, і констатували значне зниження частоти загострень. Проте більш глибокий аналіз літературних джерел свідчить про інші результати, відтак рекомендації щодо застосування муколітиків на додаток до базисної терапії ХОЗЛ з метою зниження частоти загострень і покращення якості життя втрачають силу.

Результати дослідження CAPRI, ураховуючи дуже низьку кількість побічних ефектів і гарну переносимість карбоцистеїну, свідчать на користь подовженого, принаймні протягом 12 міс, призначення цього препарату.

Важливим моментом у ході проведення дослідження є те, що зниження частоти загострень повністю не залежало від застосування інгаляційних кортикостероїдів. Ці дані відрізняються від дослідження BRONCUS, у ході якого як муколітик призначали N-ацетилцистеїн. Стосовно вторинних кінцевих точок спостерігалося статично значуще зниження оцінки SGRQ (тобто покращення якості життя). Легенева функція ($ОФВ_1$, ФЖЄЛ, $ОФВ_1$/ФЖЄЛ) суттєво не покращилася, чого очікували і що відповідає результатам інших схожих досліджень. Проте досягнуто значного збільшення пройденої дистанції (6MWT) і, відповідно, значного зниження індексу BODE. Останній результат є дуже важливим, оскільки у пацієнтів із ХОЗЛ індекс BODE порівняно з $ОФВ_1$ є більш вірогідним предиктором загальної смертності та ризику смерті від респіраторних причин.

Висновки

Окислювальний стрес є провідним компонентом патогенезу ХОЗЛ, тому вплив на нього за рахунок призначення екзогенних або підвищення рівнів ендогенних антиоксидантів є важливою метою лікування ХОЗЛ. Карбоцистеїн – муколітичний препарат із протизапальними та антиоксидантними властивостями, і саме антиоксидантний ефект, вірогідно, зумовив отримані в цьому дослідженні результати. Іще одним цікавим аспектом карбоцистеїну є його здатність модулювати функцію епітеліальних клітин, що вкривають дихальні шляхи, у тому числі за рахунок експресії ICAM1, яка є рецептором для риновірусів – патогенів, що найчастіше спричиняють застуду. Таким чином, карбоцистеїну належить надважлива роль у тривалому лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ. Незважаючи на те що муколітичні агенти на сьогодні не рекомендовані керівництвом GOLD до рутинного застосування (рівень доказів D), результати дослідження CAPRI свідчать на користь тривалого використання цих препаратів як потужних антиоксидантів, здатних покращити ведення пацієнтів із ХОЗЛ.

Список літератури знаходиться в редакції.

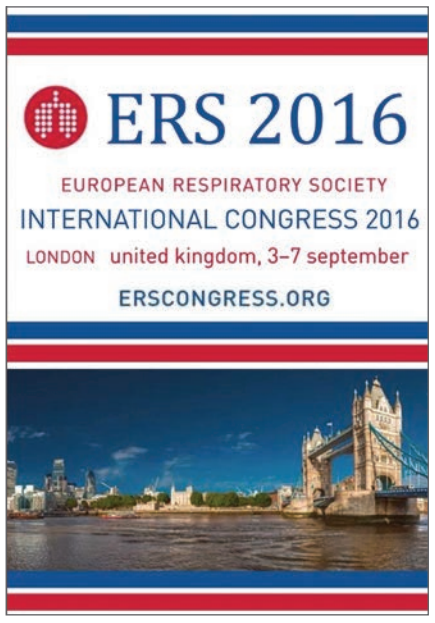
Стаття друкується у скороченні.

Esposito A., Valentino M.R., Bruzzese D. et al. Effect of CArbocisteine in Prevention of exaceRbation of chronic obstructive pulmonary disease (CAPRI study): An observational study. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 37 (2016) 85e88.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Архів з 2003 року



Эволюция базисной терапии бронхиальной астмы и ХОЗЛ

По материалам 26-го конгресса Европейского респираторного общества, 3-7 сентября, г. Лондон, Великобритания

26-й конгресс Европейского респираторного общества (ERS) стал значимым глобальным событием для респираторной медицины. Учитывая масштабность мероприятия (количество делегатов в этом году превысило 20 тыс.), в качестве площадки для его проведения был выбран London Excel – один из крупнейших выставочных центров Великобритании.
Пульмонология является одним из приоритетных направлений научно-исследовательской работы немецкой фармацевтической компании Boehringer Ingelheim. На ERS-2016 при поддержке Boehringer Ingelheim прошли симпозиумы, на которых были представлены новейшие достижения в ведении хронической бронхообструктивной патологии – бронхиальной астмы (БА) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Профессор Сорен Педерсен (Дания) рассказал о важных изменениях в рекомендациях по ведению БА Глобальной инициативы по борьбе с астмой (GINA), касающихся фармакотерапии. В частности, новыми препаратами, рекомендуемыми на шаге 5, стали омализумаб и меполизумаб. В GINA-2015 на шаге 5 тиотропия бромид наравне с оральными кортикостероидами рекомендовался в качестве «других возможных контролирующих препаратов»; в GINA-2016 статус тиотропия на этом шаге был повышен до «предпочтительного контролирующего препарата» (рис.). Кроме того, тиотропий теперь рекомендуется для применения у детей в возрасте 12 лет и старше (прим. ред. – в Украине лекарственный препарат Спириva Респимат пока разрешён к применению только с 18 лет).

По словам докладчика, уже получены данные об эффективности и безопасности тиотропия и у детей в возрасте до 11 лет. Так, результаты исследования CanoTinA-asthma показали, что назначение тиотропия Респимат в качестве дополнительной терапии детям в возрасте от 6 до 11 лет, которые уже используют ингаляционные кортикостероиды (ИКС) или же сочетают ИКС с другими лекарственными средствами для поддерживающей терапии астмы, значительно улучшает легочную функцию. При этом безопасность и переносимость тиотропия Респимат были сопоставимы с таковыми показателями плацебо. Кроме того, новый post-hoc анализ исследования NinoTinA-asthma свидетельствует о том, что эффективность и безопасность тиотропия Респимат у детей в возрасте от 1 года до 5 лет при добавлении его к поддерживающей терапии сравним с соответствующими показателями, зафиксированными у более старших детей и у взрослых.

О значимости обострений ХОЗЛ для прогноза и способах их профилактики рассказал **профессор Гарвардского Университета, доктор Бартоломе Селли (США).**

В соответствии с определением Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) обострение – это событие в течении заболевания, характеризующееся острым изменением имеющихся у пациента одышки, кашля и/или отделения мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для изменения плановой терапии.

Похожее определение дает GOLD (2013): «острое событие, характеризующееся усугублением симптомов пациента, выходящее за рамки ежедневных колебаний и требующее изменения лечения».

Согласно Национальному институту клинического мастерства Великобритании (NICE) под обострением следует понимать ухудшение симптомов, превышающее обычную вариабельность, имеющее острое начало и часто требующее модификации терапии; указывается, что основными симптомами обострения являются усугубление одышки, повышение продукции мокроты и изменение ее цвета.

Проблема всех вышеуказанных определений состоит в том, что они не учитывают синдромы ХОЗЛ, как это имеет место, например, при классификации ишемической болезни сердца (табл. 1).

В проспективном исследовании J.J. Soler-Cataluna и соавт. (2005) была показана четкая взаимосвязь между количеством обострений ХОЗЛ и выживаемостью пациентов. Исследование этой зависимости у 604 пациентов показало, что у больных ХОЗЛ без серьезных обострений выживаемость в течение 5 лет достигала около 70%, при возникновении 1-2 обострений этот показатель снижался до 50%, а при наличии 3-4 обострений составил только 25%.

Влиянию частоты обострений на течение ХОЗЛ было посвящено крупное популяционное исследование S. Suissa и соавт. (2012). Общая выборка включила 73 106 пациентов, период наблюдения составил 17 лет. Было установлено, что риск развития последующего обострения значительно возрастал с каждым новым обострением – от 3-кратного после второго перенесенного обострения до 24-кратного после десятого обострения по сравнению с риском после первого обострения. В свою очередь, риск летального исхода возрастал по мере увеличения числа перенесенных обострений: после второго тяжелого обострения ХОЗЛ летальность была в 1,9 раза выше, чем после первого обострения, а после десятого обострения – в 4,5 раза выше. Летальность после тяжелого обострения ХОЗЛ была максимальной (40 случаев на 10 тыс. пациентов в день) в течение первой недели после поступления пациентов в стационар и постепенно снижалась в течение последующих трех месяцев (до пяти случаев на 10 тыс. пациентов в день).

В руководстве по профилактике обострений ХОЗЛ Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (ACCP/CTS, 2015) указывается, что частоту обострений снижают: вакцинация против гриппа и пневмококка, отказ от курения, легочная реабилитация, обучение пациентов, длительнодействующие β_2-агонисты (ДДБА) vs короткодействующих β_2-агонистов, длительнодействующие антагонисты мускариновых рецепторов (ДДАМ) vs плацебо, ДДАМ vs ДДБА, макролиды vs плацебо, ингибиторы фосфодиэстеразы-4 vs плацебо, ацетилцистеин vs плацебо, ИКС/ДДБА vs плацебо и ИКС/ДДБА vs антагонистов лейкотриенов. Эти стратегии нацелены на два ключевых патогенетических фактора ХОЗЛ: воспаление и нарушенную механику дыхания.

Роль ДДАМ в профилактике обострений ХОЗЛ была продемонстрирована в масштабном 4-летнем исследовании UPLIFT, в котором тиотропий снижал риск обострений в целом на 14% и также на 14% – риск обострений, требовавших госпитализации. Кроме того, терапия тиотропием статистически значимо снижала общую смертность на 16%.

В других исследованиях тиотропий показал преимущество в снижении частоты тяжелых обострений над гликопирронием (исследование SPARK), индакатеролом (INVIGORATE), салметеролом (POET-COPD), комбинацией гликопиррония/индакатерол (SPARK) и флутиказон/салметерол (INSPIRE).

По сравнению с монотерапией ДДБА комбинированные препараты ИКС/ДДБА в большей степени снижают риск обострений, однако они не влияют на смертность и частоту госпитализаций и к тому же повышают риск развития пневмонии.

Таким образом, обострения ХОЗЛ, развивающиеся вследствие усугубления локального и системного воспаления, повышают респираторную нагрузку и без того дисфункциональной дыхательной системы. Центральным клиническим событием обострения является повышение респираторного драйва и частоты дыхания с увеличением гиперинфляции и одышки, и главная задача лечения обострения состоит в том, чтобы разорвать этот порочный круг. Для профилактики обострений следует использовать мультидисциплинарный подход (табл. 2), обязательно включающий бронходилататоры.

О поддерживающей терапии ХОЗЛ рассказал **профессор Университета Ливерпуля (Великобритания), доктор Питер Каверли.** По его словам, на сегодня в ведении ХОЗЛ стоят два важных вопроса: какие пациенты должны получать ИКС и какой препарат следует использовать для стандартной бронходилатационной терапии.

Проблемой при назначении ИКС пациентам с ХОЗЛ является повышение риска пневмонии. Например, в исследовании M.T. Dransfield и соавт. (2013) комбинация вилантерол/флутиказона фуроат ассоциировалась с двукратным увеличением частоты развития пневмонии по сравнению с монотерапией вилантеролом, при этом наблюдалось дозозависимое повышение риска фатальной пневмонии в группах более высоких доз флутиказона. В то же время в исследовании WISDOM ступенчатая, в течение 3 месяцев, отмена ИКС с сохранением терапии салметеролом и тиотропием не выявила большей частоты обострений у пациентов с тяжелым и среднетяжелым ХОЗЛ по сравнению с продолжением терапии ИКС.

Тем не менее существует небольшая подгруппа пациентов с ХОЗЛ, которые могут получить пользу от назначения ИКС,– это больные с повышенной эозинофилией мокроты (≥300 клеток/мкл) и ≥2 обострениями за прошлый год (P.M.A. Caverley, 2016). У таких пациентов ИКС при регулярном использовании снижают частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, однако их влияние на другие значимые

Таблица 1. **Предлагаемые клинические определения синдромов ХОЗЛ по аналогии с ИБС (адаптировано по B.R. Celli, P.J. Barnes, 2007)**

ИБС		ХОЗЛ	
Нестабильная стенокардия	Усугубление боли в груди ЭКГ и лабораторные показатели: нет признаков инфаркта	Нестабильное ХОЗЛ	Усугубление одышки по ВАШ <4/10 ЧД <24/мин Лейкоцитоз <9×10⁹/л СРБ <10 мг/дл ЧСС <95 уд/мин
Инфаркт миокарда	Боль в груди ЭКГ и лабораторные показатели: повреждение миокарда	Обострение	Одышка по ВАШ ≥4/10 Нет пневмонии Лейкоцитоз ≥9×10⁹/л СРБ ≥10 мг/дл BNP <400 пг/мл D-димер = 0
Кардиогенный шок	Тот же синдром плюс шок	Тяжелое обострение	Тот же синдром плюс гиперкапния >45 мм рт. ст.

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ЧД – частота дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений, СРБ – С-реактивный белок, BNP – мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2. **Десять шагов ведения ХОЗЛ (адаптировано по J.M. Marin et al., 2016)**

Профилактика	I	Помочь с отказом от курения
Диагностика	II	Заподозрить ХОЗЛ: одышка, кашель, мокрота
	III	Подтвердить диагноз: провести спирометрию
	IV	Оценить выраженность одышки, определить индекс массы тела, функциональные возможности и риск обострений
	V	Оценить наличие сопутствующих заболеваний, в частности рака, заболеваний сердца, остеопороза, депрессии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
Лечение	VI	Содействовать вакцинации
	VII	Поощрять физическую активность
	VIII	Назначить специфическое лечение
	IX	Проконтролировать правильность использования ингаляторов и препаратов
Мониторинг	X	Запланировать наблюдение и оценить ответ на лечение

клинические исходы является сомнительным. Альтернативой ИКС может быть поддерживающая терапия двумя бронходилататорами.

Как известно, сниженный уровень физической активности у пациентов с ХОЗЛ является достоверным предиктором ухудшения заболевания и риска смерти. В исследовании III фазы PHYSACTO после 8 нед лечения препаратом Spiolto (тиотропий/олодатерол) Respimat в сочетании с программой тренировок у пациентов с тяжелым и среднетяжелым ХОЗЛ значительно уменьшилась выраженность одышки и на 45,8% улучшилась переносимость физических нагрузок по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$).

Краткий обзор фармакологических аспектов ведения терапии ХОЗЛ сделал **профессор Кай-Майкл Бех (Германия)**. По его словам, в настоящее время основу поддерживающей терапии ХОЗЛ составляют бронходилататоры – ДДБА и ДДАМ. Эти препараты отличаются высокой безопасностью и клинической эффективностью.

Сравнительной оценке эффективности и безопасности ДДБА и ДДАМ было посвящено исследование POET-COPD. На протяжении 1 года пациенты с ХОЗЛ II-IV стадии по GOLD (от средней тяжести до очень тяжелого течения) получали тиотропий (Спирива) или салметерол.

Ключевым результатом исследования POET-COPD стало доказательство того, что тиотропий значительно отдалял время до первого обострения ХОЗЛ (первичная конечная точка): снижение риска составило 17% в пользу тиотропия. В отношении времени до первого тяжелого обострения ХОЗЛ преимущество тиотропия составило 28%. Кроме того, был подтвержден благоприятный профиль безопасности тиотропия, о чем свидетельствовало снижение общей смертности на 19% и значительно более низкая частота досрочного прекращения лечения в группе тиотропия по сравнению с группой салметерола.

Более низкая эффективность ДДБА в отношении профилактики обострений ХОЗЛ может быть обусловлена зависимостью их эффекта от полиморфизмов гена *ADRB2*, кодирующего β_2-адренорецептор. В частности, K.F. Rabe и соавт. установили, что у пациентов с полиморфизмами Gly16Gly и Arg16Gly вероятность обострения значительно выше, чем у больных с полиморфизмом Arg16Arg. В отличие от ДДБА тиотропий и ДДАМ демонстрируют стабильную эффективность независимо от генетического профиля пациентов.

Роль ДДАМ как основы поддерживающей терапии ХОЗЛ была продемонстрирована в крупнейшем исследовании UPLIFT. После 48 нед терапии тиотропия бромидом (Спирива) наблюдалось снижение общей смертности на 11%, снижение кардиоваскулярной и респираторной заболеваемости. Наиболее выраженное замедление снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) при лечении тиотропием наблюдалось у пациентов с II стадией ХОЗЛ по GOLD (–12%; p=0,024), у больных, ранее не получавших поддерживающей терапии (–20%; p=0,026), и у пациентов в возрасте до 50 лет (–34%; p=0,01).

По мнению профессора Беха, алгоритм фармакотерапии у пациентов с впервые установленным диагнозом ХОЗЛ должен выглядеть следующим образом. В качестве стартового лечения всем пациентам следует назначить поддерживающую терапию ДДАМ (например, тиотропий). При недостаточном контроле симптомов и/или обострениях следующим шагом является комбинированная терапия ДДАМ + ДДБА или ДДАМ + ИКС/ДДБА. Комбинация ИКС/ДДБА может быть показана во 2-й линии терапии небольшой подгруппе пациентов с неконтролируемым заболеванием и повышенной эозинофилией мокроты.

Доклад **профессора Оксфордского Университета, доктора Ричарда Рассела (Великобритания)** был посвящен значимости выбора ингалятора для пациентов с ХОЗЛ. Он отметил, что необходимым условием эффективного ведения ХОЗЛ является приверженность пациентов к соблюдению врачебных рекомендаций. Это относится не только к лекарственным препаратам, но и к образу жизни (диета, физические нагрузки), вакцинациям, легочной реабилитации, отказу от курения и т.д.

Вопрос приверженности пациентов к терапии требует комплексного подхода. Если ранее считалось, что активным участником лечебного процесса является врач, а пациенту отводилась второстепенная роль, то сегодня такой подход больше не является эффективным. Понятие приверженности больного к терапии также претерпело изменения: ранее использовали термин compliance, под которым понимали желание пациента следовать выбранному курсу терапии, теперь предполагается более активная позиция больного, что выражается термином adherence, подразумевающим сочетание комплайенса и четкого соблюдения пациентом врачебных назначений, осознания последствий отказа от терапии.

В многочисленных исследованиях, проведенных начиная с 1980-х годов и до сегодняшних дней, было продемонстрировано, что пациенты с хронической легочной патологией отличаются низкой приверженностью к лечению. В частности, врачебные рекомендации соблюдают всего 40% больных, и 50-60% пациентов используют ингаляторы неэффективно. В реальной клинической практике эти цифры, очевидно, еще более удручающие.

Основными факторами, негативно влияющими на приверженность к терапии, являются недостаточная информированность пациента, сложность схем лечения и полипрагмазия, страх побочных эффектов, переносимость и стоимость препаратов.

У пациентов с обструктивными заболеваниями легких важнейшим фактором, определяющим приверженность к лечению и его эффективность, является выбор доставочного устройства – ингалятора. При БА и ХОЗЛ способность пациента правильно применять ингалятор достоверно коррелирует с риском госпитализации, особенно при переходе на другой препарат (O. Turan et al., 2016). В то же время в клиниках, в которых больных обучают правильной технике ингаляции, регистрируется снижение частоты госпитализаций и обострений ХОЗЛ (C. Xin et al., 2016).

Для пациента значимыми факторами при выборе ингалятора являются легкость и комфорт в использовании, ощущаемый эффект, портативность, стоимость, наличие индикатора принятой дозы и возможность контроля оставшихся доз.

На правильность использования ингалятора влияют тяжесть заболевания пациента, сопутствующая патология (физические ограничения, расстройства памяти и т.д.), способность выполнить технику ингаляции и опыт применения конкретного устройства. В свою очередь, факторы, связанные с ингалятором, включают скорость потока и размер частиц препарата, форму мундштука, непосредственные побочные эффекты, ощущаемые пациентом (вкус, болезненность, высыпания в ротовой полости), а также количество необходимых шагов. Например, при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов больной должен выполнить 10 шагов: снять колпачок, хорошо встряхнуть баллон, держать баллон вертикально, свободно выдохнуть, поместить мундштук в рот, привести в действие устройство в момент начала вдоха, медленно и глубоко вдохнуть, задержать дыхание по крайней мере на 10 с, медленно выдохнуть. Для сравнения, современный ингалятор Respimat требует всего трех шагов: повернуть прозрачное основание, снять колпачок и нажать кнопку.

Чтобы помочь пациенту с БА или ХОЗЛ правильно выбрать препарат и, соответственно, доставочное устройство, врач сам должен досконально знать, как использовать разные типы ингаляторов, то есть выступать экспертом в данном вопросе. Тем не менее исследования показывают, что 85,8% пульмонологов не имеют адекватных знаний об ингаляторах и только 28% проверяют технику ингаляции при переводе на новый препарат (V. Plaza et al., 2012).

Эффективность ингаляционной терапии определяется депозицией препарата в легких, которая, в свою очередь, зависит от ограничения воздушного потока. Среди наиболее часто используемых доставочных устройств (Respimat, Turbohaler, Ellipta, Genuair, Diskus, Breezhaler) ингалятор Respimat имеет самую низкую рекомендованную скорость воздушного потока (30 л/мин), благодаря чему со стороны пациента требуется минимальное инспираторное усилие. За счет малого размера частиц (1-5 мкм) и медленной ингаляции Respimat по сравнению с дозированными ингаляторами под давлением обеспечивает более эффективную легочную депозицию дозы препарата (53 vs 21% соответственно) (P. Brand et al., 2008).

Таким образом, при лечении БА и ХОЗЛ выбор доставочного устройства является не менее важным, чем выбор препарата. Этот выбор должен сделать не врач, а пациент при всесторонней помощи и поддержке врача. Следует проверять технику использования ингалятора при каждом визите пациента и помнить о том, что «самый дорогой» ингалятор – не тот, который стоит больше, а тот, который неправильно используется.

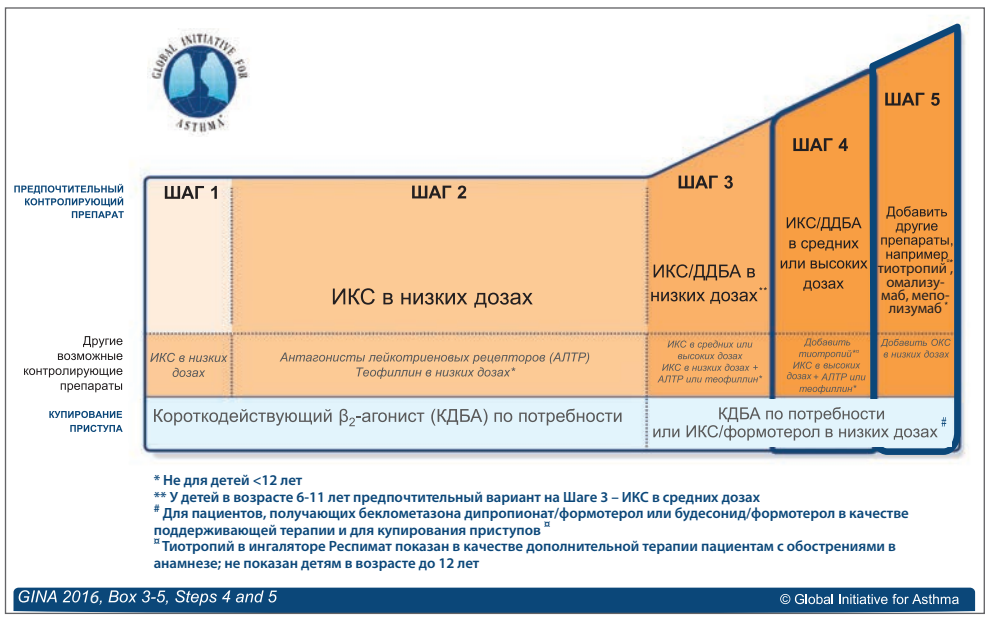


Рис. Пошаговый подход к контролю симптомов и минимизации будущих рисков у пациентов с БА

Подготовил ***Алексей Терещенко***

Антибиотикотерапия в ЛОР-практике: пять вопросов, на которые должен ответить врач перед принятием решения

Инфекции верхних дыхательных путей и среднего уха являются наиболее распространенными заболеваниями в практике отоларингологов и часто (но не всегда!) требуют назначения антибиотикотерапии. В целом на респираторные инфекции приходится около 75% амбулаторных назначений антибиотиков (S.M. Shappert, 1992), причем нередко они бывают необоснованными или неадекватными. Клиницистам важно помнить, что рациональное применение противомикробных средств является важнейшим условием не только для достижения терапевтического эффекта, но и сохранения потенциала антибиотиков для будущего с учетом неуклонно растущей проблемы антибиотикорезистентности.
Какое же использование противомикробных средств можно считать рациональным? Чтобы сделать адекватное назначение, врач должен ответить как минимум на пять перечисленных ниже вопросов.

Нужен ли антибиотик?

Большое количество случаев ЛОР-инфекций вызваны вирусами, на которые, как знают все врачи, антибиотики не действуют. Профилактическое применение антибиотиков при вирусной инфекции имеет значительно больше рисков, чем преимуществ, и поэтому считается ошибкой.

Наиболее простым вариантом определения этиологии заболевания могла бы стать лабораторная диагностика, если бы не несколько «но». Прежде всего, она требует времени, а антибиотики при острой инфекции чаще всего требуется назначать «здесь и сейчас». Экспресс-тесты, разработанные для мгновенной диагностики некоторых инфекций (например, β-гемолитического стрептококка при тонзиллофарингите и пневмококка), являются дорогостоящими, в связи с чем в нашей стране применяются редко. Кроме того, такая диагностика характеризуется достаточно высокой частотой ложноположительных результатов. Следует также помнить, что далеко не все микроорганизмы могут быть высеяны на стандартных питательных средах, в связи с чем почти в половине случаев возбудителя просто не удается идентифицировать. Поэтому в оториноларингологической практике, как и при многих других острых инфекционных заболеваниях, этиологию заболевания и целесообразность назначения антибиотиков врач определяет на основании клинической картины.

Согласно рекомендациям Американского общества инфекционных болезней (IDSA) в пользу острого бактериального риносинусита свидетельствуют такие критерии (достаточно одного из трех):

- сохранение симптомов в течение ≥10 дней без каких-либо признаков клинического улучшения;
- тяжелое течение – высокая температура (≥39 °С), гнойные выделения из носа и/или лицевая боль, которые сохраняются не менее 3-4 дней подряд с начала болезни;
- ухудшение клинической картины – повторное повышение температуры тела, появление головной боли или усиление выделений из носа после типичной вирусной инфекции верхних дыхательных путей, которая длилась 5-6 дней с признаками улучшения.

Признаками острого гнойного среднего отита могут быть: резкое ухудшение общего состояния пациента, повышение температуры тела до фебрильных цифр, резкое усиление боли, ее иррадиация по ветвям тройничного нерва в зубы, шею, глотку, глаз (так называемая дистантная отальгия), снижение слуха, усиление шума в ухе. Отоскопически наряду с яркой гиперемией и отечностью определяется выбухание барабанной перепонки различной степени выраженности, возможна перфорация барабанной перепонки с истечением гноя в наружный слуховой проход.

Тонзиллофарингит в большинстве случаев является вирусным, но один из его бактериальных вариантов – стрептококковая ангина –считается абсолютным показанием для антибиотикотерапии. Для ее клинической диагностики и принятия решения относительно назначения противомикробных препаратов рекомендуется использовать критерии, предложенные W.J. McIsaac и соавт. (2000): температура тела выше 38 °С; отсутствие кашля; аденопатия передних шейных лимфоузлов; отек миндалин и/или наличие отделяемого на миндалинах; возраст младше 15 лет. Наличие каждого из перечисленных критериев оценивается в 1 балл. Если больной старше 45 лет, 1 балл вычитается из общей суммы. При сумме 0-1 балл вероятность стрептококковой ангины близка к нулю и антибиотики не показаны. При оценке 2 или 3 балла риск составляет 17 и 35% соответственно, поэтому для назначения антибиотика требуется положительный результат бактериологического или серологического анализа на стрептококк. Показатель 4-5 баллов ассоциируется примерно с 50% вероятностью стрептококковой ангины, в связи с чем назначение антибиотиков считается необходимым независимо от результатов бактериологического анализа.

Какой антибиотик будет эффективным?

Как было отмечено выше, микробиологическая диагностика не является рутинной процедурой при внебольничных ЛОР-инфекциях, поэтому выбор антибиотика, когда врач считает его оправданным, осуществляется эмпирическим путем. Это значит, что препарат подбирают с учетом основных возбудителей, их природной чувствительности к тем или иным антибиотикам, данных по приобретенной устойчивости патогенов (глобальных, региональных, локальных), а также фармакокинетических и фармакодинамических характеристик.

Наиболее значимыми бактериальными возбудителями острого гнойного среднего отита и острого бактериального синусита являются Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis, а тонзиллофарингита – Streptococcus pyogenes. Соответственно, назначаемый антибиотик должен быть активным в первую очередь в отношении именно этих микроорганизмов. С учетом соотношения активности и безопасности в международных и отечественных рекомендациях в качестве основных препаратов выбора для лечения внебольничных бактериальных инфекций дыхательных путей и среднего уха определены β-лактамы (цефалоспорины и аминопенициллины), макролиды и респираторные фторхинолоны. Важно помнить, что аминогликозиды практически неактивны в отношении основного респираторного патогена – пневмококка, поэтому их применение при внебольничных инфекциях дыхательных путей и среднего уха является ошибкой.

Обязательно следует учитывать и фактор антибиотикорезистентности. Неадекватным выбором при инфекциях дыхательных путей и среднего уха являются тетрациклины и ко-тримоксазол ввиду очень высокого уровня устойчивости к ним возбудителей. Также в последние годы стремительно растет резистентность S. pneumoniae как к макролидам, так и к аминопенициллинам, в том числе защищенным. В то же время по-прежнему очень высокой активностью в отношении пневмококка и гемофильной палочки обладают цефалоспорины III поколения (более 95%).

Важно учитывать фармакодинамические и фармакокинетические характеристики антибиотиков, оказывающие значительное влияние на клиническую эффективность, которая не всегда четко коррелирует с активностью in vitro. Выбранный препарат должен обладать высокой биодоступностью, хорошо проникать и накапливаться в высоких концентрациях в очаге инфекции (слизистой оболочке и секрете околоносовых пазух, полости среднего уха, миндалинах и т.д.).

Необходимо, чтобы препарат не только обладал подходящими свойствами, но и имел достаточную доказательную базу эффективности, полученную в контролируемых клинических исследованиях.

Не стоит забывать и о правиле пациент-специфической ротации: если в течение последних 3 мес у конкретного больного уже применялся антибиотик, следует выбрать препарат другой группы.

Хорошим выбором для лечения бактериального отита, синусита и тонзиллофарингита может быть цефподоксим – пероральный цефалоспорин III поколения с широким спектром антибактериальной активности. Цефподоксим активен в отношении S. pneumoniae (чувствительных к пенициллину штаммов и штаммов с умеренной устойчивостью), H. influenzae и M. catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие β-лактмазы), S. pyogenes и др. В исследовании B. Fulton и C.M. Perry (2001) цефподоксим показал in vitro более высокую активность в отношении S. pneumoniae, чем другие цефалоспорины (цефаклор, цефуроксим, цефпрозил, цефиксим и лоракарбеф). Препарат характеризуется высокой биодоступностью при приеме per os и накапливается в очагах инфекции ЛОР-органов в высокой концентрации, значительно превышающей минимально подавляющую концентрацию (МПК) для основных возбудителей.

Эффективность цефподоксима была доказана в ряде клинических исследований, причем во многих из них он превосходил препараты сравнения. Так, например, цефподоксим продемонстрировал достоверно более высокую клиническую эффективность и частоту излечения при остром гнойном отите, чем при цефиксиме (Cohen et al., 1994) и амоксициллин/клавуланат (Gehanno et al., 1994), а у пациентов с острым синуситом был эффективнее цефаклора (Gehanno et al., 1990). В нескольких исследованиях с участием детей со стрептококковой ангиной частота эрадикации после 5- или 10-дневного курса цефподоксима была значительно выше, чем при лечении пенициллином в течение 10 дней (Dajani et al., 1993; Portier et al., 1994; Pichichero et al., 1994).

Какой из эффективных вариантов будет наиболее безопасным?

Предлагаемые для лечения инфекций ЛОР-органов классы антибиотиков характеризуются достаточно высокой безопасностью. Однако при выборе препарата обязательно следует учитывать особенности пациента: возраст, состояние почек и печени, аллергологический анамнез, прием других лекарственных средств, сопутствующие заболевания и особые состояния (беременность, лактация и др.). В разных клинических ситуациях приоритеты по безопасности будут отличаться.

Еще один важный аспект – переносимость. Некоторые побочные эффекты не угрожают здоровью и жизни пациента, но существенно снижают ее качество и ухудшают комплайенс. Речь в первую очередь идет о гастроинтестинальных нежелательных явлениях. Поскольку цефподоксим является пролекарством, превращающимся в активный метаболит уже в кровеносном русле, он не оказывает отрицательного 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).

Как обеспечить хороший комплайенс?

Каким бы правильным не был выбор антибиотика, его эффективность не будет достаточно высокой при низкой приверженности пациента к лечению. Хороший комплайенс, а следовательно, и высокую эффективность терапии обеспечивают удобство применения препарата, в том числе простая схема (1-2 раза в сутки), непродолжительный курс приема (3-7 дней), оптимальная для каждого конкретного случая лекарственная форма, а также хорошая переносимость, о чем говорилось ранее.

Большой ошибкой при лечении инфекций легкой и средней тяжести при отсутствии нарушений сознания и проблем с глотанием у пациента является парентеральное введение антибиотиков, ведь эффективность современных пероральных антибиотиков нисколько не уступает таковой парентеральных. Так, цефподоксим сопоставим с цефтриаксоном по эффективности (P. Zuck et al., 1990), однако значительно превосходит его по удобству применения.

Кроме того, немаловажную роль в нынешних социально-экономических условиях играет стоимость препарата. Доступным для широкого круга пациентов является препарат цефподоксима Докцеф. Он представлен в двух лекарственных формах – таблетки и суспензия – что делает удобным лечение у пациентов разных возрастных групп.

Какой должна быть продолжительность лечения?

Длительность антибиотикотерапии является важным фактором, влияющим на селекцию устойчивых штаммов возбудителей. Нежелательным является как досрочное прекращение лечения, о чем врач должен предупредить пациента, так и слишком длительный курс. Оптимальная продолжительность курса антибиотикотерапии при инфекциях ЛОР-органов при использовании большинства антибиотиков, в том числе цефподоксима, составляет 5-7 дней. Однако следует помнить, что через 48-72 ч после назначения антибиотика нужно оценить его эффективность и в случае необходимости скорректировать схему лечения.

Таким образом, правильный выбор антибиотика, пути его введения и длительность курса лечения являются важнейшими условиями эффективности терапии инфекционных заболеваний, в том числе верхних дыхательных путей и среднего уха. Если врач считает целесообразным назначение цефалоспоринов, то хорошим выбором может быть препарат Докцеф (цефподоксим), характеризующийся широким спектром противомикробного действия, включающего основных возбудителей инфекций ЛОР-органов, доказанной клинической эффективностью, высоким профилем безопасности, удобством приема (перорально) и отличным соотношением качества и стоимости.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

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, проградуйованої 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. Cefpodoxime. ***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 цефалоспоринів, 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 (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000). Нечасто: цефалгія. Рідко: еозинофілія, суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, гіперчутливість, анафілактичні реакції, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міальгія, 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.

LUPIN

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

В.К. Гаврисюк, д.мед.н., профессор, **О.В. Страфун**, к.мед.н., **Н.В. Брянский**, **В.Е. Иващенко**, **И.В. Лискина**, д.мед.н., **Л.М. Загаба**,
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Бронхиолоальвеолярный рак: клиническое наблюдение

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР) является редкой первичной злокачественной эпителиальной опухолью легких: на его долю приходится от 2 до 9% всех первичных форм рака легкого, а среди немелкоклеточного рака легкого БАР составляет от 3 до 4% [1].

В.К. Гаврисюк

О.В. Страфун

БАР является одной из разновидностей высокодифференцированной аденокарциномы легкого, характеризующейся локализацией, как правило, в периферических отделах легкого и внутриальвеолярным ростом без существенного разрушения гистоархитектоники респираторной ткани, а также наклонностью к формированию распространенных пневмониеподобных и диссеминированных форм поражения легких [2-4]. Отличительной особенностью БАР является рост опухолевых клеток одним слоем по стенкам терминальных дыхательных путей и альвеол без прорастания стромы, сосудов и плевры. Эта злокачественная опухоль не образует собственной стромы, а использует в качестве нее альвеолярные перегородки [5].

Гистологическая картина БАР характеризуется разрастанием опухолевых клеток, в некоторых случаях с формированием мелких железистых островков и папиллярных структур, которые распространяются пристеночно внутри просвета терминальных бронхиол и альвеол на более или менее обширные участки легкого. При этом разрушения межальвеолярных и междольковых перегородок и сосудов не происходит. Это объясняет отсутствие некрозов в центральной части опухоли, что отличает БАР от других гистологических типов рака легкого [6, 7].

Различают локализованную и распространенную формы БАР. Локализованная форма включает одиночные узлы и локальные консолидации, распространенная – множественные узлы и билатеральные диффузные консолидации. Локальные и распространенные консолидации именуют пневмониеподобным вариантом БАР [7].

Согласно гистологической классификации опухолей легких и плевры, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 1999 году (третье издание), выделяют следующие варианты БАР: 1) немуцинозный (неслизеобразующий, неслизепродуцирующий); 2) муцинозный (слизеобразующий, слизепродуцирующий); 3) смешанный муцинозный и немуцинозный, или промежуточный вариант [2].

В ранних стадиях развития БАР его клинические проявления отсутствуют. По мере прогрессирования заболевания появляются кашель с отделением мокроты, одышка, повышение температуры тела, общая слабость. Наиболее характерным симптомом БАР является выделение при кашле большого количества пенистой слизисто-водянистой мокроты – бронхорея (выделение мокроты объемом более 100 мл в сутки) [8, 9]. Описаны случаи БАР с выделением более 9 л мокроты в сутки [7].

При рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) легких около 50% больных БАР демонстрируют наличие солитарного легочного узла, 20% – локальную консолидацию, 20% – билатеральную диффузную консолидацию и 10% – множественные легочные узлы [10].

Узловая форма БАР на рентгенограмме легких имеет вид патологического образования округлой формы, обладающего характерными признаками периферического рака. Образование имеет длинные толстые тяжи, отходящие от опухоли в направлении корня легкого и плевры, а также своеобразную ячеистую (по типу пчелиных сот) структуру, которая обусловлена формированием в строме опухоли большого количества мелких кистозных полостей. Консолидации имеют сходство с пневмонической инфильтрацией и характеризуются сегментарным или долевым уплотнением с нечеткими контурами, при этом размеры пораженной части легкого остаются нормальными. Диссеминированная форма БАР имеет два основных рентгенологических варианта. Первый вариант является более частым и отличается присутствием в легких множественных очагов различной формы с четкими ровными контурами, чаще имеющих крупные и средние размеры. Интерстициальные изменения при этом не отмечаются. Увеличение внутригрудных лимфоузлов нехарактерно. Для второго варианта диссеминированной формы характерно преобладание интерстициальных изменений, которые напоминают альвеолит или лимфогенный карциноматоз. У таких пациентов значительно более выражены одышка и общие симптомы опухолевой интоксикации [10].

Диагностика БАР основана на анализе клинической и радиологической семиотики, результатов цитологического исследования мокроты, данных трансбронхиальной биопсии. Золотым стандартом диагностики остается открытая биопсия легкого [10].

Клинический случай

Пациент Д., 62 года, поступил в отделение с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с выделением до 500 мл мутной мокроты серого цвета, потливость, незначительную потерю массы тела.

Считает себя больным с января 2016 года, когда внезапно поднялась температура до 39°С, появились кашель и общая слабость. На рентгенограмме от 13.01.2016 – двусторонняя пневмония. Был госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства с диагнозом «негоспитальная пневмония нижней доли левого легкого, средней и нижней доли правого легкого, легочная недостаточность (ЛН) I степени». Проведена антибактериальная терапия – амоксициллин/клавуланат внутривенно, лефлоксацин внутривенно, азитромицин, цефепим. Несмотря на лечение, высокая температура держалась в течение двух недель, со слов пациента снизилась только после приема ингавирина. После нормализации температуры тела улучшились показатели анализов крови, вместе с тем на контрольной рентгенограмме положительной динамики не отмечалось. Пациент был направлен к пульмонологу, однако по ряду причин на консультацию не явился.

В апреле 2016 года появились одышка и кашель с обильной мокротой, больному была проведена КТ органов грудной полости, которая обнаружила значительные изменения, в связи с чем пациент был направлен на консультацию в институт.

В анамнезе – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, гипертоническая болезнь. В 2014 году дважды переболел пневмонией. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожа обычной окраски, периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхания – 20/мин. В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах с обеих сторон выслушиваются субкрепитирующие хрипы. Перкуторно – легочный тон, в базальных отделах билатерально – притупление легочного звука. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 80 уд/мин. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Отеков нет.

Клинические и биохимические анализы без особенностей. Атипичные клетки в мокроте не обнаружены.

При фибробронхоскопии обнаружен левосторонний диффузный бронхит I-II степени воспаления. В промывных водах бронхов бактерий не выявлено, атипичные клетки не обнаружены.

По данным КТ высокого разрешения (КТВР) от 09.04.2016, билатерально в легких, преимущественно в кортикальных отделах, в базальных сегментах нижних долей выявляются множественные узлы размерами от 5 до 12 мм (рис. 1а), которые в базальных отделах переходят в участки консолидации паренхимы (рис. 1б) на фоне усиленного деформированного легочного рисунка за счет уплотнения междольковых перегородок. Трахея и крупные бронхи проходимы. В средостении лимфоузлы размерами от 4 до 8 мм (не увеличены). В плевральных полостях жидкости нет. Заключение: КТ-признаки диссеминированного процесса в легких (нельзя исключить БАР).

На основании клинических данных (длительная неуспешная терапия по поводу пневмонии, наличие бронхореи) и результатов КТВР у больного заподозрен диагноз БАР легких.

В качестве альтернативного диагноза рассматривалось наличие криптогенной организующей пневмонии (КОП). С целью исключения КОП была проведена пробная глюкокортикостероидная терапия (ГКС-терапия) (8 мг дексаметазона + раствор Рингера 200,0 внутривенно капельно № 7). Состояние пациента несколько улучшилось – уменьшились одышка,

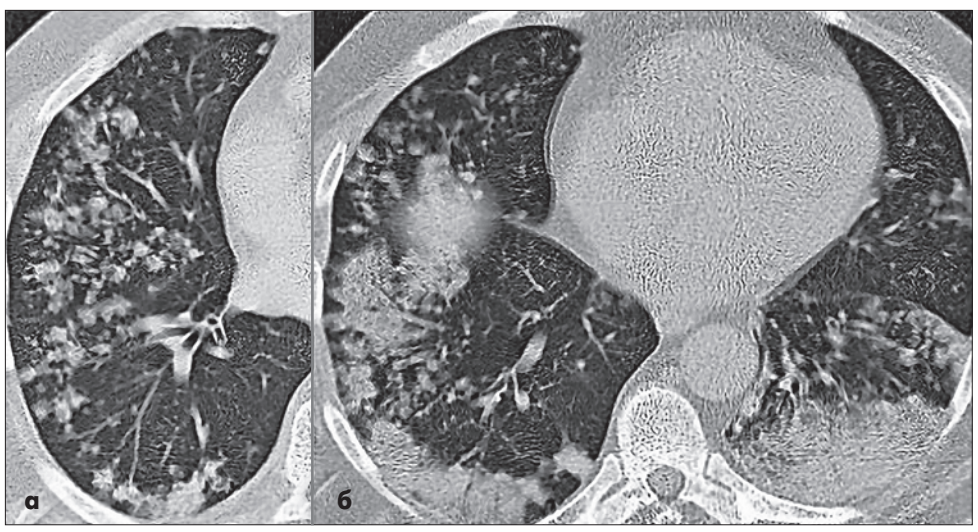


Рис. 1. КТВР больного Д.: множественные узлы преимущественно в кортикальных отделах (а); билатеральные консолидации в базальных сегментах легких (б)

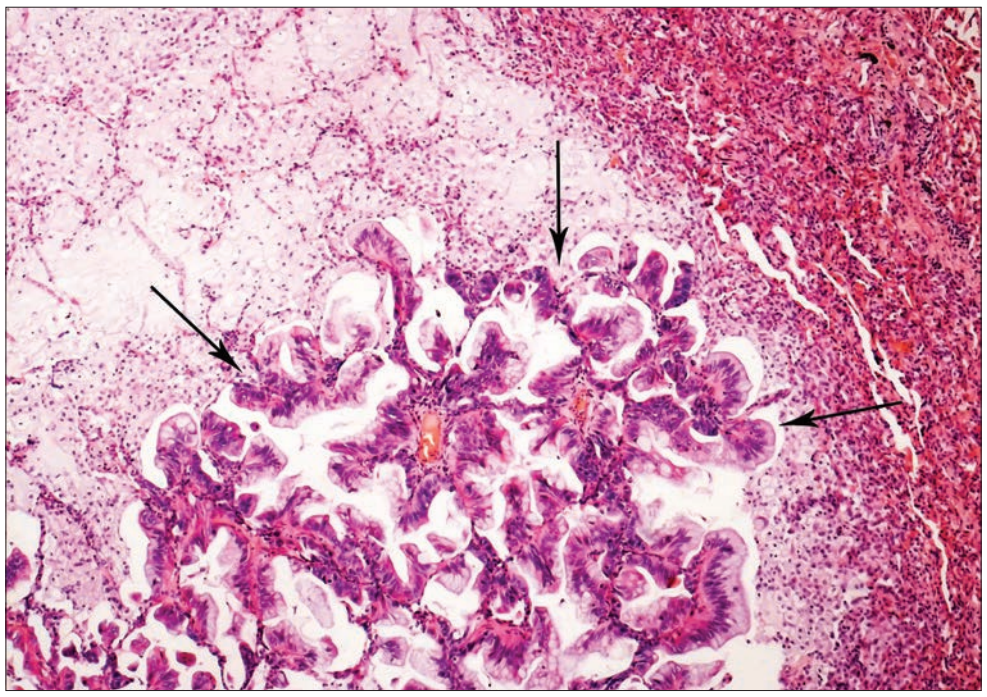


Рис. 2. Очаг разрастания аденокарциномы, преимущественно папиллярного типа (стрелки), над которым слева вверху расположена зона обструктивной (липоидной) пневмонии; в правом верхней углу – зона ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином Ув. × 40

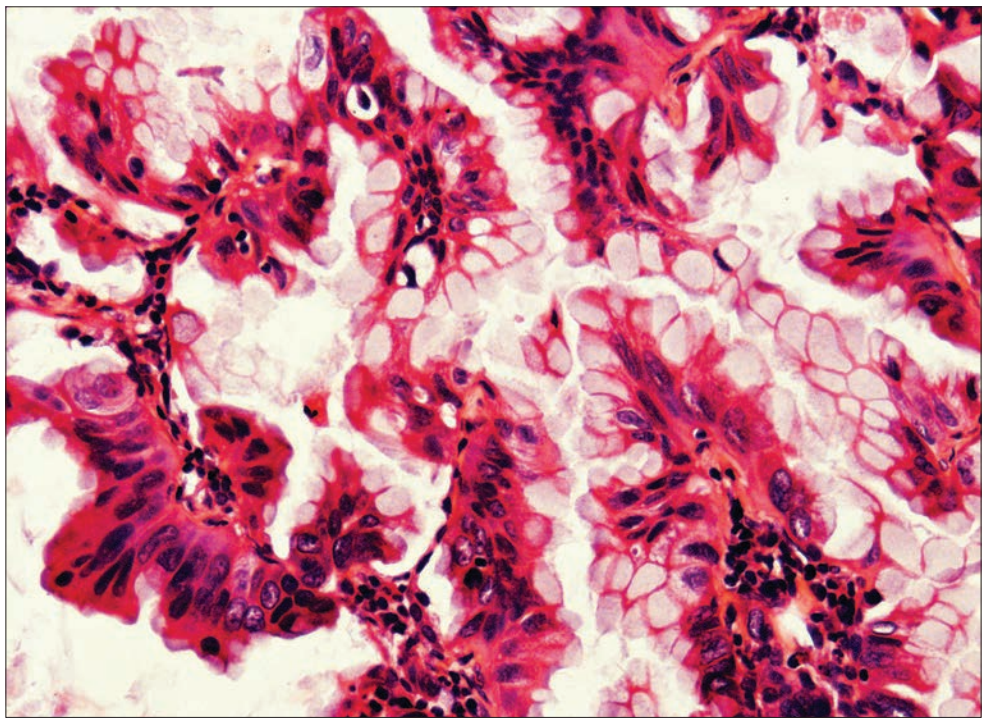


Рис. 3. Фрагмент аденокарциномы с очевидными признаками секреторной активности. Секрет скапливается в оптически пустых овальных структурах (вакуолях цитоплазмы) клеток опухоли. Окраска гематоксилином и эозином Ув. × 200

кашель, количество мокроты. Однако при повторной КТВР 19.05.2016 положительной динамики в течении заболевания не выявлено.

С целью верификации диагноза БАР пациенту была проведена открытая биопсия легких (краевая резекция средней доли). При патогистологическом исследовании выявлено разрастание аденокарциномы, преимущественно папиллярного типа (рис. 2), с очевидными признаками секреторной активности (рис. 3). Заключение: бронхиолоальвеолярная карцинома.

Заключительный диагноз: БАР легких, распространенная форма.

Для дальнейшего ведения больной был направлен в городской онкологический центр.

Литература

1. Read W.L. The epidemiology of bronchoalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database / W.L. Read, N.C. Page, R.M. Tierney et al. // Lung Cancer.– 2004.– Vol. 45.– P. 137-142.
2. Zell J.A. Epidemiology of bronchoalveolar carcinoma: improvement in survival after release of 1999 WNO classification of lung tumours / J.A. Zell, A. Ziogas et al. // J. Clin. Oncol.– 2005.– Vol. 23.– P. 8396-8405.
3. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma / W.D. Travis, E. Brambilla, M. Noguchi et al. // Journal of Thoracic Oncology.– 2011.– Vol.– № 2.– P. 244-260.
4. Khurram M. Bronchoalveolar carcinoma / M. Khurram, S.A.H. Jaffery // J. Coll. Phisicians Surg. Pak.– 2002.– Vol. 12.– P. 125-127.
5. Tandon A. Bronchoalveolar Carcinoma – the great masquerader: A Case Report / A. Tandon, R. Tandon, S. Bhargava et al. // JINSA.– 2010.– Vol. 23.– P. 239-240.
6. Basit A. Diffuse Bronchoalveolar Carcinoma with Nodular Pulmonary Metastases / A. Basit, M. Niazi, N. Malik et al. // Journal of Islamabad Midical and Dental College.– 2015.– Vol. 4.– P. 35-36.
7. Lee K.S. Bronchoalveolar carcinoma: clinical, Histopathologic, and radiologic findings / K.S. Lee, Y. Kim, J. Han et al. // Radiographics.– 1997.– Vol. 17.– P. 1345-1357.
8. Zylicz Z. The challenge of bronchorrhea in advanced cancer – a case report with review of literature / Z. Zylicz // Adv. Pall. Med.– 2010.– Vol. 9.– № 1.– P. 9-12.
9. Wislez M. Clinical characteristics of pneumonic-Type adenocarcinoma of the lung / M. Wislez, M.A. Massiani, B. Milleron et al. // Chest.– 2003.– Vol. 123.– P. 1868-1877.
10. Kruklitis R.J. Solitary pulmonary nodule and lung tumours other than bronchogenic carcinoma / R.J. Kruklitis // Crapo J.D., Glassroth J.L., Karlinsky J.B., King T.E. editors. Baum's textbook of pulmonary diseases. 7th ed.– Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004.– P. 868-869.

ДАЙДЖЕСТ

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Распространенность ТЭЛА у пациентов, госпитализированных по поводу синкопальных состояний

Внезапная кратковременная полная потеря сознания, или синкопе,– достаточно распространенное патологическое состояние. В зависимости от этиологического фактора эпизоды синкопе могут возникать по причине нейрогенных нарушений (вазодилатация, гиперчувствительность каротидного синуса, невралгия тройничного нерва), ортостатической гипотензии или структурных поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). На сегодня распространенность ТЭЛА среди пациентов, госпитализированных по поводу синкопе, не известна.

Методы. Ученые проанализировали данные о пациентах, госпитализированных в 11 медицинских центров Италии с первым эпизодом синкопе независимо от того, существовали ли альтернативные объяснения причины обморока. При предварительном обследовании диагноз ТЭЛА был исключен у пациентов с низкой клинической вероятностью, определенной по шкале Уэллса в сочетании с отрицательным анализом на d-димер. Всем остальным участникам выполнили КТ-ангиографию легочных артерий или вентиляционно-перфузионное сканирование легких.

Результаты. В общей сложности в исследовании приняли участие 560 пациентов (средний возраст – 76 лет). Диагноз ТЭЛА был исключен у 330 (58,9%) из них на основании низкой клинической вероятности ТЭЛА и отсутствия повышения уровня d-димера. Среди оставшихся 230 больных ТЭЛА была выявлена у 97 (42,2%) участников. Таким образом, распространенность ТЭЛА в данной когорте составила 17,3% (95% доверительный интервал 14,2-20,5). Тромбоэмболия легочного ствола или его ветвей, а также перфузионные нарушения более чем в 25% общей площади обоих легких были обнаружены у 61 пациента. Следует отметить, что ТЭЛА была диагностирована у 45 (12,7%) из 355 пациентов, имеющих изначально альтернативное объяснение синкопе, и у 52 (25,4%) из 205 больных с обмороком неизвестной этиологии.

Выводы. Почти у каждого 6-го пациента, госпитализированного по поводу первого эпизода синкопе, имеет место ТЭЛА.

Prandoni P., Lensing A. et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. N Engl J Med 20 Oct 2016; 375: 1524-1531.

Рандомизированное исследование эффективности длительной оксигенотерапии у пациентов с кислородной десатурацией на фоне ХОЗЛ

Согласно результатам крупнейшего в своем роде исследования, опубликованного в New England Journal of Medicine, у лиц с кислородной десатурацией на фоне хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) не отмечено клинических улучшений при продолжительной оксигенотерапии на дому. Данная процедура практически или совсем не влияла на время до первой госпитализации, толерантность к физической нагрузке, продолжительность и качество жизни. Целью исследования было оценить эффективность оксигенотерапии у лиц с умеренными показателями кислородной десатурации (снижением содержания оксигемоглобина в артериальной крови – SaO_2) в покое или после физической нагрузки. Умеренные показатели десатурации были определны как 89-93% в состоянии покоя и <90% при выполнении пробы с 6-минутной ходьбой.

В испытании приняли участие 738 пациентов, которых рандомизировали в группу оксигенотерапии (n=368) или контрольную группу (n=370). В группе исследуемой терапии ингаляции кислорода назначали на протяжении 24 ч, в группе контроля – только во время выполнения физических упражнений и сна. Период наблюдения составлял от 1 года до 6 лет.

Было продемонстрировано, что частота достижения комбинированной конечной точки, объединяющей время до летального исхода и время до первой госпитализации, между группами достоверно не различалась (ОР 0,94; 95% ДИ 0,79-1,12; p=0,52). Риск достижения комбинированной конечной точки составил 5,2% в год в группе активной терапии и 5,7% в год в группе контроля. Ученые также не зафиксировали различий в общей частоте госпитализаций (ОР 1,01; 95% ДИ 0,91-1,13) и обострений ХОЗЛ (ОР 1,08; 95% ДИ 0,98-1,19), показателях качества жизни, функции легких или дистанции пробы с 6-минутной ходьбой.

Таким образом, учитывая незначительную пользу длительной дополнительной оксигенотерапии для лиц с умеренной десатурацией на фоне ХОЗЛ в отличие от больных ХОЗЛ с очень низким уровнем сатурации, следует пересмотреть роль рутинного применения данного метода в лечении определенной подгруппы пациентов.

Wise R. et al. Johns Hopkins Medicine Study questions benefits of long-term home oxygen therapy for COPD patients with moderately low blood oxygen levels. ScienceDaily, 27 October 2016.
The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. N Engl J Med 27 Oct 2016; 375: 1617-1627.

Современные возможности терапии аллергических заболеваний респираторного тракта

По материалам X Национального астма-конгресса

Хорошо известно, что распространенность аллергической патологии дыхательных путей неуклонно возрастает. Отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения часто приводят к прогрессированию заболевания с вовлечением в воспалительный процесс ранее интактных участков бронхиального дерева, усугублению симптоматики и существенному снижению качества жизни. Что современная медицина может предложить в сложившейся ситуации? Этому вопросу было посвящено немало докладов, прозвучавших в рамках X Национального астма-конгресса.

О рациональном подходе к лечению больных бронхиальной астмой (БА) рассказала **профессор кафедры внутренней медицины № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Людмила Ивановна Конопкина**.

Профессор обратила внимание на то, что в этом году был пересмотрен основной документ по ведению больных БА – GINA (Global Initiative for Asthma). В результате данное руководство было дополнено некоторыми положениями, а также абсолютно новым разделом – «Ведение больных в социально развивающихся странах». Этот шаг был сделан отнюдь не случайно, поскольку именно в этих регионах нашей планеты в терапии БА очень часто применяют сомнительные методы. С 2013 г. Интернет пестрит предложениями купить порошок грибов рейши прямо из Китая для ингаляционного лечения БА. В 2015 г. в мире было продано более 10 тыс. упаковок «таблеток от астмы» на основе хвойника эфедры. С целью лечения БА во многих странах продолжают широко применяться гомеопатические средства. Настойку токсичной лобелии и «сигареты для астматиков» из лобелии множество пациентов считают панацеей при БА. Поэтому GINA рекомендует в социально развивающихся странах делать акцент терапии БА на использовании ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Еще один важный пункт данного раздела – необходимость обеспечения лечебных учреждений развивающихся стран пикфлуометрами и пульсоксиметрами.

В соответствии с обновленными рекомендациями главной целью лечения БА по-прежнему остается достижение контроля над заболеванием. Оценка контроля основывается на анализе таких клинических признаков, как симптомы, ночные пробуждения, использование препаратов, ограничение активности. Именно наличие или отсутствие контроля астмы определяет дальнейшую стратегию терапии.

При первичном обращении проводится оценка статуса пациента, в соответствии с которым и назначается стартовая медикаментозная терапия. В дальнейшем лечение должно корригироваться в зависимости от ответа на терапию. Обязательным является минимизация будущих рисков обострений и побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных препаратов.

В целом ведение больных БА рассматривается как непрерывный цикл: оценка статуса → лечение → пересмотр контроля → оценка будущих рисков обострений и побочных эффектов.

Кроме того, в руководстве GINA (2016) были сделаны следующие ключевые дополнения:

- М-холинолитик длительного действия тиотропия бромид показан для детей ≥12 лет на шаге 4 терапии БА, если контроль заболевания не достигнут. Добавление тиотропия этим пациентам особенно показано при наличии частых обострений.
- На шаге 5 у взрослых и подростков ≥12 лет, особенно пациентам ≥12 лет с тяжелой эозинофильной астмой, рекомендована анти-ИЛ-5 терапия (моноклональные антитела к ИЛ-5). Начиная с шага 4 у взрослых пациентов в качестве ингаляционного кортикостероида можно применять флутиказона фуроат (низкая доза – 100 мкг, высокая доза – 200 мкг).
- Комбинация флутиказона фуроат/вилантерол добавлена к перечню комбинаций ИКС/длительно действующие β_2-агонисты (ДДБА) на шаге 3, а также на последующих шагах терапии БА при наличии такой необходимости.
- Терапия step-down: после достижения хорошего контроля допускается снижение дозы ИКС (на 25-50% при обязательном контроле терапии с трехмесячным интервалом) (уровень доказательности А).
- Первичная профилактика БА: сырость и плесень считается задокументированным фактором риска БА (их устранение уменьшает симптомы и потребность в медикаментозной терапии) (уровень доказательности А).
- Одинаковая эффективность комбинаций флутиказона фуроат/вилантерол (100/25 мкг) 1 раз в сутки и флутиказона пропионат/сальметерол (250/25 мкг) 2 раза в сутки.

Несмотря на появление новых препаратов для лечения БА, результаты крупных рандомизированных исследований демонстрируют, что комбинация флутиказона пропионат/сальметерол является одной из самых эффективных, особенно у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Для определения возможности базисной ингаляционной терапии у больных БА комбинацией флутиказона пропионат/сальметерол (препарат Аиртек) на базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» было проведено исследование. Его целью было оценить клиническую эффективность и безопасность комбинированного препарата флутиказона пропионат + сальметерол (Аиртек) у пациентов с персистирующей неадекватно контролируемой БА.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с легкой и среднетяжелой персистирующей БА;
- объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) >60% от должного, обратимость бронхообструкции в пробе с 400 мкг сальбутамола ≥12% и ≥200 мл;
- частичный контроль – отсутствие контроля БА по данным опросников (АСТ-тест <20, ACQ >1,5);
- предыдущая базовая контролирующая терапия – стероиднаивные, низкие/средние дозы ИКС в монотерапии, низкие дозы ИКС/ДДБА.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелая неконтролируемая БА;
- жизнеугрожающая БА;
- другие клинически значимые заболевания легких и дыхательных путей;
- недавние (на протяжении 3 мес) обострения БА средней степени тяжести и тяжелые;
- тяжелая декомпенсированная сопутствующая патология.

В исследовании приняли участие 80 пациентов: 32 мужчины и 48 женщин в возрасте от 20 до 75 лет с длительностью заболевания от 6 мес до 23 лет. Уровень $ОФВ_1$ составил 74,1±10,1% от должного (от 55 до 85%); обратимость $ОФВ_1$ – 24,5±9,6%. К моменту включения в исследование 20% пациентов не принимали ИКС на протяжении минимум 3 мес, из которых 10 больных были истинно стероиднаивными. По степени выраженности симптомов БА, показателям функции внешнего дыхания, обострениям пациенты были разделены на две сопоставимые группы – А и В. В зависимости от исходной дозы ИКС, которую принимали больные, им был назначен препарат Аиртек в дозе 125/25 мкг (группа А) или 250/25 мкг (группа В) по 1 ингаляции 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 2 мес.

Процедуры визитов включали:

- оценку симптомов контроля БА по опросникам АСТ-тест и ACQ;
- оценку качества жизни по опроснику госпиталя Святого Георгия;
- оценку эффективности и переносимости лечения;
- ежедневную субъективную оценку симптомов БА (дневники самонаблюдения);
- спирометрию.

В начале исследования у всех пациентов БА не была адекватно контролируемой. По окончании исследования хорошего контроля БА достигли 66 (82,5%) больных – 34 пациента из группы А и 32 – из группы В (рис. 1).

При оценке влияния Аиртека на симптомы количество баллов по результатам АСТ увеличилось в среднем на 7,9 балла – с 14,9±3,7 (частичный контроль) до 22,8±4,5 (хороший контроль), что клинически и статистически значимо. Количество баллов по ACQ уменьшилось с 4,7±1,9 до 1,1±0,7, что также клинически и статистически достоверно (рис. 2).

Согласно дневникам самонаблюдения через 4 нед лечения отмечалось достоверное уменьшение кашля и применения сальбутамола, а через 2 мес уменьшились ночные, утренние и дневные симптомы.

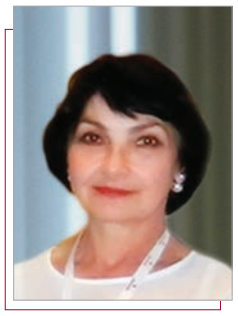
На фоне приема Аиртека отмечалось статистически достоверное увеличение количества суток, свободных от приема скоропомощного препарата, – на 28,7±2,77%, p<0,05; суток, свободных от симптомов, – на 22,6±2,5%, p<0,05 (рис. 3).

Кроме того, при использовании препарата Аиртек улучшилась бронхиальная проходимость, а соответственно – и качество жизни. Прирост $ОФВ_1$ через 2 мес лечения составил 0,157±0,033 л, p=0,012. Это привело к достоверному увеличению ежедневной и социальной активности по шкале госпиталя Св. Георгия.

За время исследования обострений БА, внеплановых визитов к врачу, обращений за неотложной помощью не было. Нежелательные явления отмечались в 28,6% случаев, были связанны с приемом препарата и разрешились без последствий. Случаев орофарингеального кандидоза, осиплости голоса, других возможных побочных эффектов терапии ИКС не наблюдалось. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата.

Таким образом, комбинация флутиказона пропионат + сальметерол (Аиртек) по 2 ингаляции 2 раза в сутки 2-месячным курсом в дозах 125/25 мкг – у стероиднаивных пациентов и при неадекватном контроле БА на низких дозах ИКС или 250/25 мкг – при неадекватном контроле на средних дозах ИКС в монотерапии или низких дозах ИКС в комбинации с ДДБА способствовала достоверному улучшению контроля симптомов БА, увеличению дней без симптомов и свободных от приема скоропомощного препарата, улучшению бронхиальной проходимости и повышению качества жизни.

Заведующая кафедрой педиатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Охотникова рассказала о новых возможностях противовоспалительной терапии аллергических ринитов (АР).



Аллергический ринит является одним из наиболее распространенных заболеваний, особенно у лиц младше 18 лет. По оценкам экспертов, в мире АР страдают около 500 млн пациентов, из них до 40% приходится на детскую популяцию. Согласно данным эпидемиологических исследований до 8% (3,7 млн) населения Украины страдают поллинозом, 5% (2,3 млн) – персистирующим (круглогодичным) АР. К сожалению, в поле зрения врачей попадают далеко не все пациенты, поскольку только 1 из 10 больных АР обращается за медицинской помощью.

В инициации АР ведущая роль принадлежит IgE-опосредованным реакциям с формированием воспаления и гиперреактивности слизистой оболочки носа на различные аэроаллергены (клещей домашней пыли, плесневых грибков, домашних животных, пыльцы). В результате выброса медиаторов воспаления в поздней фазе аллергической реакции при персистирующем АР развиваются такие симптомы, как заложенность носа, чихание, зуд, ринорея.

Несмотря на то что АР не считается тяжелым заболеванием, он, как и другие аллергические болезни, часто ассоциируется с повышенным риском развития коморбидных состояний. Это риносинусит, средний серозный отит, гипертрофия аденоидных вегетаций и миндалин, обструктивное сонное апноэ, повышенная утомляемость, проблемы с работоспособностью и обучением. Пациенты с АР часто имеют проблемы с засыпанием, у них отмечаются эпизоды ночных пробуждений, ощущение недосыпания и усталости.

Не стоит забывать и о том, что АР имеет тесную связь с БА. Это обусловлено распространением аллергического воспаления с верхних дыхательных путей на нижние. Механизм развития данного процесса является многообразным и реализуется несколькими путями: перенос медиаторов воспаления с кровью; их прямое стекание со слизью в нижние дыхательные пути, что приводит к развитию воспалительного процесса в бронхах с последующим формированием их гиперреактивности; рино-синусо-бронхиальный рефлекс, сопровождающийся бронхоспазмом в ответ на стимуляцию рецепторов носа и его пазух; снижение β-адренергической реактивности в верхних и нижних дыхательных путях; дыхание через рот и как следствие – усиленный приток аллергенов, сухого и холодного воздуха.

Не случайно в европейской аллергологической школе утвердилось положение о дыхательных путях как едином целом (единый респираторный аллергический синдром). Часто воспалительный процесс начинается в месте первичного контакта верхних дыхательных путей с аллергеном и проявляется в виде АР.

Несмотря на широкую распространенность АР, недооценка методов аллергодиагностики часто приводит к диагностическим ошибкам. Врачи расценивают АР как ОРВИ и бесконтрольно лечат деконгестантами, антибиотиками, которые не приносят желаемого эффекта. Нелеченный АР нередко приводит к развитию назальных полипов, отитов (в том числе со снижением слуха), синуситов, по поводу которых выполняются нежелательные оперативные вмешательства – пункции гайморовых пазух, аденотомии, повторные полипэктомии. Кроме того, отсутствие адекватной терапии АР увеличивает риск развития БА, ранняя диагностика которой также находится на очень низком уровне.

Детям с повторными эпизодами кашля и бронхообструкции нередко назначают противовирусные и иммунотропные препараты, а симптомы дыхательной недостаточности купируют частым применением сальбутамола, системными противоотечными препаратами, которые не оказывают базового действия. При этом необходимый эффект лечения так и не достигается.

Поэтому очень важно выявлять детей с АР и легкими проявлениями БА. Ранняя диагностика позволит проводить менее агрессивную и в то же время эффективную терапию.

Цели лечения пациентов с АР включают контроль симптомов, профилактику развития осложнений, устранение ограничений повседневной и физической активности, минимизацию влияния симптомов на работоспособность

Продолжение на стр. 42.

Современные возможности терапии аллергических заболеваний респираторного тракта

Продолжение. Начало на стр. 40.

и обучение, профилактику развития БА, снижение риска побочных эффектов лечения, что в конечном итоге должно обеспечить высокое качество жизни пациентов.

На сегодняшний день общепринятым считается ступенчатый подход к терапии АР, который предполагает пошаговую интенсификацию терапии по мере необходимости.

Согласно действующим рекомендациям EAACI/ARIA по лечению АР антигистаминные препараты для перорального приема и в виде аэрозолей для интраназального введения применяются в лечении АР любой степени тяжести как в качестве препаратов первого выбора, так и в качестве альтернативного варианта терапии. При интермиттирующем и легком персистирующем АР – в монотерапии, при более тяжелом течении – в комбинации с другими фармакологическими препаратами (интраназальными кортикостероидами, модификаторами лейкотриенов, деконгестантами).

Пероральные Н1-антигистамины действуют быстро (менее чем через час) на носовые и глазные симптомы, однако проявляют умеренную эффективность при заложенности носа.

Антилейкотриеновые препараты показаны при сочетанном течении АР и астмы. К топическим интраназальным антигистаминным препаратам относятся азеластин, к интраназальным кортикостероидам – мометазона фуроат и флутиказона фуроат. Однако азеластин в монотерапии АР оказался малоэффективным. Поэтому исследователями была предложена комбинация топического антигистаминного препарата с кортикостероидом.

В апреле 2016 г. в Украине был зарегистрирован новый препарат – Гленспрей с Азеластином, представляющий собой комбинацию мометазона фуроата и азеластина гидрохлорида. На сегодняшний день накоплен большой опыт применения каждого составляющего данного препарата. В международной медицинской литературе на данный момент опубликовано 256 исследований и научных работ, доказывающих высокую эффективность и безопасность мометазона фуроата в виде интраназального спрея, и 207 исследований и научных работ, доказывающих высокую эффективность и безопасность азеластина гидрохлорида (интраназального спрея).

Гленспрей с азеластином обеспечивает быстрое и целенаправленное действие. Азеластина гидрохлорид уже через 12 мин блокирует Н1-рецепторы гистамина, что приводит к уменьшению высвобождения гистамина тучными клетками и базофилами. Азеластин снижает проницаемость капилляров и экссудацию, стабилизирует мембраны тучных клеток и препятствует высвобождению биологически активных веществ (гистамина, серотонина, лейкотриенов и др.), способствующих развитию аллергических реакций ранней и поздней стадий и воспаления. Азеластин практически не всасывается слизистыми носа, поэтому не оказывает системного действия и не вызывает тахифилаксии.

Мометазона фуроат обеспечивает длительное противовоспалительное действие (в течение 24 ч), которое реализуется за счет снижения количества тучных клеток и базофилов, снижения количества Т-лимфоцитов в эпителии, ингибирования продукции IgE при поллинозе.

О хороших результатах комбинированного использования мометазона фуроата и азеластина гидрохлорида свидетельствуют результаты исследования III фазы, которое проводилось в период с 22.02.2013 по 11.10.2013.

Это было многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности и переносимости фиксированной дозированной комбинации азеластина и мометазона фуроата в режимах Т1 (азеластина гидрохлорид 140 мкг и мометазона фуроат 50 мкг в виде интраназального спрея; 1 впрыскивание в каждую ноздрю 2 р/день), Т2 (азеластина гидрохлорид 140 мкг и мометазона фуроат 50 мкг в виде интраназального спрея; 2 впрыскивания в каждую ноздрю 1 р/день) в сравнении с монотерапией: режим R1 (азеластина гидрохлорид 1 мг/мл в виде назального спрея; 1 впрыскивание в каждую ноздрю 2 р/день) и R2 (мометазона фуроат 50 мкг в виде назального спрея; 2 впрыскивания в каждую ноздрю 1 р/день) у пациентов с сезонным АР, длительностью 2 недели.

У пациентов всех 4 групп отмечались достоверные изменения в счете назальных симптомов по дням начиная со 2-го дня исследования. Оценочный анализ изменения назальных симптомов в процессе лечения в группе комбинированной терапии (азеластина гидрохлорид 140 мкг и мометазона фуроат 50 мкг в виде интраназального спрея; 1 впрыскивание в каждую ноздрю 2 р/день в течение 14 дней) продемонстрировал достоверное снижение заложенности носа (с 5 до 3 баллов), ринореи (с 4,4 до 2,5 баллов), чихания (с 4 до 3,2 балла), носового зуда (с 3,8 до 2 баллов). Кроме того, было отмечено достоверное снижение выраженности неназальных симптомов (зуд в глазах, слезотечение, покраснение глаз, ушной или небный зуд).

Таким образом, Гленспрей с азеластином является безопасным, хорошо переносится и достоверно превосходит по эффективности/повышению качества жизни пациентов монотерапию спреем мометазона или спреем азеластина в аналогичном режиме.

Фиксированная комбинация мометазона фуроата и азеластина гидрохлорида может быть рекомендована в качестве стартовой топической терапии обострений сезонного АР, а также с целью усиления базисной терапии в случае недостаточного контроля симптомов персистирующего АР. Переход на монотерапию топическим мометазоном или азеластином может быть рассмотрен как «шаг вниз» после терапии фиксированной комбинацией мометазона фуроата и азеластина гидрохлорида.

В связи с высокой эффективностью и безопасностью целесообразно рассмотреть включение комбинации мометазона фуроата и азеластина в национальные протоколы по аллергическому риниту.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***

ДАЙДЖЕСТ **ПУЛЬМОНОЛОГІЯ**

Хирургическое восстановление диафрагмального нерва улучшает функцию внешнего дыхания

Целью данного исследования было оценить эффективность операции по реконструкции диафрагмального нерва как метода восстановления функциональной активности и эффективной альтернативы пликации диафрагмы.

Методы. Реконструкции диафрагмального нерва при хроническом диафрагмальном параличе подверглись в общей сложности 180 пациентов. Средний период наблюдения составил 2,7 года. Состояние пациентов оценивалось по опроснику SF-36, результатам спирометрии, рентгеноскопии грудной клетки, анкетирования из 5 пунктов для оценки специфических функциональных нарушений, а также на основании информации об общем состоянии, полученной от пациента.

Результаты. В исследовании приняли участие 134 мужчины и 46 женщин (средний возраст 56 лет). Средние начальные предполагаемые значения $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ЖЕЛ и ОЕЛ (в процентном выражении) составили 61, 63, 67 и 75% соответственно. После хирургического вмешательства эти показатели улучшились на 11, 6, 9 и 13% соответственно ($p \le 0,01$; $\le 0,01$; $\le 0,05$; $\le 0,01$). Средняя предоперационная оценка по SF-36 составила 39%, после операции она улучшилась до 65% ($p \le 0,0001$). Задержка проведения нервного импульса уменьшилась в среднем на 23% ($p \le 0,005$) с соответствующим увеличением на 125% амплитуды движения диафрагмы ($p \le 0,0001$). В общей сложности 89% пациентов сообщили об общем улучшении функции дыхания.

Выводы. Результат операции по реконструкции диафрагмального нерва при диафрагмальном параличе указывает на коррекцию функциональных показателей и облегчение симптоматики. Тем не менее необходимо более длительное наблюдение в крупной выборке пациентов, чтобы подтвердить эффективность этой процедуры.

Jarrahy R., Rezzadeh K., Weissler J. et al. Long-Term Follow-Up after Phrenic Nerve Reconstruction for Diaphragmatic Paralysis: A Review of 180 Patients. Journal of Reconstructive Microsurgery 2016.
Surgical repair of phrenic nerve injury improves breathing. ScienceDaily, 25 Oct 2016.

Бронхоскопические процедуры для уменьшения объема легких при ХОЗЛ

В настоящее время хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) представляет серьезную проблему для глобального здравоохранения, являясь третьей по частоте причиной в структуре причин смерти. Лечение ХОЗЛ на ранних стадиях сводится к ведению случаев заболевания и замедлению его прогрессирования путем использования бронходилататоров короткого и длительного действия, а также к рекомендации отказа от курения. Больные со стабильным среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ зачастую принимают бронходилататоры длительного действия, иногда в комбинации с ингаляционными кортикостероидами (ИКС), с целью облегчения удушья и профилактики обострения. Значительно улучшить состояние здоровья пациентов со стабильным течением ХОЗЛ, недавно перенесших обострение заболевания, можно, используя пульмореабилитацию (ПР) – всеобъемлющий комплекс лечебных мероприятий на основе обследования больного с последующей индивидуально подобранной терапией, включающей физические упражнения, обучение и изменение образа жизни.

На поздних стадиях заболевания эффективность обычных лечебных мероприятий снижается, что приводит к ограничению терапевтических возможностей. Хирургическое уменьшение объема легких (ХУОЛ) – в этом плане исключение, с помощью которого у соответствующего контингента больных можно значительно повысить толерантность к физической нагрузке, улучшить функцию легких и качество жизни. Риск и расходы, связанные с этой инвазивной процедурой, оцениваются как весьма значительные, поэтому, несмотря на ее доказанную эффективность в определенных случаях, имеет место недостаточное использование ХУОЛ. Последние достижения в области нехирургических бронхоскопических процедур (так называемое бронхоскопическое уменьшение объема легких, БУОЛ) внушают оптимизм в отношении возможности результативного лечения лиц с эмфиземой легких, не отвечающих на медикаментозную терапию, которым не показано ХУОЛ либо отказывающихся от хирургического вмешательства. Нехирургические бронхоскопические процедуры отличаются от оперативных техник, используемых для уменьшения объема легких, но нацелены на аналогичный результат – повышение механической эффективности легких для улучшения состояния здоровья пациента, что дает такие же преимущества, но при этом не ассоциировано с увеличением риска заболеваемости и смертности, связанных с ранними послеоперационными осложнениями.

БУОЛ может быть адекватным методом лечения больных как с гетерогенной, так и с гомогенной эмфиземой, а также пациентов, не соответствующих строгим критериям проведения оперативного вмешательства или не желающих прибегать к нему. Пилотные и проспективные исследования различных методик БУОЛ показали обнадеживающие результаты в отношении улучшения функции легких, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни. По сравнению с возможными осложнениями и длительным послеоперационным восстановлением при ХУОЛ очень низкие смертность и заболеваемость, наблюдаемые в нескольких пилотных испытаниях БУОЛ, дают надежду на то, что этот подход станет методом выбора в ведении больных со среднетяжелой и тяжелой эмфиземой. Более того, некоторые методики БУОЛ (например, эндобронхиальные и интрабронхиальные клапаны) могут применяться как менее инвазивное первоначальное лечение, после которого при необходимости возможно оперативное вмешательство с целью дальнейшего улучшения состояния больного.

Van Agteren J.E.M., Hnin K., Carson K.V. et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD012158.

Сочетанное применение ИКС и БАДД с тиотропием по сравнению с изолированным приемом тиотропия или использованием комбинации ИКС и БАДД

Бронходилататор длительного действия тиотропий и комбинация ИКС и β_2-агонистов длительного действия (БАДД) в одном ингаляторе широко применяются в лечении больных ХОЗЛ. Сочетание этих двух походов, в основе которых лежат разные механизмы действия, может повысить эффективность терапии. В обзоре рассмотрены эффекты в отношении возникновения обострений, тяжести симптомов, качества жизни и функции легких больных ХОЗЛ при использовании следующих комбинаций:

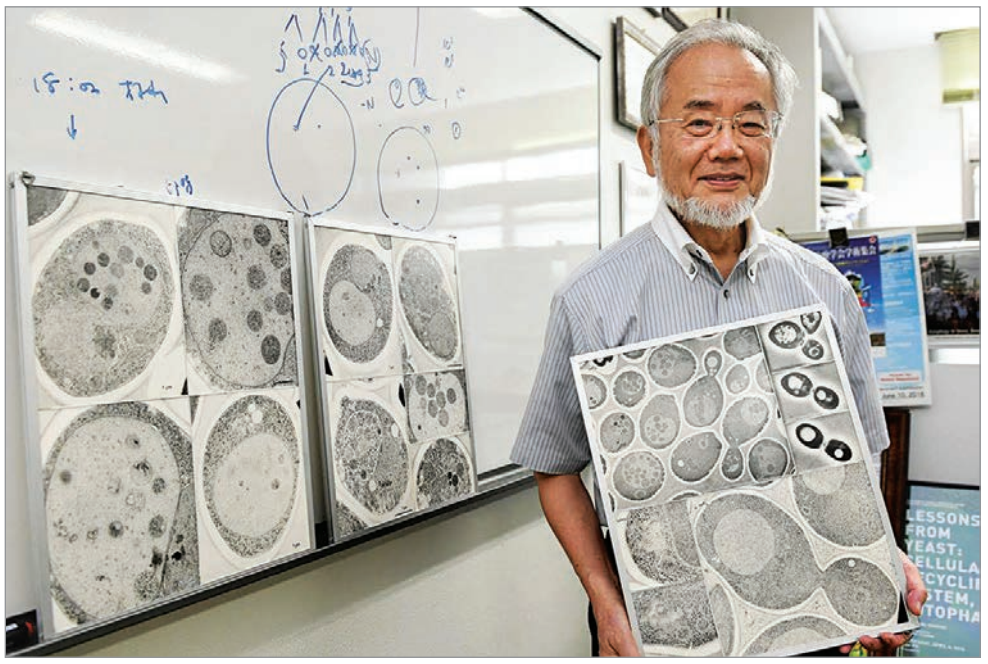
- тиотропий + ИКС/БАДД по сравнению с тиотропием;
- тиотропий + ИКС/БАДД по сравнению с ИКС/БАДД.

Анализ 6 исследований (n=1902) показал положительные отдаленные результаты лечения тиотропием в сочетании с ИКС/БАДД: снижение частоты госпитализации, повышение качества жизни больных и некоторое улучшение функции легких. Однако на основании имеющейся информации нельзя сделать однозначный вывод о влиянии этой комбинации препаратов на показатели смертности и частоту обострений. Частота побочных эффектов не возрастала ни в одной из двух групп.

Rojas-Reyes M.X., Garcia Morales O.M., Dennis R.J. et al. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD008532.

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена японскому ученому

В этом году Нобелевской премии в области физиологии и медицины удостоен профессор Есинори Осуми из Японии за исследование механизмов аутофагии. Интересно, что японские ученые становятся лауреатами этой престижной премии третий год подряд.



Термин «аутофагия», предложенный в 1963 г., переводится с греческого как «самопоедание». Благодаря этому механизму клетки способны избирательно уничтожать собственные поврежденные органеллы. В процессе аутофагии клетка получает питательные вещества и энергию, необходимые ей для дальнейшего функционирования, что позволяет организму адаптироваться к голоду и является одной из естественных защитных реакций. Как отмечено в пресс-релизе Нобелевской ассамблеи, открытия Е. Осуми стали ключом к пониманию фундаментальной важности аутофагии во многих физиологических процессах, таких как ответ на инфекцию и др.

О лауреате

Есинори Осуми (Yoshinori Ohsumi) родился 9 февраля 1945 года в г. Фукуока, столице одноименной префектуры на о. Кюсю (Япония), в семье был младшим из четырех братьев. Учился в Университете Токио, где в 1974 г. получил степень PhD. Изначально молодой ученый интересовался химией, но впоследствии переключился на исследования в области клеточной и молекулярной биологии. В 1974-1977 гг. проходил постдокторантуру в Университете Рокфеллера в Нью-Йорке (США).

В 1977 г. Есинори Осуми вернулся в Японию, где получил должность научного сотрудника в Университете Токио; с 1986 г. занимается преподавательскойдеятельностью, с 1988 г.– в качестве доцента. В 1996 г. был назначен на должность профессора Национального института фундаментальной биологии в г. Окадзаки, параллельно активно занимался научными исследованиями. С 2004 по 2009 год он также работал в Высшем университете передовых исследований в г. Хаяма в должности профессора. Начиная с 2009 г. Е. Осуми совмещал должности почетного профессора в вышеуказанных учебных заведениях с должностью профессора в Институте интегративных исследований Токийского технологического института. После отставки в 2014 г. занял должность профессора в Институте инновационных исследований Токийского технологического института. В настоящее время Е. Осуми возглавляет научно-исследовательское подразделение клеточной биологии в Институте инновационных исследований Токийского технологического института и является почетным профессором этого учебного заведения.

В проведении исследований ученый активно сотрудничает со своей супругой Марико (Mariko Ohsumi), профессором частного университета «Тейко» (Teikyo University of Science) в г. Токио, она является соавтором многих его научных работ. Помимо исследований, в числе своих любимых занятий 71-летний ученый называет чтение научных статей.

Исследования профессора Е. Осуми

В середине 1950-х гг. было обнаружено существование лизосом – специализированных органелл, которые принимают активное участие в процессе деградации клеточных компонентов. (В 1974 г. за открытие лизосом бельгийский ученый Кристиан де Дуве был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.) Дальнейшие исследования, проводившиеся в 1960-х гг., показали, что внутри лизосом иногда обнаруживаются целые органеллы. Последующий биохимический и микроскопический анализ выявил новый тип органелл, переносящих клеточное содержимое непосредственно в лизосомы. К. де Дуве назвал эти везикулы аутофагосомами, а способность клетки обеспечивать деструкцию собственных элементов получила название аутофагии.

Профессор Е. Осуми принимал активное участие в различных научно-исследовательских проектах. После открытия собственной лаборатории в 1988 г. он сосредоточил свои усилия на исследовании аутофагии, применяя модель дрожжевых клеток. Но как добиться того, чтобы аутофагосомы стали заметны в крошечных клетках дрожжей? Ученый рассудил, что, если нарушить процесс деградации вакуоли, в то время как процесс аутофагии остается активен, аутофагосомы будут накапливаться и станут видимыми под микроскопом. С этой целью он культивировал мутантную культуру дрожжей, в которой отсутствуют ферменты вакуолярной деградации, и одновременно стимулировал процесс аутофагии, выращивая клетки в условиях дефицита питательных веществ. Этот эксперимент показал, что аутофагия присутствует в дрожжевых клетках. Благодаря усилиям ученого были выявлены и охарактеризованы ключевые гены, вовлеченные в данный процесс. Первая публикация Е. Осуми о результатах исследований увидела свет в 1992 г.

Ученый предполагал, что аутофагия является одним из фундаментальных процессов и должна присутствовать в клетках млекопитающих. Позднее ему удалось показать, что аутофагия сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки в обычных условиях и на этот процесс потенциально можно воздействовать. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить нехватка питательных веществ, наличие в цитоплазме поврежденных органелл или частично денатурировавших белков и их агрегатов. Аутофагия также может индуцироваться окислительным либо токсическим стрессом. Сегодня известно, что для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства (autophagosome-related proteins). Гомологи этих белков найдены у млекопитающих и растений.

Оригинальные методы исследования, разработанные Е. Осуми, сегодня используются другими лабораториями в изучении аутофагии при различных заболеваниях и в определении генов, ответственных за этот процесс. Было показано, что значительная часть белковых структур, в замене которых нуждается человеческий организм, компенсируется за счет процессов внутриклеточной перестройки, а ее основу составляет аутофагия.

Аутофагия: настоящее и будущее

По мнению членов Нобелевского комитета, исследование аутофагии обеспечивает глубокое понимание биологических процессов, лежащих в основе онкологических заболеваний, инфекций, сахарного диабета 2 типа, болезней Хантингтона и Паркинсона. Наиболее выраженную, хотя все еще малоизученную роль нарушения аутофагии играют в развитии миопатий и нейродегенеративных заболеваний. Так, при болезни Альцгеймера в отростках нейронов пораженных участков мозга наблюдается накопление незрелых аутофагосом, которые не транспортируются к телу клетки и не сливаются с лизосомами. При интенсификации процессов аутофагии клетки разрушаются, а их место занимает соединительная ткань; подобные нарушения являются одной из причин развития сердечной недостаточности. Недостаточная активность аутофагии может приводить к воспалительным процессам, если части мертвых клеток не удаляются. Мутации в генах, кодирующих процесс аутофагии, могут вызвать генетические заболевания. При инфекционных заболеваниях аутофагия позволяет устранять внутриклеточные бактерии и вирусы. Кроме того, этот процесс способствует развитию эмбриона и дифференцировке клеток; клетки также используют аутофагию для компенсации отрицательных последствий старения. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, посвященные разработке новых лекарственных препаратов, которые смогут воздействовать на процесс аутофагии при различных заболеваниях.

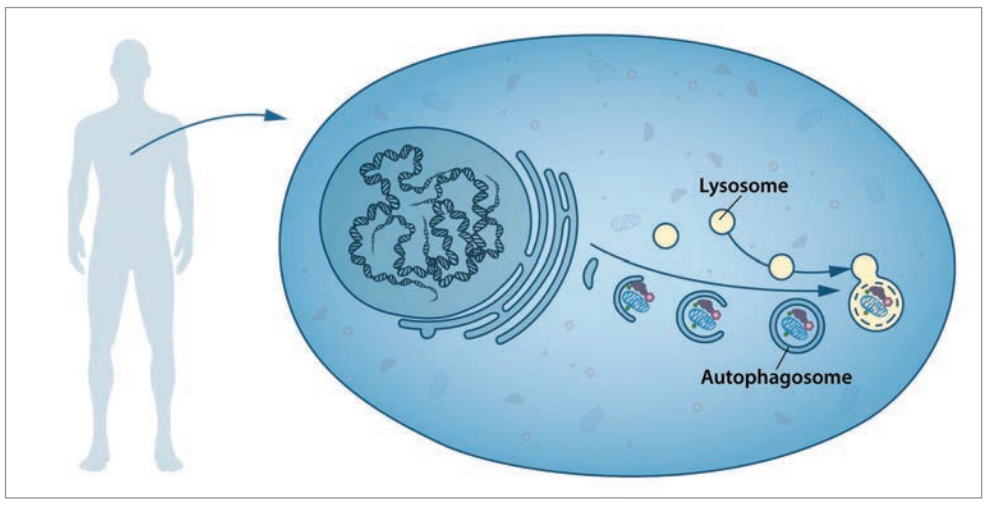
По словам Е. Осуми, во времена, когда он только начинал исследования, во всем мире ежегодно появлялось не более 20 научных статей, посвященных аутофагии. В настоящее время это направление активно развивается, ежегодно в печать выходят более 5 тыс. новых публикаций, что свидетельствует о стремительном прогрессе. Тем не менее процесс аутофагии нельзя назвать тщательно изученным. «Остается еще много неясного. И сейчас у нас даже больше вопросов, чем в то время, когда я начинал», – отметил Е. Осуми в интервью Нобелевскому сайту.

Явление аутофагии известно более 50 лет, но его фундаментальное значение в области физиологии и медицины было признано только благодаря работам Е. Осуми. Фактически работы ученого привели к смене парадигмы, полностью изменив взгляд на ранее непопулярное научное направление.

Третьего октября премьер-министр Японии Синдзо Абэ лично поздравил профессора Е. Осуми, выразив глубокое уважение к его достижениям и вкладу в развитие мировой науки. Он подчеркнул, что правительство Японии стремится поощрять внедрение инноваций во всех областях. «Мы будем и впредь твердо поддерживать творческие исследования в разных направлениях науки и всячески содействовать подготовке научных кадров», – отметил он.

Е. Осуми стал двадцать пятым японцем, удостоенным Нобелевской премии, а также четвертым японским лауреатом в области физиологии и медицины. Новость о том, что он стал единственным лауреатом в области медицины и физиологии, застала ученого в лаборатории. «Основное, что я могу сказать,– это очень большая честь. Также я хотел бы сказать молодым людям, что не все могут добиться успеха в науке, но очень важно достойно встретить этот вызов», – отметил Е. Осуми на пресс-конференции в г. Токио. По словам ученого, он мечтал о премии в юности, но потом перестал об этом думать, ведь выбранное им направление исследований – аутофагия – было непопулярным. Отвечая на вопрос о причинах такого выбора, Е. Осуми сказал, что ему не нравится конкурировать, а в данной области конкуренция была минимальной.

В общей сложности в 2016 г. на Нобелевскую премию по физиологии и медицине были номинированы 273 ученых. Десятого декабря в г. Стокгольме (Швеция) на официальной церемонии награждения Е. Осуми получит 8 млн шведских крон (около 937 тыс. долларов).



Формируясь из мембран эндоплазматической сети, аутофагосомы поглощают клеточное содержимое, например поврежденные белки или органеллы. После этого аутофагосомы сливаются с лизосомами, где их содержимое расщепляется ферментами на более мелкие составляющие. Данный процесс обеспечивает клетки питательными веществами и строительными белками

Ключевые публикации автора

1. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T. and Ohsumi Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. Journal of Cell Biology 119, 301-311.

2. Tsukada M., Ohsumi Y. (1993). Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of Saccharomyces cervisiae. FEBS Letters 333, 169-174.

3. Mizushima N., Noda T., Yoshimori T., Tanaka Y., Ishii T., George M.D., Klionsky D.J., Ohsumi M. and Ohsumi Y. (1998). A protein conjugation system essential for autophagy. Nature 395, 395-398.

4. Ichimura Y., Kirisako T., Takao T., Satomi Y., Shimonishi Y., Ishihara N., Mizushima N., Tanida I., Kominami E., Ohsumi M., Noda T. and Ohsumi Y. (2000). A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. Nature, 408, 488-492.

По материалам:
www.nobelprize.org;
www.japan.kantei.go.jp;
www.japan.go.jp;
www.theguardian.com

Подготовила ***Катерина Котенко***

Лечение обострений бронхиальной астмы у детей: основные правила и преимущества небулайзерной терапии

По материалам X Национального астма-конгресса

Обострения бронхиальной астмы (БА) являются одной из распространенных причин госпитализации пациентов, гибели больных и чрезвычайно актуальной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, поскольку требуют значительных расходов. В связи с этим очень важными считаются профилактика и назначение адекватного лечения при данном заболевании. Необходимости и принципам рациональной базисной терапии БА, направленной на контроль заболевания и профилактику обострений, уделяется значительное внимание в ходе медицинских конференций и на страницах профильных изданий. Между тем тема лечения обострений БА, которая только на первый взгляд кажется простой и понятной, незаслуженно находится в тени. Именно этой проблеме был посвящен доклад, представленный главным специалистом МЗ Украины по специальности «Детская аллергология», доктором медицинских наук, профессором Татьяной Рудольфовной Уманец.

Т.Р. Уманец

Лектор напомнила, что руководство GINA определяет обострение БА как эпизод, характеризующийся усилением симптомов (одышки, кашля, свистящего дыхания и/или скованности в грудной клетке) и прогрессирующим снижением функции легких, которые отличаются от обычного состояния пациента и требуют внесения изменений в лечение. Обострения могут наблюдаться как у пациентов с уже установленным диагнозом БА, так и в дебюте заболевания. Развиваются они, как правило, в ответ на воздействие внешних факторов (вирусные инфекции, пыльца, аэрополлютанты и др.) и/или вследствие низкой приверженности лечению, хотя у некоторых пациентов могут возникать и без видимых причин. К сожалению, тяжелые обострения не исключены даже у лиц с легкой или хорошо контролируемой БА.

К первостепенным задачам врача первичного звена здравоохранения при обращении пациента с обострением БА относятся: исключение альтернативного диагноза, определение тяжести обострения и оценка необходимости госпитализации.

Согласно рекомендациям GINA показаниями к немедленной госпитализации детей в случае обострения БА являются:

• тяжелое или жизнеугрожающее обострение;

• отсутствие реакции после начальной терапии бронхолитиком короткого действия (после шести ингаляций в течение 1-2 ч) или упорное тахипноэ после трех ингаляций даже при наличии других признаков улучшения;

• невозможность проведения лечения в домашних условиях (социальные условия).

Отечественный протокол лечения БА у детей также указывает в качестве показания для госпитализации высокий риск летального исхода, независимо от тяжести обострения. Его критериями выступают: интубация или искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в анамнезе; обострения за последний год, требовавшие госпитализации; базисная терапия системными кортикостероидами или их отмена; зависимость от β_2-агонистов короткого действия (более одного ингалятора в месяц); психосоциальные проблемы и отсутствие комплайенса.

Признаками тяжелого или жизнеугрожающего обострения БА, требующего госпитализации, у детей 5 лет и младше считаются: центральный цианоз, неспособность говорить, заторможенность, сонливость, вялость, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, сатурация кислорода (SaO_2) менее 92%, немое легкое при аускультации, частота сердечных сокращений (ЧСС) >200 уд/мин у детей до 3 лет и >180 уд/мин у детей 4-5 лет.

Критериями тяжелого обострения БА у детей старше 5 лет выступают: возможность говорить только отдельными словами, возбуждение, вынужденное положение, частота дыхания (ЧД) >30/мин, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, сатурация кислорода (SaO_2) <90%, ЧСС >120 уд/мин, пиковая объемная скорость выдоха (ПОСВ) <50% от должного. На жизнеугрожающее обострение БА у детей данной возрастной группы указывают сонливость, спутанность сознания, немое легкое при аускультации.

Неотложная помощь на догоспитальном этапе в случае обострения БА зависит от степени его тяжести и возраста ребенка.

В последней редакции руководства GINA по ведению БА у детей 5 лет и младше представлен обновленный алгоритм медицинской помощи при обострении данного заболевания. Так, согласно рекомендациям при легком или средне-тяжелом обострении необходимо назначить 2 ингаляции сальбутамола 100 мкг через дозированный ингалятор (ДИ) со спейсером или 2,5 мг через небулайзер каждые 20 мин в течение часа (в случае необходимости), по возможности под контролем оксигенации крови.

Профессор Т.Р. Уманец подчеркнула, что сальбутамол остается золотым стандартом для купирования обострений БА у детей и взрослых. Благодаря высокой эффективности, отличной переносимости, быстрому началу (4-5 мин) и достаточной продолжительности действия (4-6 ч) он заслуженно стал наиболее широко применяемым во всем мире короткодействующим β_2-агонистом.

При недостаточном ответе на бронхолитик короткого действия, появлении признаков тяжелого обострения, сохранении тахипноэ или снижении сатурации пациента следует вести по алгоритму тяжелого обострения.

При тяжелом обострении БА у детей 5 лет и младше рекомендовано:

• сальбутамол 6 ингаляций по 100 мкг через ДИ со спейсером или 2,5 мг через небулайзер каждые 20 мин в течение часа (по необходимости);

• оксигенотерапия до повышения SaO_2 до 94-98%;

• преднизолон 2 мг/кг (максимальная доза – 20 мг у детей младше 2 лет и 30 мг – у детей 3-5 лет) как стартовая доза;

• добавить 160 мкг ипратропия через ДИ или 250 мкг через небулайзер каждые 20 мин в течение часа по необходимости.

Детям более старшего возраста при легком и средне-тяжелом обострении БА необходимо назначить 4-10 ингаляций сальбутамола через ДИ со спейсером каждые 20 мин в течение часа (по необходимости), преднизолон 1-2 мг/кг (максимум 40 мг), а также по возможности контролировать оксигенацию крови. В случае ухудшения пациента следует вести дальше по алгоритму тяжелого обострения, который подразумевает добавление к сальбутамолу и системным кортикостероидам ипратропия бромида, оксигенотерапии и высоких доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС).

На стационарном этапе продолжается применение ингаляционных сальбутамола и ипратропия бромида, оксигенотерапии (до достижения SaO_2 94-98%), системных кортикостероидов и ИКС. Рутинное назначение внутривенного сальбутамола не рекомендовано. Если потребность в β_2-агонисте короткого действия возникает чаще, чем 1 раз в 4 ч, следует временно отменить β_2-агонист длительного действия. Аминофиллин стоит рассматривать только в случае тяжелого обострения и отсутствия ответа на максимальные дозы ингаляционных бронхолитиков в комбинации с кортикостероидами. Не следует также рутинно назначать антибактериальные препараты.

Что касается выбора доставочного устройства, то при обострении БА ряд неоспоримых преимуществ имеет небулайзерная терапия, которая может быть использована на всех этапах оказания медицинской помощи (в домашних условиях, карете скорой помощи, поликлинике, стационаре и т.д.). Применение небулайзера не требует координации вдоха с ингаляцией препарата, что очень важно у детей раннего возраста, а также у более старших детей с учетом измененного психического состояния во время обострения (возбуждение или заторможенность). Небулайзерная терапия не требует выполнения форсированного дыхательного маневра, который зачастую просто невозможен в условиях обострения БА.

Важно, что при небулайзерной терапии используются более высокие дозы препаратов, которые не могут быть доставлены в легкие с помощью ДИ. Потребность в более высокой дозе при обострении продиктована необходимостью преодолевать дополнительные препятствия на пути доставки препарата к клеткам-мишеням (отек слизистой оболочки, спазм, слизь в бронхах). Кроме того, в случае небулайзерной терапии происходит более существенная потеря препарата при выдохе, что требует дополнительного повышения дозы.

Среди дополнительных преимуществ небулайзера стоит отметить возможность подключения контуров для подачи кислорода или ИВЛ. И наконец, в растворах, используемых для небулизации, отсутствуют фреоны и другие пропелленты, раздражающие дыхательные пути.

На отечественном фармацевтическом рынке препарат первой линии для лечения обострений БА – сальбутамол – в виде раствора для ингаляций представлен фармацевтической корпорацией «Юрия-Фарм» под торговым названием Небутамол®. Его эффективность и безопасность у детей с обострениями БА были изучены в ходе рандомизированного клинического испытания, проводившегося на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» под руководством В.Ф. Лапшина и Т.Р. Уманец. Исследование показало, что по сравнению с использованием сальбутамола в виде ДИ применение препарата Небутамол® с помощью небулайзера у детей школьного возраста с легкими и средне-тяжелыми обострениями БА способствует более быстрому регрессу основных клинических симптомов, улучшению показателей функции внешнего дыхания и уменьшению длительности пребывания в стационаре при высокой безопасности и хорошей переносимости такого лечения.

Как отмечалось ранее, детям с обострением БА показано назначение ИКС в высоких дозах и/или системных кортикостероидов. Однако следует подчеркнуть, что эффект системных кортикостероидов развивается несколько позже (через 6 ч и более), чем при использовании ИКС в высоких дозах (до 3 ч) (G. Rodrigo et al., 1999; ICON, 2012). В ряде исследований было убедительно показано, что применение небулизированного флутиказона как минимум не уступает по эффективности пероральным кортикостероидам (A.I. Manjra et al., 2000), а также существенно повышает эффективность сальбутамола (E. Estrada-Reyes et al., 2005). Таким образом, ИКС в высоких дозах с помощью небулайзера может стать как хорошей альтернативой системным кортикостероидам при средне-тяжелом обострении, так и эффективным дополнением к ним при тяжелых и жизнеугрожающих обострениях.

В распоряжении отечественных врачей имеется препарат флутиказона для небулайзерной терапии детей от 4 лет и старше под названием Небуфлюзон® («Юрия-Фарм»). Опыт применения данного препарата на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» показал, что его высокая эффективность позволяет в разы сократить дозу применения системных кортикостероидов. Небуфлюзон® назначают с первых дней обострения БА, через 15-20 мин после ингаляции β_2-агониста или в одной ингаляции с ним. После купирования симптомов бронхоспазма ингаляции флутиказона с использованием небулайзера продолжают в течение 4-7 дней без предварительного приема β_2-агонистов (с дальнейшим переходом на флутиказон в порошковом или аэрозольном ингаляторе).

Подводя итоги своего выступления, профессор Т.Р. Уманец отметила, что в период обострения БА у детей особое внимание следует обратить на небулайзерную терапию, обеспечивающую наиболее эффективную доставку лекарственных препаратов в дыхательные пути. Применение препарата Небутамол® у детей в период обострения БА способствует более быстрому регрессу основных клинических симптомов, улучшению показателей функции внешнего дыхания и уменьшению длительности пребывания в стационаре по сравнению с использованием сальбутамола в виде ДИ. Еще большую эффективность обеспечивает комбинация небулизированных форм сальбутамола и флутиказона (Небутамол® + Небуфлюзон®), воздействующая сразу на два механизма бронхообструкции при обострении БА – бронхоспазм и отек слизистой оболочки. Такой подход позволяет сократить применение системных кортикостероидов, а значит, и риск развития связанных с ними побочных эффектов.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

НЕБУФЛЮЗОН®
ТВІЙ ПОДИХ НА ПОВНУ СИЛУ

НЕБУТАМОЛ®
ШВИДКА ДОПОМОГА ПРИ ЗАГОСТРЕННІ БА ТА ХОЗЛ

НЕБУФЛЮЗОН® 1,0 мг/мл 2 мл
суспензія флютиказону пропіонат для інгаляцій. Базисна терапія лікування БА та ХОЗЛ

НЕБУТАМОЛ® 1,0 мг/мл 2 мл
розчин сальбутамолудля інгаляцій. Швидка допомога при загострені БА та ХОЗЛ.

НЕБУФЛЮЗОН — ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ІГКС

НЕБУТАМОЛ — «ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ» ДЛЯ ЗНЯТТЯ ПРИСТУПУ БРОНХООБСТРУКЦІЇ, РЕКОМЕНДОВАН GINA, GOLD.

НЕБУФЛЮЗОН (ФЛЮТИКАЗОНУ ПРОПІОНАТ) 1 МГ/МЛ ОДНОДОЗОВІ КОНТЕЙНЕРИ ПО 2 МЛ №10
НЕБУТАМОЛ (САЛЬБУТАМОЛ) 1 МГ/МЛ ОДНОДОЗОВІ КОНТЕЙНЕРИ ПО 2 МЛ № 10

НЕБУФЛЮЗОН® (NEBUFLUSON) Склад: діюча речовина:флютиказону пропіонат; 1мл суспензії містить флютиказону пропіонату 1 мг; Фармакотерапевтична група.Протиастматичні засоби для інгаляційного застосування. Глюкокортикоїди. Код АТС R03B A05.Клінічні характеристики.Показання.Дорослі і діти віком від 16 років. Профілактичне застосування при тяжкому ступені астми (хворі, які потребують високих доз інгаляційних або пероральних кортикостероїдів).Лікування загострень астми.Діти віком від 4 до 16 років.Лікування загострень астми. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі. Побічні реакції.Нижченаведені побічні реакції систематизовано за органами і системами та за частотою виникнення: дуже часто (^{3}1/10), часто (^{3}1/100 та < 1/10), нечасто (^{3}1/1000 та < 1/100), рідко (^{3}1/10 000 та < 1/1000) та дуже рідко (<1/10 000), включаючи окремі повідомлення. Інфекції та інвазії. Дуже часто: кандидоз порожнини рота та глотки. З метою запобігання цьому явищу після застосування Небуфлюзону® у вигляді інгаляції через небулайзер слід полоскати порожнину рота. За необхідності протягом усього періоду лікування призначають протигрибковий препарат місцево, продовжуючи при цьому застосування Небуфлюзону®. З боку імунної системи.Повідомлялося про реакції гіперчутливості з нижчезазначеними проявами. Нечасто: шкірні реакції гіперчутливості. Дуже рідко: ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка та/або бронхоспазм) та анафілактична реакція. З боку ендокринної системи. Можлива системна дія, що дуже рідко включає синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зменшення мінералізації кісток, катаракту та глаукому. З боку метаболізму та травної системи. Дуже рідко: гіперглікемія. З боку психіки.Дуже рідко: відчуття неспокою, розлади сну, зміни поведінки, включаючи гіперактивність і збудженість (головним чином у дітей). З боку дихальної системи. Часто: захриплість голосу. У деяких хворих інгаляційний флютиказону пропіонат може бути причиною захриплості голосу, у цьому разі корисно полоскати горло водою одразу після інгаляції. Дуже рідко: парадоксальний бронхоспазм. Як і при лікуванні іншими інгаляційними препаратами, можливий розвиток парадоксального бронхоспазму зі швидкозростаючою задишкою після інгаляції. У цьому випадку негайно застосовують швидкодіючі інгаляційні бронходилататори, інгаляцію Небуфлюзону®одразу припиняють, проводять обстеження пацієнта та за необхідності призначають альтернативну терапію. З боку шкіри та підшкірної тканини Часто: синці. Категорія відпуску. За рецептом. UA/12542/01/01 ,з 10.04.2013 по 10.04.2018. **НЕБУТАМОЛ® (NEBUTAMOL)** Склад: діюча речовина: сальбутамол; Фармакотерапевтична група. Протиастматичні препарати. Селективні агоністи бета-2-адренорецепторів. Код АТС R03A C02. Показання. Препарат показаний для купірування нападів бронхіальної астми, а також для лікування хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень. Протипоказання. Гіперчутливість в анамнезі до будь-якого компонента препарату. Хоча сальбутамол у формі розчину для внутрішньовенних ін'єкцій та інколи у формі таблеток та супозиторіїв застосовується при веденні передчасних пологів, сальбутамол у формі аерозолю для інгаляцій при цих показаннях не застосовується. Не застосовують сальбутамол при загрозі викидня. Побічні реакції. Побічна дія, наведена нижче, класифікована за органами і системами та згідно з частотою виникнення. Частота виникнення класифікується як дуже часто (^{3} 1/10), часто (^{3} 1/100 і < 1/10), нечасто (^{3} 1/1000 і < 1/100), рідко (^{3} 1/10 000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), включаючи поодинокі випадки. Загалом, дуже часті та часті побічні ефекти визначаються за даними клінічних досліджень, тоді як рідкісні та дуже рідкісні – за даними спонтанних повідомлень. З боку імунної системи:дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив×янку, бронхоспазм, артеріальну гіпотензію та колапс. Метаболічні порушення:рідко – гіпокаліємія. Потенційно тяжка гіпокаліємія може бути результатом лікування бета-2-агоністами; дуже рідко – лактоацидоз. У хворих на астму в стадії загострення, які лікуються сальбутамолом, що вводиться внутрішньовенно або через небулайзер, в дуже рідкісних випадках може виникнути лактоацидоз. З боку нервової системи:часто – тремор, головний біль; дуже рідко – гіперактивність. З боку серцево-судинної системи:часто – тахікардія; нечасто – посилене серцебиття; дуже рідко – порушення серцевого ритму, включаючи фібриляцію шлуночків, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію, периферична вазодилатація; частота не визначена – ішемія міокарда; З боку дихальної системи:дуже рідко – парадоксальний бронхоспазм. Як і при застосуванні інших інгаляційних ліків, може трапитися парадоксальний бронхоспазм із посиленням ядухи. У цьому разі необхідно негайно призначити альтернативні форми препарату або інші швидкодіючі інгаляційні бронходилататори. Небутамол треба негайно відмінити, оцінити стан пацієнта та при необхідності розпочати альтернативну терапію. З боку травного тракту:нечасто – подразнення слизових оболонок порожнини рота і глотки. З боку кістково-м'язової системи:нечасто – м'язові судоми. Категорія відпуску. За рецептом. UA/12488/01/01, з 10.09.2012 по 10.09.2017.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.ulaizer.com

А.І. Ячник, д.мед.н., професор, **В.А. Ячник**, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»;
С.І. Машковська, **В.А. Поступальський**, ДУ «Інститут серця» МОЗ України

Тромбоемболія легеневої артерії: клінічні та діагностичні особливості перебігу

А.І. Ячник

Понад сто захворювань супроводжуються підвищенням тиску в судинах малого кола кровообігу. Діагноз легеневої гіпертензії (ЛГ) встановлюють при підвищенні середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) >25 мм рт. ст. [1]. Однією з актуальних та соціально значущих є проблема тромбоемболії ЛА (ТЕЛА). Щороку у Франції реєструють близько 100 тисяч випадків ТЕЛА, 65 тисяч пацієнтів із цим діагнозом госпіталізовано в Англії та Уельсі, не менш як 60 тисяч нових випадків виявляють в Італії, а у США 200 тисяч хворих гинуть від виникнення легеневих емболій. У середньому частота розвитку ТЕЛА у світі становить 50 на 100 тисяч населення. Смертність у разі нелікованої ТЕЛА наближається до 30%, однак при адекватному лікуванні може бути зменшена до 2-8%.

Виділяють певні клінічні варіанти ТЕЛА: гострий розвиток з підвищенням тиску в судинах малого кола кровообігу та рецидивуючий перебіг, коли повторні тромбоемболії чергуються зі «світлими» проміжками часу. При цьому розвиток рецидивів іноді спостерігається на тлі прийому антикоагулянтів за наявності адекватних контрольних показників гемостазу. І нарешті, ще одним варіантом клінічного перебігу захворювання можуть бути безсимптомні епізоди тромбозу гілок ЛА або прогресування залишкових після ТЕЛА змін у судинах, коли задишка – як головна скарга – посилюється поступово без наявності гострого епізоду як наслідок гострої ТЕЛА (ГТЕЛА) в анамнезі (до 2/3 випадків) [2]. Як свідчать літературні джерела, необхідно враховувати, що після перенесеної гострої легеневої емболії продовжують зберігатися залишкові вентиляційно-перфузійні порушення. У 30% хворих із ЛГ унаслідок розвитку ТЕЛА аномальні функціонально-морфологічні показники правого шлуночка серця спостерігаються у довготривалій перспективі – у 44% пацієнтів через рік після епізоду [3]. В 1-4% хворих після першого епізоду ТЕЛА розвивається хронічна посттромбоемболічна легенева гіпертензія (ХПТЕЛГ). У ході одного із проспективних досліджень було виявлено, що після перенесеної ГТЕЛА упродовж першого і другого року захворюваність на симптоматичну ХПТЕЛГ становила 3,1 і 3,8% відповідно [4]. У 2008 році учасники Всесвітньої ради з легеневої емболії повідомили, що приблизно у 2-4% осіб, які перенесли ГТЕЛА, розвивається ХПТЕЛГ. Тим часом у США щороку реєструють понад 5 тисяч таких пацієнтів, хоча досі справжній рівень поширеності захворювання не встановлено.

Стани, що супроводжуються ЛГ, мають різну прогностичну значущість і часто відрізняються підходами до лікування, у тому числі можливістю оперативної корекції. Нині ХПТЕЛГ є єдиною потенційно виліковуваною формою ЛГ, і її частота коливається від 0,5-3,8 [5] до 1-5% [6]. У дослідженні V. Pengo і співавт. [7] показано, что через 346міс після перенесеного першого епізоду ТЕЛА частота розвитку ХПТЕЛГ, що супроводжується клінічними проявами, становила 0%, через 6 міс – 1%, через 1 рік – 3,1%, через 2 роки – 3,8%. Зростання уваги до цієї проблеми та інтерес до її вивчення з боку медиків сприяли розробленню нових хірургічних методів лікування, однак їх ефективність досі остаточно не визначено [8, 9]. Згідно з існуючим нині уявленням ГТЕЛА- головна причина виникнення хронічної посттромбоемболічної ЛГ [10, 11]. Її розвиток спостерігають у 10-15% хворих після перенесеної масивної ТЕЛА [12]. В деяких випадках спостерігається варіант перебігу ГТЕЛА, коли при консервативному лікуванні тромб не розчиняється, а виникає хронічна оклюзія легеневого стовбура або його гілок, відтак можливий розвиток ХПТЕЛГ. У таких хворих рівень систолічного тиску в правому шлуночку часто перевищує 75 мм рт. ст., а на рівні стенозуючого тромба виникає градієнт тиску між легеневим стовбуром та дистальними судинами, який досягає 45 мм рт. ст. ХПТЕЛГ є небезпечним віддаленим ускладненням ГТЕЛА. Як правило, зазначена патологія розвивається у хворих з ураженням артерій великого калібру, у яких емболію своєчасно не було діагностовано, відтак активного лікування вони не отримали. Щодо переходу захворювання у хронічну стадію, то за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) [13] можна говорити про збереження посттромбоемболічних змін [14] у легеневому артеріальному руслі через 3 міс від моменту виникнення емболії. Ймовірність відновлення легеневого кровообігу і стану правих відділів серця в подальшому є мінімальною. Вкрай тяжкі розлади в системі ЛА (систолічний тиск в ЛА понад 90 мм рт. ст.) спостерігаються у разі залучення до процесу стовбура або обох ЛА (центральна форма); не такі тяжкі зміни відбуваються при периферичній формі, коли до процесу залучено периферичні легеневі артерії.

За наявності персистуючої оклюзії легеневого стовбура та його головних гілок тривалість життя хворих не перевищує 3-4 років [15]. Подібність клінічної картини з проявами гострої тромбоемболії (задишка) нерідко зумовлює обрання хибного шляху лікування, оскільки консервативна терапія, як правило, має суттєво обмежені можливості [16, 17].

ХПТЕЛГ може бути наслідком як одноразової, так і багаторазової (частіше) ТЕЛА [18]. Рецидивуюча ТЕЛА (РТЕЛА), як зазначає К.М. Амосова, автоматично актуалізує проблему ХПТЕЛГ. Можливий варіант розвитку останньої можна описати так. ЛГ прогресує поступово, відповідно до строків існування посттромбоемболічного ураження ЛА. При цьому відбувається «гемодинічне ушкодження» судин поза зонами оклюзії, яке спричиняє вторинні органічні зміни – гіпертрофію медії, проліферацію інтими. Результатом цих процесів є перетворення судинного русла малого кола кровообігу в систему не просто «фіксованого», а постійно зростаючого опору, ефективний кровообіг при якому можливий лише шляхом генерації дедалі зростаючого тиску, тобто «легенева гіпертензія породжує легеневу гіпертензію». Відтак деякі автори розглядають цей стан як варіант перебігу ТЕЛА. На наступних етапах процесу, що залежить від вираженості активації гуморальних вазоактивних систем (посилення біосинтезу катехоламінів та інших вазопресорів), вивільнення тромбоксанів, зниження продукування простацикліну (внаслідок ушкодження ендотелію судин під впливом високого тиску) та переважання вазоконстрикторних і проагрегантних ефектів тромбоксану.

Існують дані, що ТЕЛА асоціюється також із такими проблемами, як ожиріння, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, паління, серцево-судинні події (інфаркт міокарда, інсульт). Так, за даними різних авторів, тромбоемболічні ускладнення трапляються у 30-60% хворих з інсультами, які зумовили параліч нижніх кінцівок, у 5-35% пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда більш ніж у 12% осіб із застійною серцевою недостатністю [19]. Крім того, серйозним фактором ризику є наявність захворювань вен нижніх кінцівок в анамнезі, особливо тромбоз глибоких вен.

Метою цієї роботи було дослідження частоти різних форм емболії ЛА на підставі даних ретроспективного аналізу 245 історій хвороби пацієнтів із ТЕЛА (ДУ «Інститут серця» МОЗ України за 2013-2014 рр.), оцінка показників різних методів досліджень та їх інформативності, причин або можливих причин ризику виникнення захворювання, ефективності антикоагулянтної терапії, консервативного та оперативного лікування.

Госпіталізовано за направленням з інших лікувальних закладів України та м. Києва 234 особи, каретами швидкої медичної допомоги доставлено 6 осіб, самостійно звернулося 4 пацієнти.

Із загальної кількості хворих у відділення Інституту з метою обстеження було госпіталізовано 226 пацієнтів, 18 у зв'язку із тяжкістю стану потребували госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії. В однієї особи діагноз не підтвердився – трапилася діагностична помилка. Було госпіталізовано 121 (49,18%) чоловіка і 124 (50,9%) жінки. Середній вік учасників становив 53,3±0,9 року. Тривалість захворювання перебувала в межах 25,2±4,3 дня та варіювала від декількох годин до кількох місяців (4 особи) і навіть років (4 пацієнти).

Стан гемодинаміки оцінювали за допомогою ангіопульмонографії (АПГ), ЕхоКГ, ультразвукового (УЗД) дослідження судин нижніх кінцівок та черевної порожнини, у разі недостатньої інформативності зазначених методів для визначення ступеня ураження судин легень застосовували радіоізотопну перфузійну сцинтіграфію. Стан фібринолітичної системи, системи зсідання крові та ефективність лікування оцінювали за показниками Д-дімеру, фібриногену, активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) і міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) при первинному обстеженні та в динаміці лікування.

Результати та їх обговорення. Відповідно до результатів проведених обстежень та анамнестичних даних ГТЕЛА (1-ша група) була діагностована у 188 (77,0%) осіб, РТЕЛА (2-га група) з частотою зареєстрованих епізодів ГТЕЛА від 2 до 6 – у 31 (12,7%) пацієнта і ХПТЕЛГ (3-тя група) – у 25 (10,3%) випадках. Симптоми тромбофлебіту в анамнезі спостерігалися у 24% хворих із ХПТЕЛГ, у 22,6% пацієнтів із РТЕЛА та у 33% учасників із ГТЕЛА. У 1-й групі було 47,4% чоловіків, у 2-й – 40,6% і в 3-й – 48,0%, жінок 53,6%, 59,4% і 52,0% відповідно, тобто за гендерним складом групи між собою вірогідно не відрізнялися. Крім того, групи хворих достовірно не відрізнялися й за віком – 51,6±1,1 року, 57,8±2,4 року і 58,8±2,9 року відповідно, однак із ГТЭЛА було зареєстровано більше осіб молодого віку. За даними V. Pengo і співавт. [7], що вивчали 223 пацієнти, які перенесли ТЕЛА, показано, що середній вік хворих із ХПТЕЛГ (n=18) становив 48,6±18,5 року, особи старечого віку – відсутні. Результати проведеної у перші дні після

Таблиця 1. **Показники рівня систолічного (СТЛА), діастолічного (ДТЛА) та середнього (СрТЛА) тиску в ЛА у хворих із різними формами ТЕЛА, M±m**

Показник	ГТЕЛА				РТЕЛА				ХПТЕЛГ			
СТЛА до лікування	56,6±1,5				80,2±4,9*				71,9±4,6#			
ДТЛА до лікування	23,0±0,9				30,5±2,4				33,7±3,1#			
СрТЛА	34,2±1,1				47,0±3,0				46,4±3,7			
Ступінь задишки	0 2,7%	1 5,8%	2 45,2%	3 41,2%	0 0%	1 9,7%	2 45,1%	3 48,4%	0 0%	1 0%	2 40%	3 60%

*Примітки: *Різниця статистично достовірна між особами 1-ї та 2-ї груп (p<0,05).*
#Різниця статистично достовірна між особами 3-ї, 2-ї та 1-ї груп (p<0,05)

Таблиця 2. **Результати зміни рівня СТЛА при госпіталізації і через 5-7 днів після тромболізису за даними ЕхоКГ, M±m**

Форма ТЕЛА	Вихідні дані	Через 5-7 днів після тромболізису	p
ГТЕЛА	56,6±4,6	61,8±7,7	
РТЕЛА	80,2±4,9	59,6±5,0	<0,05
ХПТЕЛГ	56,6±1,5	43,6±1,3	<0,05

госпіталізації АПГ продемонстрували певні зміни гемодинаміки малого кола кровообігу залежно від форми ураження судин легенів (табл. 1).

Отже, оцінюючи отримані результати, можна зробити такі висновки: ГТЕЛА є причиною ЛГ (56,6±1,5), повторні епізоди ТЕЛА – РТЕЛА призводять до достовірно ($p<0,05$) більш високих значень ЛГ 80,2±4,9 мм рт. ст. і, нарешті, ХПТЕЛГ супроводжується меншими, проте достовірно великими цифрами 71,9±4,6 мм рт. ст., аніж ГТЕЛА. Менший ступінь ЛГ при ХПТЕЛГ порівняно з РТЕЛА може бути зумовлений, на нашу думку, тим фактом, що тривалість перебігу захворювання більше, з одного боку; пацієнти, як правило, застосовували будь-які антикоагулянти і препарати, що знижують тиск у малому колі кровообігу, а також частина з них тривалий час приймали в амбулаторних умовах ривароксабан (6 осіб – 24,0%). Крім того, було достатньо часу, щоб включилися механізми компенсації порушень легеневого кровотоку. При всіх формах ТЕЛА ЛГ має клінічно значущі цифри, оскільки середній тиск в ЛА в усіх групах перевищує 25 мм рт. ст. Тромбендартеректомію було проведено у 16 пацієнтів (8,5%) з ГТЕЛА, у 2 осіб (6,5%) із РТЕЛА та в 1 (4%) хворого з ХПТЕЛГ. Отже, усунення тромбів показано частіше у хворих ГТЕЛА. При ГТЕЛА найбільш часто тромб видаляли з правого передсердя, правого шлуночка, стовбура і дольових гілок ЛА, а також шляхом проведення тромболізису. Викликає інтерес локалізація тромбозу, що визначається під час АПГ. Так, при ГТЕЛА локалізація тромбу в ділянці легеневого стовбура, біфуркації, правих відділів серця спостерігалася у 5 хворих, у ділянці головних і дольових артерій з одного боку – у 21 пацієнта, в ділянці головних і дольових артерій з обох боків – достовірно рідше – у 2 випадках і в часткових та сегментарних артеріях – у 8 випадках. Односторонньо дрібні артерії були уражені в 7 випадках, переважно справа (5), часткові артерії – однаково часто як справа (8), так і зліва (7). Ураження сегментарних артерій частіше було діагностовано справа (8) і зліва (4). Двостороннє одночасне ураження сегментарних артерій спостерігалося у 15 досліджуваних, артерій середнього діаметра – у 49 пацієнтів і часткових артерій – з обох боків у 20 хворих. Разом з тим, незважаючи на характерну клінічну картину, переконливих даних про ГТЕЛА за даними АПГ не було отримано у 61 хворого. У 3 випадках для підтвердження діагнозу було проведено радіоізотопне дослідження легеневого кровотоку – діагноз ГТЕЛА підтверджено в усіх випадках. Отже, для ГТЕЛА більш характерним є двобічне ураження ЛА середнього калібру. Найчастіше зміни зафіксовано в артеріях різного калібру з обох боків. У 6 випадках констатовано летальний випадок.

З величиною тиску в ЛА тісно корелює і ступінь задишки за шкалою mMRS (табл. 1). Якщо при ГТЕЛА максимальна кількість хворих (45,2%) скаржилася на задишку 2 ступеня і 41,2% – 3 ступеня, то при ХПТЕЛГ достовірно зростала кількість осіб із задишкою 3 ступеня (60%) за повної відсутності досліджуваних із задишкою 0 і 1 ступеня. Тобто для хворих ХПТЕЛГ характерна наявність задишки як при мінімальному фізичному навантаженні, так і в стані спокою. За ступенем вираженості задишки хворі з РТЕЛА посідають проміжне місце між хворими 1-ї та 3-ї груп. Це можна пояснити тим, що після чергового епізоду ТЕЛА мале коло кровообігу деякою мірою адаптується до змін гемодинаміки завдяки активації природних процесів тромболізису, що обмежує підвищення тиску в судинах малого кола кровообігу.

Згідно з отриманими даними навіть після проведення всіх лікувальних маніпуляцій, насамперед тромболізису, повного відновлення рівня СТЛА в найближчі терміни не відбувається, відтак висновки про ефективність лікування ГТЕЛА можна буде зробити тільки через 6-9 міс. Результати зміни рівня СТЛА за даними ЕхоКГ при госпіталізації і через 5-7 днів після проведення тромболізису подані в таблиці 2.

Цікавими є й інші дані ультразвукового дослідження серця (табл. 3).

В усіх обстежених показник ФВ ЛШ перебував у межах норми. Показник розміру ЛП у хворих ГТЕЛА в процесі динамічного спостереження демонстрував достовірну ($p<0,05$) тенденцію до зменшення як відображення умов внутрішньосерцевої гемодинаміки. Для хворих ГТЕЛА на відміну від РТЕЛА і ХПТЕЛА в гострому періоді характерна наявність парадоксального руху МШП (у 10% хворих) унаслідок різкого розвитку ЛГ. Таким чином, аналізуючи стан скорочувальної здатності міокарда ЛШ в осіб з підозрою на ТЕЛА, слід обережно ставитися до даних ЕхоКГ. Нормальні показники ФВ ЛШ у цій ситуації можуть бути наслідком «відносного» недовантаження ЛШ, зумовленого ЛГ, що слід ураховувати під час оцінки ЕхоКГ показників.

Розвиток ТЕЛА супроводжується змінами у стані системи згортання крові та фібринолітичної системи крові.

D-димер – продукт розпаду фібрину (білка, що входить до складу тромбу) і є показником порушення процесу згортання крові, за яким можна судити про інтенсивність процесів утворення та руйнування фібринових згустків. D-димер – показник розщеплення саме фібрину, а не фібриногену або фібрин-мономерів. Визначення рівня D-димеру є специфічним і чутливим маркером тромбоутворення. Однак його рівень підвищується і при патологічних станах, що супроводжуються посиленим фібринолізом. Нормальний його рівень дозволяє з точністю 98% виключити стан тромбозу.

Фібрин – білок плазми крові, який утворюється з фібриногену під дією ферменту тромбіну. Він утворює структурну основу тромбу. Перетворення фібриногену в фібрин – доволі складний ферментативний процес, якому належить важлива роль у згортанні крові.

Протромбіновий тест – скринінговий лабораторний тест, що імітує зовнішній шлях згортання крові: це час згортання рекальцифікованої плазми після додавання тканинного тромбопластину. Тест застосовують для оцінки наявності дефіциту факторів протромбінового комплексу та зовнішнього шляху згортання або інгібіторів коагуляції, контролю прийому непрямих антикоагулянтів і як додатковий тест оцінки білок синтезуючої функції печінки.

МНВ (Міжнародне нормалізоване відношення, International Normalized Ratio, INR) – стандартизований спосіб представлення результатів протромбінового тесту, спеціально розроблений комітетом експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародним комітетом з вивчення тромбозів і гемостазу і Міжнародним комітетом зі стандартизації в гематології і рекомендований для контролю терапії непрямими антикоагулянтами.

АЧТЧ – коагуляційний тест, за допомогою якого виявляють наявність і характер змін у внутрішньому шляху гемостазу. Рівень АЧТЧ не залежить від кількості тромбоцитів. АЧТЧ визнано оптимальним тестом контролю ефективності антикоагулянтної терапії гепаринами. Збільшення АЧТЧ пов'язано з підвищеним ризиком виникнення кровотеч, зменшення – із тромбозом. Під час інтерпретації отриманих результатів АЧТЧ необхідно враховувати вплив таких факторів: вік пацієнтів (у літніх людей АЧТЧ може бути скороченим); застосування гепаринотерапії, непрямих антикоагулянтів; значення гематокриту; порушення співвідношення крові та антикоагулянту; забір крові для дослідження через центральний венозний катетер; прийом лікарських засобів при супутніх захворюваннях (пеніциліну, аністреплази, хлорпромазину, вальпроєвої кислоти).

Отримані дані свідчать, що у хворих із ГТЕЛА пневмонію діагностують частіше (21,7%), дещо рідше при ХПТЕЛГ – 8,0% і ще рідше при РТЕЛА – 6,26%. Розвиток плевриту спостерігався у 17% досліджуваних 2-ї групи, у 13,83% – 1-ї групи і у хворих ХПТЕЛГ – у 12% випадків.

Важливе значення для клінічної оцінки перебігу захворювання має частота негативних результатів – летальних наслідків. Згідно з отриманими результатами ГТЕЛА виявилася причиною 5 летальних наслідків (2,66%), РТЕЛА – 2 (6,25%) і ХПТЕЛГ – 2 (8,0%) смертей. Зростання частоти летальних випадків при ХПТЕЛГ зумовлено більш вираженими змінами гемодинаміки малого кола кровообігу з частим розвитком декомпенсованого хронічного легеневого серця і тривалим перебігом захворювання.

Отже, результати проведених досліджень дають змогу зробити кілька висновків. ГТЕЛА – найбільш часта форма тромбоемболічного ураження судин малого кола кровообігу і розвивається переважно в осіб молодого віку. РТЕЛА і ХПТЕЛГ характеризуються більш тяжким перебігом, значними порушеннями системи згортання крові та фібринолітичної системи крові, змінами легеневої гемодинаміки. Показники ЕхоКГ (особливо ЛШ серця) у хворих з тромбоемболічним ураженням судин малого кола кровообігу адекватно не відображають змін, що відбуваються. РТЕЛА можна розглядати як потенційно виліковну форму ЛГ.

Таблиця 3. **Деякі дані ЕхоКГ у хворих з різними формами ТЕЛА, M±m**

Форма ТЕЛА	До лікування			Після лікування		
	ФВЛШ	ЛП	Парадоксальний рух МШП	ФВ ЛШ	ЛП	Парадоксальний рух МШП,%
ГТЕЛА	67,9±0,6	3,6±0,1	10,0%	61,2±0,8	2,0±1,5	0
РТЕЛА	61,7±1,3	3,6±0,1	1,2%	61,5±1,5	4,8±0,2	0
ХПТЕЛГ	61,6±1,3	3,6±0,1	2,0%	62,8±2,3	3,7±0,9	0,8

Примітки: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЛП – ліве передсердя; МШП – міжшлуночкова перетинка.

Таблиця 4. **Стан системи згортання крові та фібринолітичної системи крові у хворих із різними формами ТЕЛА, M±m**

Показник	ГТЕЛА	РТЕЛА	ХПТЕЛГ	p
D-димер	6,0±1,1	4,6±1,8	1,7±0,4*	p<0,02
Фібрин	5,1±0,2	5,1±0,4	4,4±0,3	
МНВ	1,51±0,05	1,87±0,15	1,64±0,15	
АЧТЧ	59,66 6,67	60,07±20,75	63,22±17,87	

Таблиця 5. **Частота розвитку пневмоній і плевритів при різних формах ТЕЛА, M±m**

Ускладнення	ГТЕЛА			РТЕЛА			ХПТЕЛГ		
	справа	зліва	двобічний	справа	зліва	двобічний	справа	зліва	двобічний
Пневмонія	6,0	5,1	10,6	3,13	3,13	----	4,0	---	4,0
Плеврит ексудативний	4,26	3,19	6,38	6,25	6,25	4,0	4,0	4,0	4,0

Література

1. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association[Tetxt] / A.A. McLaughlin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 53.– P. 1573-619.
2. Olschewski H. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension [Text] / H. Olschewski [et al.] // N Engl. J. Med.– 2002.– Vol. 347.– P. 322-329.
3. Cabrol S. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic hypertension [Text] / S. Cabrol [et al.] / S. Cabrol [et al.] // J. Heart Lung Transplant.– 2007.– Vol. 26.– P. 357-362.
4. Scoro-Sajer S. Treptostinil for severe inoperable chonic thromboembolic pulmonary hypertension [Text] / S. Scoro-Sajer [et al.] // J. Thromb. Haemost.– 2007.– Vol. 5.– 483-489.
5. D'Armini A.M. Surgical therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: criteria for choosing lung transplantant vs thromboendarterectomy [Text] / A.M. D'Armini]et al.] // J. Heart Lung Transplant.– 2001.– Vol. 20 (2).– P. 218.
6. Guerin L. et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of STEPH after pulmonary embolism [Text] / L. Guerin [et al.] // Thromb. Haemost.– 2014.– Vol. 112.– P. 598.
7. Pengo V. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism [Text] / V. Pengo [et al.] // N. Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 350.– P. 2257-2264.
8. Мишалов В.Г. Непосредственные результаты хирургического лечения хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии [Текст] / В.Г. Мишалов [и др.] // Хірургія України.– 2003.– № 4.– Том 8.– С. 99-102.
9. Bulynin V.I. Surgical treatment of multiple tromboembolism of pulmonary artery segmental branches [Text] / V.I. Bulynin [et al.] // Khirurgia (Mosk).– 1999.– № 2.– P. 53-54; Mayer E. et al. Early results of pulmonary thrombendarterectomy in chronic pulmonary hypertension // Z. Cardiol.– 1997.– Nov 86 (11).– P. 920-927.
10. Goldhaber S.Z. Pulmonary Embolism thrombolysis improves survival in massive pulmonary embolism [Text] / S.Z. Goldhaber // J. thorac Cardiovasc. Surg.– 1995.– V. 2 (3).– № 0.– P. 219-220.
11. Moser K.M.W.R., Fedullo P.F., Jamieson S.W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment [Text] / K.M. Moser, W.R. Auger, P.F. Fedullo, S.W. Jamieson // Eur. Respir. J.– 1992.– № 5.– P. 334-342.
12. The PIOPED investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective investigators of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) // JAMA.– 1990.– Vol. 263.– P. 2753-2759.
13. Lang I.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all // N. Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 350.– P. 2236-2238.
14. Ghio S. et al.Usefulness and limits of transthoracic echocardiography in the evaluation of patients with primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2002.– Vol. 15 (11).– P. 1374-1380.
15. Dixon J.E., King M.A. Images in clinical medicine. Chronic thromboembolic pulmonary Hypertension // N. Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 344 (6).– P. 644.
16. Mayer E. et al. Thrombendarterectomya in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Hemodynamics and right-heart function over the long term // Dtch. Med. Wochenschr.– 1996.– V. 5 Jan.– № 2.– P. 9-15.
17. Wendt T. et al. Full working capacity instead of threatened retirement Thrombendarterectjmy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Dtch. Med. Wochenschr.– 1998.– V. 14 Aug.– № 2.– P. 965-997.
18. Mayer E. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry // J. Thorac Cardiovasc. Surg.– 2011.– Vol. 14 (3).– P. 702-710.
19. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2008; 29 (18): 2276-2315.

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 АТС 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 порівняння 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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

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

Аллергия к нежалящим насекомым

С.В. Зайков

А.П. Гришило

А.А. Варицкая

Инсектная аллергия (ИА) объединяет различные аллергические реакции, возникающие при контакте с насекомыми и их метаболитами при ужалении, укусах, вдыхании, попадании в желудочно-кишечный тракт частиц тел насекомых или продуктов их жизнедеятельности. Наиболее частыми причинами ИА (шифр МКБ-10 – L50.8; T78.2) являются ужаления пчелами, осами и другими представителями отряда перепончатокрылых, укусы кровососущих насекомых (комаров и пр.), а также контакты с «внутрижилищными» насекомыми в составе домашней пыли (тараканы, микроклещи, мухи, моль, мотыли, оконные муравьи и др.) и их метаболитами.

При этом виды насекомых по способу попадания их аллергенов в организм человека условно можно разделить на две большие группы: 1) жалящие (представители отряда Hymenoptera – bees, wasp, ants – пчелы, осы, муравьи и др.); 2) нежалящие (представители 12 отрядов класса Insecta: Lepidoptera – бабочки; Dyctioptera – тараканы; Diptera – комары, мухи; Orthoptera – коньки, сверчки; Ephemeroptera – майские мухи и пр.; Coleoptera – жуки; Siphonaptera – блохи; Trichoptera – Caddis flies, Psocoptera – книжные вши и др.). В свою очередь, нежалящих насекомых (НН) также можно условно разделить на группы: 1) тех, что не кусают (Chironomidae – мотыли и др.); 2) тех, что кусают (Cockroaches – тараканы и др.); 3) кровососущих (Mosquitoes – комары, москиты и др.). Следует отметить, что основное число работ по проблеме ИА было сосредоточено на представителях перепончатокрылых (пчелы, осы) и тараканах. В предыдущих публикациях мы также освещали вопросы распространенности, клиники, специфической диагностики, лечения и профилактики ИА именно к этим насекомым. С учетом значительной распространенности НН в окружающей среде, невозможности прогнозирования контактов пациентов с аллергопатологией с этими видами насекомых, потенциальную тяжесть клинических проявлений реакций на аллергены НН, недостаточно полно освещенные в литературе вопросы клиники, диагностики, лечения, профилактики аллергии к ним в данной статье будет уделено внимание именно этому виду ИА.

Нежалящие насекомые существенно преобладают в составе инсектной фауны земного шара как по численности, так и по видовому разнообразию (более 1 миллиона видов) и значительно превосходят жалящих представителей отряда Hymenoptera (100 тыс. видов). Следует также учитывать, что если с пчелами, осами и муравьями возможны лишь спорадические контакты, то с НН и их метаболитами люди контактируют значительно чаще. Аллергические реакции, вызванные НН, до сих пор изучены недостаточно, однако известно, что представители не менее 12 отрядов класса Insecta обладают способностью вызывать проявления ИА.

Значительная часть НН населяют жилье человека и, соответственно, их аллергены относятся к внутрижилищным. К таким насекомым, являющимся источниками ингаляционных и контактных аллергенов, относятся тараканы, щетинохвостики, мухи, моль, вши, жуки, клопы и др. К наименее изученным по аллергенным свойствам относятся представители отряда Thysanura (щетинохвостики) и Lepisma saccharina (вертки), живущие в домах (особенно в темных шкафах и на книжных полках) и питающиеся веществами, которые входят в состав крахмалистого клея, нанося серьезные повреждения книгам и другим бумажным изделиям. Важно, что в роли аллергенов могут выступать частицы тел насекомых, их метаболиты, слюна и другие компоненты инсектного происхождения. По способу сенсибилизации различают следующие пути попадания аллергена в организм: со слюной (секретом слюнных желез) при укусах насекомыми отряда двукрылых или Diptera (комары, москиты и др.); ингаляционным путем при попадании чешуек тел и метаболитов инсектного происхождения в состав домашней пыли; с ядом при ужалении представителями отряда перепончатокрылых или Hymenoptera (пчелы, осы и др.); ингаляционным и контактным способом – с чешуйками, личинками тараканов (Blattoptera, Cockroach), бабочек (Lepidoptera, Butterflies), ручейников (Trichoptera, Caddis fly), сверчков, жуков и с представителями других отрядов насекомых.

Частым источником сенсибилизации человека к инсектным аллергенам относится мотыль (класс Chironomidae), который насчитывает больше двух тысяч видов. В Международную номенклатуру аллергенов (IUIS) включено 16 аллергенов этих насекомых. Хирономиды встречаются в разных частях света, однако наибольшее распространение они получили в регионах, где есть открытые водоемы. Нередко их объединяют одним названием – May flies, или майская муха, или мотыль (род Ephemeroptera), которого в высушенном виде используют в качестве корма для аквариумных рыб. Существуют три способа контактов человека с этим аллергеном: частицы насекомых с воздухом могут попадать на слизистые оболочки дыхательного тракта при обработке свежей рыбы, при кормлении аквариумных рыб, при купании человека в реках и озерах, чем можно объяснить возникновение кожных проявлений аллергии в виде сыпи и зуда после купания людей в открытых водоемах или развитие приступов бронхиальной астмы (БА) у обладателей аквариумов. При большом разнообразии этих насекомых среди наиболее «аллергенных» видов следует выделить Chironomus thummi-thummi.

Особую группу НН, относящихся к отряду Orthoptera, составляют коньки, сверчки, саранча, аллергены которых способны вызывать развитие реакций немедленного типа в форме бронхоспазма, риноконъюнктивального синдрома при контакте с этими насекомыми. Гиперчувствительность к аллергенам сверчков подтверждена наличием позитивных кожных тестов, а также результатами определения специфических IgE-антител к этим аллергенам. Следует также отметить, что существуют и так называемые кровососущие насекомые, цикл развития которых (в основном у самок) требует наличия крови. В эту группу НН входят представители разных видов и даже разных семейств: Culicidae (комары), Liposcelidae (вши), Pulicidae (блохи) и др.

Естественно, что каждый вид насекомых имеет собственную экологическую нишу, свое место существования, которое должно отвечать процессам жизнеобеспечения инсектных особей, входящих в состав этого вида. Качество среды поддерживает жизнеспособность насекомых и обеспечивает все условия для их размножения. При этом могут возникать содружества насекомых, которые заселяют определенные территории. В частности, инсектная фауна жилья человека чаще имеет такой видовой состав: таракан, клоп, книжная вошь, моль, дафнии и др. Таким образом, все вышеприведенное свидетельствует о том, что НН, с одной стороны, являются самыми распространенными представителями инсектной фауны, а с другой – доказана аллергенная активность большинства из них, а также их этиопатогенетическая значимость в формировании разных форм аллергических заболеваний.

Распространенность ИА ко многим видам НН неизвестна, поскольку в практической аллергологии на данный момент отсутствует достаточный перечень инсектных аллергенов для специфической диагностики ИА. Значительно лучше изучена распространенность аллергии к тараканам, которая колеблется в зависимости от географического расположения стран, состояния окружающей среды, материально-бытовых условий, наличия клинических признаков аллергопатологии от 4,0 до 73,0%. Особенно высокой является частота аллергии к тараканам среди пациентов с БА и аллергическим ринитом (АР), которая, по нашим данным, в Украине составляет 38,9%, что значительно выше, чем частота ИА к аллергенам пчел и ос среди пчеловодов и членов их семей (12,5%), медицинских работников (3,3%) и особенно среди общей популяции населения (1,14%) нашей страны. Однако имеются данные о том, что аллергические реакции лишь на укусы кровососущих насекомых выявляются у 17-20% лиц с атопией. Возникновение такой аллергической реакции может наблюдаться как у взрослых (чаще всего в возрасте от 16 до 35 лет), так и у детей. Укусы кровососущих насекомых способны вызывать как местную, так и системную аллергическую реакции. Описаны случаи анафилактического шока после укусов комаров и клопов. Распространенность аллергии к другим видам НН также достаточно высока. Так, G. Ruckaert и соавт. (1981) провели в Германии обследование более двух тысяч лиц на наличие специфических IgE-антител к аллергенам щетинохвостиков (L. Saccharina, L. Bostrychophilus) и зарегистрировали их у 19,8% обследованных. Кроме того, установлено, что причиной БА в 7% случаев может стать аллергия к May flies (майской мухе). Сенсибилизация к аллергенам хирономидий (мотыли, дафнии и др.) составляет около 26%. В Китае среди работников производства шелка респираторные проявления аллергии имели место в 76% случаев, из которых у 15% лиц была диагностирована БА. Профессиональная аллергия к ручейникам обнаружена у 61% рабочих гидроэлектростанций и у 11,3% лиц с АР. В целом согласно данным наблюдений различных авторов аллергия к НН особенно распространена в Великобритании, Германии, Италии, Японии, Швеции, США. К сожалению, соответствующие данные относительно распространенности ИА (за исключением аллергии к перепончатокрылым насекомым и тараканам) в нашей стране отсутствуют.

В основе патогенеза аллергии к НН лежат как IgE-обусловленные реакции немедленного типа, так и реакции иммунокомплексного и замедленного типов. В связи с этим клинические проявления аллергии к НН могут быть различными и носить местный, системный или преимущественно висцеральный (с поражением отдельных органов и тканей) характер. При местной аллергической реакции обычно развиваются отек и гиперемия кожи в месте укуса, выраженный кожный зуд. В поздней фазе IgE-обусловленной реакции эти симптомы наблюдаются через 3-12 ч после укуса. Системные аллергические реакции при данном виде ИА (легкая, среднетяжелая, тяжелая степень тяжести, анафилактический шок) аналогичны тем, что наблюдаются при ужалении перепончатокрылыми насекомыми, и хорошо описаны в литературе. Следует отметить, что состояние анафилаксии в ответ на укус НН возникает значительно реже, чем при аллергии к пчелам и осам. Клинические проявления отека Квинке при аллергии к НН могут быть изолированными или сочетаться с крапивницей, возникать на расстоянии от места укуса, сохраняться от нескольких часов до нескольких суток. Приблизительно у 10% больных может отмечаться отек языка и гортани с развитием асфиксии.

В отличие от аллергии на ужаления перепончатокрылыми в клинической картине аллергических реакций на укусы НН превалируют местные изменения, причем их характер приближается к иммунокомплексному или замедленному типам. Местная реакция реагинового типа встречается реже и возникает непосредственно после укуса в виде нарастающего плотного

Продолжение на стр. 50.

С.В. Зайков, д.мед.н., профессор, **А.П. Гришило**, к.мед.н., **А.А. Варицкая**, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Центр аллергических заболеваний легких ГУ «Национальный инстут фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Аллергия к нежалящим насекомым

Продолжение. Начало на стр. 49.

отека, который захватывает обширный участок конечности (от сустава до сустава), сопровождается сильным зудом, сохраняется в течение 7-10 дней и исчезает бесследно. Нередко реакции на укусы кровососущих насекомых развиваются иначе: возникают через 6-12 ч, усиливаются в течение 48 ч, имеют рецидивирующий характер (иногда до 2 мес). При этом сыпь обычно носит папулезный характер, хотя может иметь и полиморфный (везикулезный, буллезный, геморрагический, некротический) характер. Такие реакции наблюдаются после укусов комаров, москитов, слепней, клопов. При выраженных местных реакциях могут наблюдаться и явления общего характера в виде головной боли, тошноты, повышенного потоотделения, сухости во рту, бессонницы. Эти проявления можно расценивать и как токсические. У пациентов с гиперчувствительностью к аллергенам комаров обычно отмечается развернутая аллергическая местная реакция в виде отека, резкого покраснения, образования элементов папулезной или волдырной сыпи на коже в месте укусов. Встречаются неадекватные реакции на укус даже одного насекомого в виде гигантской инфильтрации тканей в месте укуса, которая сохраняется в течение 3-4 нед, а также и системных проявлений в виде генерализованной сыпи, приступов удушья. Нередко места укусов инфицируются бактериальной флорой. Общие реакции, как правило, нетяжелые, регистрируются в виде генерализованной уртикарной сыпи (иногда сливной), отеков, бронхоспазма. Общие аллергические реакции чаще наблюдаются в результате укусов комаров и клопов. На укусы кровососущих насекомых (блохи, комары) редко возникает анафилактический шок, но такие наблюдения имеются. В случае множественных укусов могут также отмечаться признаки интоксикации: повышение температуры тела, лихорадка, головная боль. Обращает на себя внимание разная чувствительность определенных групп населения к укусам кровососущих насекомых. Так, население таежных регионов, имеющее длительный контакт с комарами и мошкой, как правило, более стойко к их укусам благодаря иммунной защите, которая формируется при многократных укусах насекомыми.

Аналогичные кожные проявления можно наблюдать не только после укусов комаров, но и москитов и мошек. Данные реакции обычно представлены тремя видами кожной сыпи: острой эритематозной реакцией, напоминающей рожу, но без повышения температуры тела и увеличения периферических лимфатических узлов; везикулезно-буллезными изменениями; некротической сыпью с последующим рубцеванием. При сильно выраженных местных реакциях могут фиксироваться явления общей интоксикации в виде головной боли, тошноты, озноба, потливости, сухости во рту, бессонницы. Аллергены слюны москитов могут стать причиной развития сильно зудящей узелковой сыпи.

Аллергические реакции на укусы кровососущих насекомых – представителей отряда клопов (отряд Hemiptera), обитающих в жилье человека, – представляют значительную проблему для некоторых регионов. Например, укус клопов Triatoma protracta и Triatoma rubida в открытые участки тела (руки, лицо) может спровоцировать не только местную аллергическую реакцию, но и тяжелые ее системные проявления. Клинические проявления аллергии на укусы данных кровососущих насекомых характеризуются образованием в месте поражения кожи папулы с темной точкой в центре, потом появляются везикулы размером 2-3 см. Аллергены постельных клопов также вызывают развитие системных аллергических реакций. Чувствительность больных к укусам зависит от их количества и вида клопа (сенсибилизация к укусам постельных клопов развивается медленнее). Клиническая картина аллергической реакции может развиваться быстро даже после укуса лишь одним насекомым. Интервал между укусом и развитием симптомов в большинстве случаев составляет от 0-10 до 40 мин. Через несколько часов возможно усиление выраженности местных симптомов: плотного отека, захватывающего обширный участок конечности (от сустава до сустава), зуда, гиперемии, иногда локальной гипертермии. Возможно также возникновение местных проявлений поздней фазы аллергической реакции немедленного типа – через 4-6 ч после укуса. Существует и другая динамика проявления аллергической реакции на укусы, когда симптомы возникают через 6-12 ч, нарастают в течение 48 ч, а клиническое течение реакции приобретает рецидивирующий характер. Иногда такая ситуация может длиться до 2 мес с образованием папулезной, везикулезной и буллезной сыпи. Описываются и системные реакции в виде генерализованной уртикарной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма. В отдельных случаях наблюдаются потеря сознания, отек век, языка, гортани, развиваются бронхоспазм, анафилактический шок.

Р.М. Хаитов и соавт. (2007) предлагают проводить разделение аллергических реакций в результате укусов НН на определенные стадии и виды. Так, местная реакция после повторных укусов комаров, москитов, слепней, блох в своем развитии может проходить следующие стадии: 1) подготовительная – после первого укуса клинические проявления отсутствуют; 2) замедленная реакция в виде зудящих папул в местах укусов, которые сохраняются в течение нескольких дней; 3) немедленная уртикарная реакция с последующим развитием замедленной реакции в виде генерализованной папулезной крапивницы с образованием в центре папулы участка некроза или волдыря. При этом также возникают зуд, инфицирование царапин на коже, образование на местах сыпи участков гипер- или депигментации, рубцов; 4) немедленная уртикарная реакция в результате повторных укусов насекомых; 5) значительное количество укусов в течение длительного времени способно вызывать развитие токсической реакции или спровоцировать развитие гиперчувствительности к соответствующим аллергенам. Местная реакция после укусов мошек может быть 3 видов: 1) острая эритема, напоминающая рожу, однако без повышения температуры тела и лимфаденопатии; 2) великулезно-буллезная сыпь; 3) некротическая сыпь с формированием рубцов. Системная реакция в результате укусов комаров, мошек, мокрецов, клопов может проявляться в виде: 1) генерализованной везикулезной, папулезной, уртикарной (иногда сливной) или геморрагической сыпи, зуда кожи, отека Квинке; 2) кроме кожной сыпи возможны лихорадка и лимфаденит в течение нескольких суток.

Представители отряда бабочек (Lepidoptera) могут вызывать развитие крапивницы или аллергического контактного дерматита. Реакция обычно протекает по замедленному типу. Аппликационные тесты с экстрактами тел гусениц, бабочек, нитей непарного шелкопряда регистрируются через 24-48 ч, а кожные пробы с аллергенами из тел гусениц в 88% случаев дают позитивный результат через 0,5-12 ч. В клинической практике известны случаи вспышек респираторных аллергических заболеваний у лиц, живущих близко от воды, в период скопления в водоемах насекомых из отряда ручейников.

Жуки (отряд Coleoptera) чаще индуцируют аллергические реакции у докеров, которые разгружают суда с зараженными этими сельскохозяйственными вредителями продуктами, работников складов и зернохранилищ. Гиперчувствительность к аллергенам жуков клинически может проявляться в виде симптомов крапивницы, отека Квинке, везикулезной, папулезной или пустулезной сыпи с зудом, эрозиями кожи, АР, конъюнктивита, провоцировать возникновение приступов удушья. В литературе приведены случаи кожных проявлений аллергической реакции по типу крапивницы при контакте с жуками и личинками Dermes maculatus Degeer.

Зарегистрированы случаи аллергии и к перелетной саранче (отряд прямокрылых) в местах скопления данных насекомых. Наибольшей аллергенной активностью владеют фекалии этого насекомого. Клинически симптомы гиперчувствительности проявляются в виде АР и приступов удушья. Аллерген саранчи относят к высокоагрессивным, поскольку он дает позитивную кожную реакцию у больных при специфическом обследовании с аллергеном в высокой степени разведения. При этом в сыворотке крови больных были обнаружены специфические к аллергенам саранчи IgE- и IgG-антитела.

Известно, что ингаляционную и контактную сенсибилизацию чешуйками и частицами тел насекомых вызывают преимущественно бабочки, мухи, мошки, моль, ручейники, реже перепончатокрылые насекомые, тараканы, саранча, коньки. Волоски и чешуйки, покрывающие тело насекомого, содержат хитин, артроподин, склеротонин. При этом наиболее высокая антигенная активность частиц тела насекомого связана в основном с белком артроподином. В природе редко встречается такое скопление насекомых, при котором концентрация частиц их тел или волосков (чешуек) могла бы спровоцировать ингаляционную аллергию. Такая концентрация возможна на производстве (например, профессиональное заболевание работников шелкоперерабатывающей промышленности, вызванное пылью, которая состоит из чешуек тела и крыльев бабочек). В таких случаях у пациентов диагностируются АР, конъюнктивит, БА, крапивница, зуд кожи. Классическим примером ингаляционной ИА является также астма пчеловодов. Примером контактных форм аллергии к насекомым может служить дерматит рук у пчеловодов, который развивается при контакте с пчелами или продуктами пчеловодства (прополис). Аллергия к тараканам значительно чаще наблюдается среди больных БА и АР, проживающих в квартирах, зараженных тараканами. В домашней пыли таких квартир присутствуют аллергены тараканов – слюна, фекалии и ткани тела насекомых. Эти аллергены в патогенезе аллергического заболевания могут играть такую же этиологическую роль, как и клещи. У любителей аквариумных рыбок достаточно распространена аллергия к сухому корму аквариумных рыбок мотылю – личинкам комара. Чаще у таких лиц ИА дебютирует с АР и конъюнктивитом, а потом возникает и БА.

Диагностика местных аллергических реакций к аллергенам НН обычно бывает затрудненной в результате возможных проявлений реакции токсического типа, особенно у лиц с аутоиммунными, онкологическими заболеваниями. Еще сложнее бывает диагностика природы местных реакций при возникновении инфекционного процесса (возбудитель переносится со слюной насекомого). Иногда элементы сыпи при местных проявлениях данного вида аллергии имеют похожий характер с элементами сыпи при пруриго, поэтому часто решающей является клиническая картина заболевания и результаты специфических методов обследования пациентов. Доказательствами наличия ИА при этом являются: 1) связь клинических проявлений аллергической реакции с укусом насекомого; 2) наличие позитивных кожных тестов с экстрактами из тел насекомых и продуктов их жизнедеятельности; 3) наличие в сыворотке крови больных специфических IgE-антител к определенным инсектным аллергенам.

При сборе аллергологического анамнеза необходимо выяснить такие факты: 1) подвергался ли раньше больной укусам насекомых; 2) определить степень выраженности реакций; 3) длительность их клинических проявлений; 4) по возможности определить вид «виновного» насекомого; 5) выяснить, нет ли в анамнезе случаев возникновения аллергических реакций при контакте с другими насекомыми, в том числе реакций на ужаление представителями отряда перепончатокрылых (ос, пчел и др.); 6) оценить эффективность применения противоаллергических лекарственных средств. При этом следует тщательным образом оценивать данные анамнеза, которые касаются интенсивности местной и системной реакции на укус насекомого.

Последующую стратегию проведения аллергодиагностики определяют на основании данных анамнеза. При наличии выраженных клинических проявлений реакции анафилактического типа на укусы насекомых следует использовать методы лабораторной диагностики in vitro с причинно-значимыми инсектными аллергенами. Цель лабораторной диагностики заключается в выявлении специфических IgE-антител в сыворотке крови больного методами радиоаллергосорбентного, иммуноферментного, хемилюминесцентного анализа, результаты которых хорошо коррелируют с результатами кожных проб. К сожалению, указанные методы диагностики остаются малодоступными для практического здравоохранения Украины вследствие высокой стоимости, отсутствия аппаратуры

и реактивов для их проведения. Кроме того, в нашей стране крайне ограниченным остается и перечень инсектных аллергенов для кожного тестирования.

При этом кожные тесты рекомендуется проводить с осторожностью и не ранее чем через 3-4 нед (рефрактерный период) после развития системной реакции. Способ проведения аллергометрического тестирования (прик-тест или внутрикожный тест) выбирают с учетом индивидуальной чувствительности пациента к инсектным аллергенам (по данным аллергологического анамнеза). Оценивать кожную реакцию следует через 20 мин, 6, 24 и 48 ч. При проведении специфической диагностики аллергии к НН следует помнить о наличии перекрестных аллергических реакций между аллергенами насекомых в пределах разных классов и отрядов. В связи с этим необходимо проводить кожное и лабораторное тестирование с использованием наборов аллергенов из разных видов НН, так как пациент далеко не всегда может определить насекомого, укус или контакт, с которым сопровождалось у него развитие аллергической реакции.

В практической деятельности врачу следует проводить дифференциальную диагностику истинных аллергических реакций к вышеуказанным инсектным аллергенам с токсическими и псевдоаллергическими реакциями, реже с местными проявлениями инфекционного процесса в результате переноса некоторых возбудителей со слюной насекомых, а также с пруриго и простым контактным дерматитом. Для настоящих аллергических реакций характерны типичные местные и системные проявления аллергии в виде крапивницы, отека Квинке, аллергического дерматита, АР, конъюнктивита, БА, анафилактического шока и пр. При неаллергических реакциях ведущими симптомами являются нейровегетативные расстройства (головокружение, тошнота, рвота, диарея, нарушение ритма сердца, зуд, тревога и др.). Кроме того, токсические реакции возникают, как правило, при множественных укусах насекомых.

Лечение больных с ИА включает терапию острой аллергической реакции в соответствии с требованиями Унифицированного клинического протокола экстренной, первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Лекарственная аллергия, включая анафилаксию» (Приказ МЗ Украины № 916 от 30.12.2015), а также проведение образовательных программ, элиминационных мероприятий и аллерген-специфической иммунотерапии экстрактами инсектных аллергенов. В целом фармакотерапия (эпинефрин, антигистаминные средства, глюкортикоиды и пр.) местных и системных реакций на укусы кровососущими насекомыми идентична таковой при аллергии к жалящим перепончатокрылым. Однако, учитывая превалирование реакций замедленного типа с повреждением тканей, при аллергии к НН чаще используется терапия глюкокортикоидами.

В осенне-зимний период пациентам по показаниям назначается курс аллерген-специфической иммунотерапии водно-солевыми экстрактами аллергенов. Этот метод является методом патогенетической терапии, позволяющим уменьшить гиперчувствительность организма к слюне, частицам тела насекомых и их метаболитам. По многочисленным наблюдениям, эффективность специфической иммунотерапии инсектными аллергенами наиболее высока при аллергии к перепончатокрылым насекомым и составляет 80-90%. Однако эффективность аллерговакцинации инсектными аллергенами может быть достаточно высокой и при других формах ИА. Так, в клинической практике у больных с общими реакциями на укусы комаров ее эффективность отмечена в 70% случаев. По нашим данным, специфическая иммунотерапия аллергенами тараканов является эффективным (в 85,7% случаев) методом лечения больных БА и АР с гиперчувствительностью к соответствующим аллергенам. Предсезонную специфическую иммунотерапию инсектными аллергенами при аллергии к насекомым отряда двукрылых проводят по тому же принципу, что и при аллергии к жалящим перепончатокрылым.

Важное место в лечении больных инсектной аллергией занимают элиминационные мероприятия. Так, в местах, где возможен контакт с соответствующими насекомыми, необходимо:

- прикрывать большую часть тела одеждой, обувью, перчатками, масками;
- не принимать еду на открытом воздухе;
- не пользоваться ароматизированным мылом, шампунями, другой косметикой;
- в присутствии насекомых не делать резких движений;
- держаться подальше от пасек и мест скопления других насекомых;
- не проводить курсы апитерапии;
- не употреблять мед и другие продукты пчеловодства;
- ограничить пребывание лиц с гиперчувствительностью к инсектным аллергенам вблизи водоемов, в лесу, поле, особенно в период скопления насекомых;
- проводить санитарные мероприятия с целью уничтожения личинок комаров около водоемов;
- при выходе на улицу, особенно в местах, расположенных рядом с лесом, открытыми водоемами, одежду и по возможности кожу необходимо обработать репеллентами или иметь с собой быстродействующие инсектициды и фумигаторы в аэрозоле;
- закрывать окна, двери, накрывать детскую кровать, коляску специальными мелкопористыми сетками;
- проводить лечение домашних животных от блох;
- придерживаться правил гигиены жилищных и производственных помещений, осуществлять в них дезинсекционные мероприятия, если в жилье или на производстве встречаются клопы, блохи, вши, комары и пр.;
- рабочим производств, характер труда на которых связан с контактом с насекомыми, использовать индивидуальные средства защиты (респираторы, перчатки); применять на таких производствах эффективные фильтры для очистки воздуха;
- постоянно иметь при себе аптечку скорой помощи с противошоковым набором (шприц, эпинефрин (адреналин), инъекционные формы глюкокортикоидов, антигистаминные препараты).

Таким образом, значительная распространенность аллергии к нежалящим насекомым, тяжесть ее клинических проявлений, отсутствие в практической аллергологии широкого спектра диагностических и лечебных форм инсектных аллергенов делает данную проблему актуальной как с медицинской, так и с социальной точек зрения, и требует ее дальнейшего изучения.

ДАЙДЖЕСТ

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Новая шкала NoSAS способна выявить ригидность артериальной стенки у здоровых пациентов

Полисомнография (ПСГ) – комплексное обследование пациента во время сна, позволяющее выявить нарушения дыхания в этот период. ПСГ требует пребывания пациента в сомнологических медицинских центрах в течение всей ночи для регистрации характера дыхания, параметров деятельности сердца и оксигенации крови, движения нижних конечностей. Данное длительное и дорогостоящее исследование по понятным причинам не может быть широкодоступным. В связи с этим исследователи под руководством H. Marti-Soler разработали простой скрининговый метод. Его применение позволяет выявить пациентов, подверженных более высокому риску нарушения дыхания во сне, которым действительно необходимо пройти ПСГ. В качестве наименования новая шкала получила акроним NoSAS (по оцениваемым параметрам: Neck circumference, Obesity, Snoring, Age, Sex):

- окружность шеи ≥40 см – 4 балла;
- индекс массы тела (ИМТ) 25-30 кг/м^2 – 3 балла;
- ИМТ ≥30 кг/м^2 – 5 баллов;
- наличие храпа – 2 балла;
- возраст ≥55 лет – 4 балла;
- мужской пол – 2 балла.

Минимальный показатель для определения пациентов с высоким риском нарушения дыхания во сне равен 8 баллам.

Эксперты оценили и сравнили степень риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ригидности артериальной стенки у лиц с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и показателями шкалы NoSAS <8 баллов и >8 баллов среди представителей общей популяции. В испытании приняли участие пациенты (n=1581, 48% мужчин, 22% активных курильщиков, средний возраст 58,3 года, средний ИМТ 26,7 кг/м^2, среднее артериальное давление 139/84 мм рт. ст., средний уровень холестерина липопротеинов низкой плотности 3,65 ммоль/л), не получавшие лечения препаратами, которые потенциально могли повлиять на показатели жесткости стенки артерий (например, сосудорасширяющими средствами). В исследуемой популяции 648 (41%) больных жаловались на храп, у 285 (18%) имели место эпизоды апноэ. Оценка ≥8 баллов по шкале NoSAS была зафиксирована у 696 (44%) участников, что свидетельствовало о высокой вероятности нарушения дыхания во сне. Кроме того, у лиц с оценкой ≥8 баллов по NoSAS риск ССЗ также был значительно выше, чем у участников, у которых данный показатель не превышал 8 баллов (p=0,0009 для всех значений; табл.). Ученые выявили, что скорость распространения пульсовой волны была в значительной степени связана со средним значением артериального давления (b=0,086; 95% ДИ 0,033-0,104; p<0,001), скорости клубочкойо фильтрации (-0,070; 95% ДИ от -0,043 до -0,107; p<0,001) и оценкой по NoSAS >8 баллов (0,162; 95% ДИ 0,104-0,216; p=0,024).

Таблица. **Маркеры сердечно-сосудистого риска у пациентов в соответствии со шкалой NoSAS**

	Оценка по NoSAS ≤8 баллов	Оценка по NoSAS ≥8 баллов
Артериальное давление, мм рт. ст.	134,0	143,1
Пульсовое артериальное давление, мм рт. ст.	62,0	66,9
Скорость распространения пульсовой волны, м/с	8,7 (2,4)	9,5
Накопление липопротеинов, абс.	31,7	61,5
Индекс жирового гепатоза, абс.	33,4	38,8
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	92,9	84,7

Высокая оценка по NoSAS ассоциировалась с повышенной ригидностью артериальной стенки, снижением функции почек и увеличением среднего значения артериального давления в большой группе здоровых пациентов. Несмотря на то что результаты данного анализа не свидетельствуют о наличии причинно-следственной связи между СОАС и ССЗ, они показывают, что шкала NoSAS может использоваться для выявления лиц с вероятным СОАС и более высоким кардиоваскулярным риском, которые нуждаются в дообследовании. Ученые также отмечают, что в отношении таких пациентов шкала NoSAS продемонстрировала большую точность, чем применяющиеся с этой целью опросники STOP-Bang и Berlin.

Cicero A.F., Rosticci M., Pengo M. F et al. NoSAS score associated with arterial stiffness in a large cohort of healthy individuals. The Lancet, Vol. 4, e54, November 2016.

Эффективность препаратов, обладающих противофиброзными свойствами: данные ретроспективного анализа

Согласно данным 4 ретроспективных анализов, препараты, обладающие противофиброзными свойствами, эффективны у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) независимо от тяжести заболевания. В своем исследовании эксперты оценили результативность препаратов пирфенидона и нинтеданиба.

Данные о пирфенидоне были получены из исследования III фазы RECAP, где 187 больных с тяжелым ИЛФ (форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ – <50%; диффузная способность легких (DLCO) <35%) и 409 пациентов с менее тяжелым течением заболевания (ФЖЕЛ ≥50%; DLCO ≥35%) открыто получали исследуемый препарат в дозе 2403 мг/сут на протяжении 180 нед. Ученые отметили, что темпы прогрессирования заболевания были одинаковыми в обеих группах, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных различий в снижении показателей ФЖЕЛ (1,03 vs 1,11%). Нежелательные явления, такие как тошнота, диарея и сыпь, чаще регистрировались у пациентов с тяжелой формой заболевания (70 vs 45%), но не были связаны с приемом препарата.

Во втором анализе ученые объединили данные 2 исследований III фазы INPULSIS с участием больных ИЛФ, у которых предполагалась минимальная польза антифиброзной терапии. В течение 52 нед 638 пациентов получали 150 мг нинтедамиба 2 р/день, а 423 участника – плацебо. Больные были стратифицированы с учетом индекса CPI (composite physiologic index). Снижение темпов прогрессирования заболевания (уменьшение ФЖЕЛ минимум на 5-10% или летальный исход) было сопоставимым в группах нинтеданиба и плацебо независимо от значения CPI (≤45 или ≥45) в начале исследования. Анализ еще одной работы также показал, что у 536 пациентов с ИФЛ 1 стадии и 560 больных ИФЛ 2-3 стадии ответ на лечение нинтедамибом был сопоставимым.

Эти результаты свидетельствуют о том, что нинтедамиб снижает риск прогрессирования заболевания у пациентов с ИЛФ независимо от тяжести болезни на исходном уровне.

Belperio J., Wells A. et al. Benefit of Antifibrotics In Pulmonary Fibrosis Debated. Medscape, 27 Oct 2016.

Ф.О. Тишко, професор, **С.Г. Гичка**, професор, кафедра оториноларингології, кафедра патоморфології № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Тонзилярна проблема: паратонзиліт і паратонзилярний абсцес

Хронічний тонзиліт – це хронічне запалення піднебінних мигдаликів, які є складовою лімфаденоїдного глоткового кільця Вальдейєра. Саме лімфаденоїдне кільце розташоване на перехресті дихального та травного шляхів і складається з кількох мигдаликів у вигляді кільця (піднебінні – 2 (парні), розташовані на бокових поверхнях ротоглотки; глотковий мигдалик, розташований в носоглотці навпроти хоан – виходу з порожнини носа; язиковий – розташований в ділянці кореня язика; трубні – 2 (парні), що містяться поряд із вічками слухових труб; наявності лімфаденоїдної тканини в ділянці вестибулярного відділу гортані).

Ф.О. Тишко

С.Г. Гичка

Так природа людини потурбувалася забезпечити життєдайні повітроносні та травні шляхи стійкістю проти проникнення в організм патогенних для нього мікробних агентів.

Отже, піднебінні мигдалики разом з іншими лімфаденоїдними утвореннями є активними учасниками імунного захисту людини.

Проте під впливом екзо- та ендогенних факторів виникає запалення піднебінних мигдаликів, і тоді вони перетворюються з органа захисту організму в джерело гнійної інфекції, викликаючи різноманітні ускладнення паратонзилярного та метатонзилярного характеру.

Запалення піднебінних мигдаликів поділяють на гострі та хронічні тонзиліти.

До гострих тонзилітів належать катаральна, лакунарна, фолікулярна, змішана та виразково-плівчаста ангіни. Їхнім збудником найчастіше є β-гемолітичний стрептокок групи А та золотистий стафілокок. Передувати їхньому виникненню може наявність інших джерел інфекції: карієс зубів, хронічні гнійні синуїти, порушення носового дихання, загальні захворювання організму, що призводять до ослаблення імунної системи, а також перенесені вірусні захворювання, що є провідниками бактеріальної інфекції.

Здебільшого ангіна передається від людини до людини респіраторним або рідше аліментарним шляхами.

Отже, гострий тонзиліт-ангіна є гострим інфекційним захворюванням з місцем локалізації запалення в піднебінних мигдаликах, а це означає, що хворий з цією патологією може заразити велику кількість людей, особливо дитячого віку.

За даними Н.А. Преображенського (1974 р.), уперше перенесена ангіна у 14% є причиною розвитку хронічного тонзиліту (рис. 1). Але ці 14% випадків є причиною частих рецидивуючих ангін (до 3-5 рецидивів на рік і більше), що збільшує показники статистики ангін і трасформацію захворювання, яке називають хронічним (рекурентним) тонзилітом. За класифікацією І.Б. Солдатова, зазвичай трапляються дві основні його форми: компенсована та декомпенсовна. Ми не торкаємся інших класифікацій, оскільки зазначена класифікація є найбільш простою і вдалою, а також її розроблено на основі класифікації Л. Луковського (1964 р.).

Найбільш проблемною є декомпенсована форма, яка проявляється великою частотою ангін упродовж одного року, давністю захворювання та наявністю пара- та метатонзилярних ускладнень.

У цій статті ми не торкатимемося метатонзилярних ускладнень і зупинимося на проблемі паратонзилярних ускладнень (паратонзиліт і паратонзилярний абсцес) як таких, що найчастіше виникають на тлі ангіни чи на 3-4-й день після закінчення її проявів.

Що ж таке хронічний, він же рекурентний тонзиліт (J35.0 згідно з МКХ-10). Це запалення піднебінних мигдаликів, яке провляється пригніченням неспецифічних факторів природної резистентності організму, порушенням гуморальної та клітинної ланок імунітету й супроводжується інфекційно-алергічною інтоксикацією організму з подальшим розвитком місцевих і загальних ускладнень. Як правило, рекурентний (хронічний) тонзиліт спричиняють бактеріальні збудники. Рекурентний тонзиліт характеризується рецидивами ангін (рекурентний – рецидивуючий тонзиліт) (цитується за В.В. Кіщук, І.В. Дмитренко та ін., «Журнал вушних, носових та горлових хвороб», № 5-с, 2016 р.).

Тривалий контакт патологічної флори та паренхіми піднебінних мигдаликів може стати причиною розвитку інфекційно-алергічних ускладнень. Найбільш поширеним причинним фактором у розвитку хронічного тонзиліту та його ускладнень є β-гемолітичний стрептокок групи А, вегетуючий у лакунах мигдаликів (С.А. Корпищенко, О.М. Колесніков, 2003 р.).

Ми ставимо собі за мету описати клініку хронічного тонзиліту та паратонзилярного абсцесу. На сьогодні це відомо, як і відомі методи лікування хронічного тонзиліту, паратонзиліту та паратонзилярного абсцесу.

Ми прагнемо розкрити такі питання: 1) чи завжди паратонзилярний абсцес є ускладненням ангіни чи декомпенсованого хронічного тонзиліту; 2) чи існують інші джерела і шляхи поширення інфекційних агентів запалення за межі мигдаликів у регіональні зони (паратонзилярна ділянка), регіональні лімфовузли.

З цією метою заради оптимізації лікувальної тактики ми провели дослідження, які були спрямовані на визначення структурних змін у видалених піднебінних мигдаликах та в оточуючих тканинах у хворих на декомпенсований хронічний тонзиліт.

Нами були проведені патоморфологічні дослідження випадків тонзилектомій, виконаних із приводу багаторазових рецидивів ангін на тлі хронічного декомпенсованого тонзиліту (1-ша група) та з приводу розвитку паратонзилярних абсцесів (2-га група).

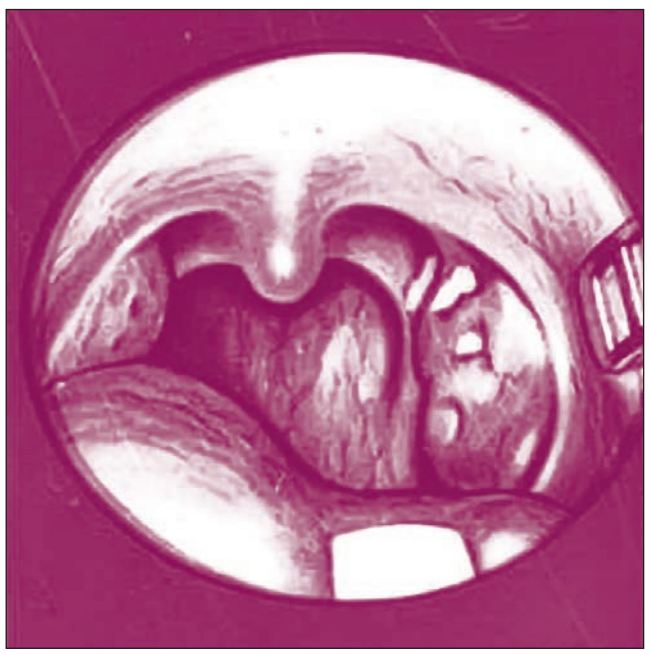


Рис. 1. Характерна картина мигдаликів при хронічному (рекурентному) тонзиліті. В лакунах лівого мигдалика – казеозні пробки як один із симптомів хронічного тонзиліту

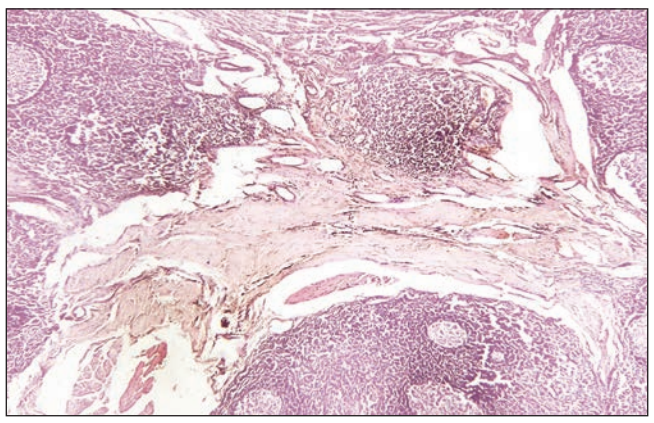


Рис. 2. Розростання в товщі мигдаликів сполучнотканинних прошарків, які розділяють лімфоїдну тканину на окремі частки

Рис. 3. Структурні зміни лакун мигдаликів при хронічному декомпенсованому тонзиліті

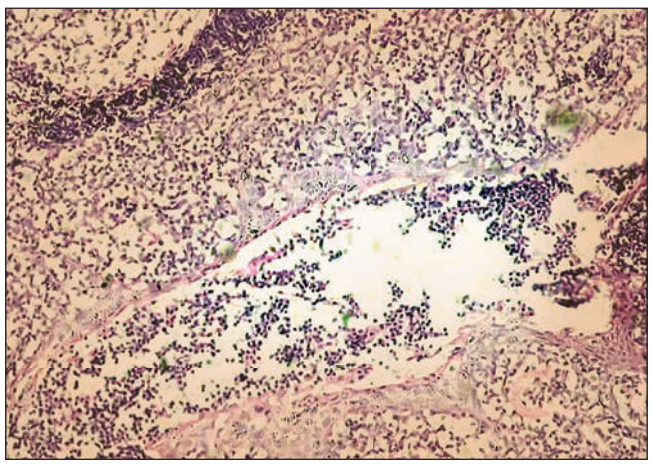


Рис. 4. Гнійний ексудат у просвіті лакуни

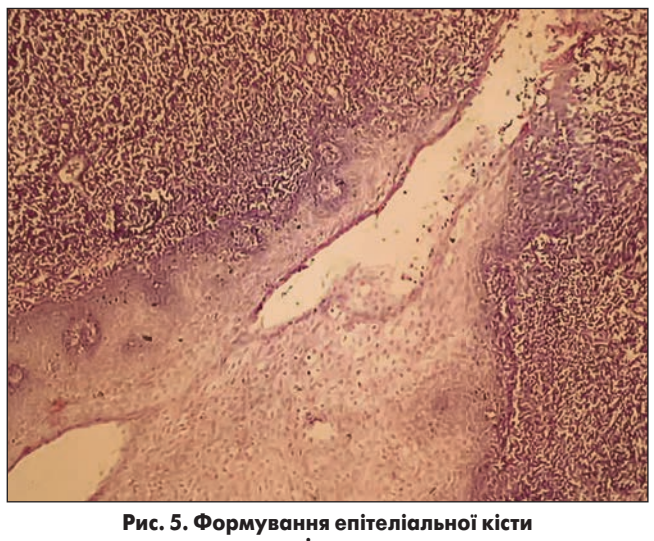


Рис. 5. Формування епітеліальної кісти в лакуні мигдалика

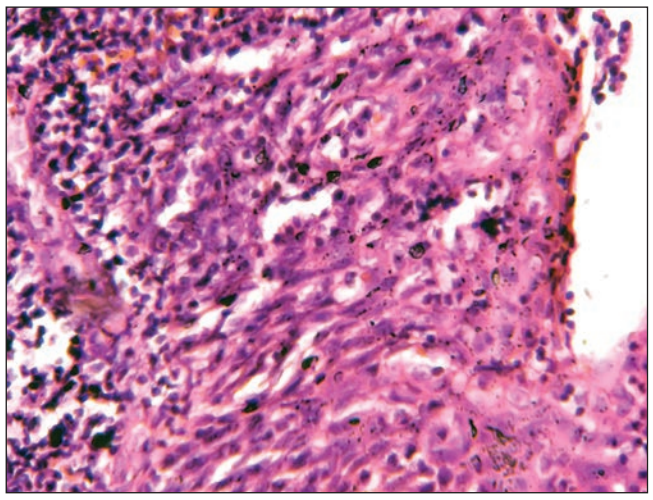


Рис. 6. Інфільтрація епітеліального шару запальними клітинами

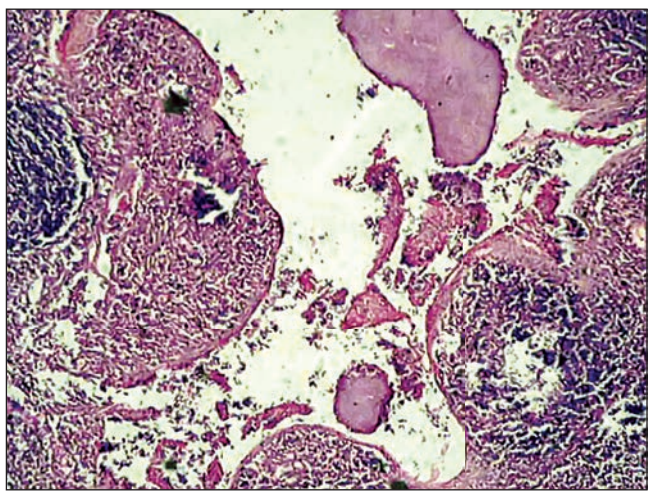


Рис. 9. Ерозування епітеліальної вистилки дна лакуни з поширенням гнійного запалення на оточуючі тканини

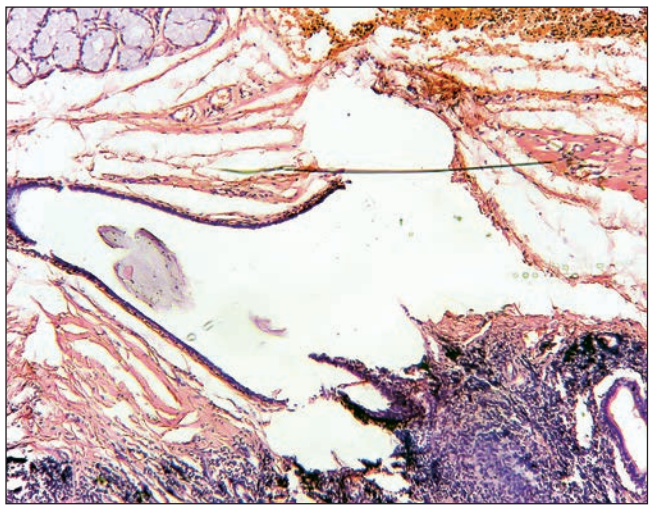


Рис. 11. Ретенційно розширений вивідний проток малої слинної залози, розташованої в паратонзилярних тканинах із запальною інфільтрацією, а саме в супратонзилярній ділянці

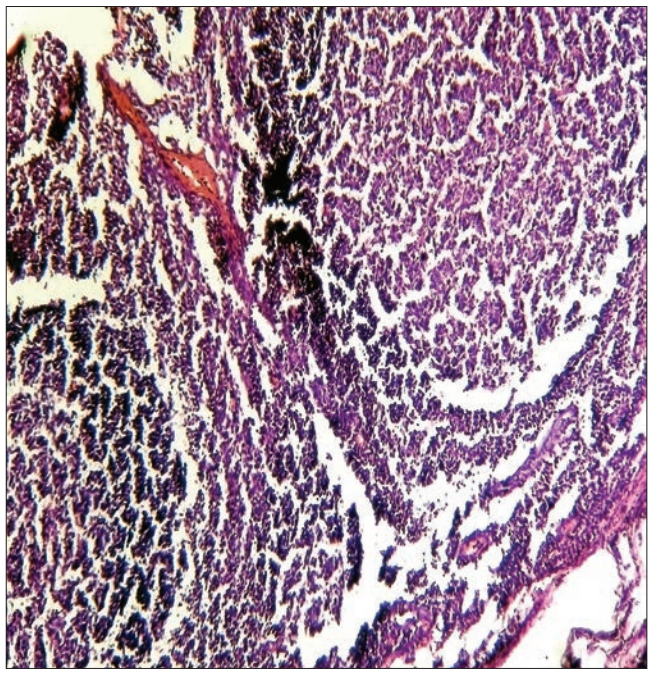


Рис. 7. Гіперплазія лімфоїдної тканини мигдаликів

Рис. 10. Епітеліальна кіста в капсулі мигдалика

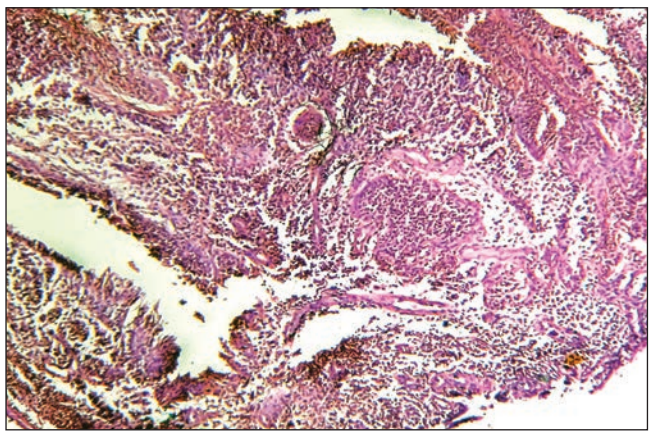


Рис. 12. Гнійне запалення в пародонті

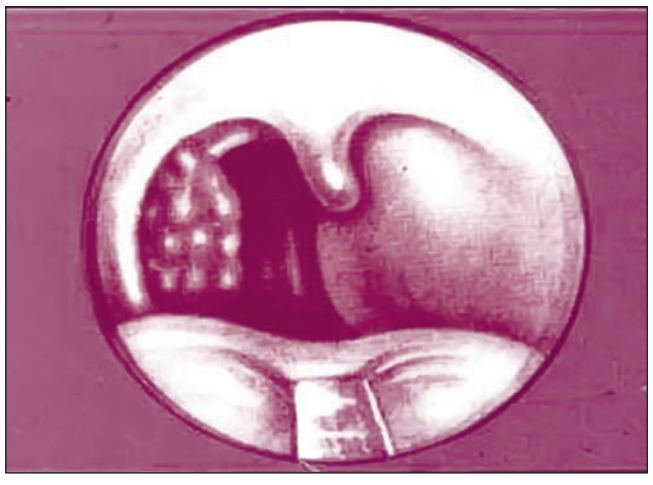


Рис. 8. Морфологічна картина паратонзилярного абсцесу

При хронічному декомпенсованому тонзиліті формується морфологічна картина цирозу мигдаликів із розвитком деформації та ригідності мигдаликів; у лімфоїдній тканині спостерігаються атрофічно-гіперпластичні процеси. В паратонзилярних тканинах виявляються атрофічно-склеротичні зміни.

У товщі мигдаликів спостерігається розростання сполучнотканинних прошарків, які розділяють лімфоїдну тканину на окремі частки (рис. 2). Такі зміни поєднуються з атрофічними змінами фолікулів або з вогнищевою реактивною гіперплазією мигдаликів. Строма втрачає еластичність і спроможність до деформації за рахунок розростання сполучної тканини, унаслідок чого страждає евакуаторна функція лакун. У паратонзилярних тканинах також спостерігається розростання сполучної тканини, розвиваються атрофічні зміни підлягаючих смугастих м'язів. Лакуни мигдаликів розширюються, покривний епітелій набуває ознак гіперплазії, потовщується. В глибині лакун часто спостерігаються атрофічні зміни покривного епітелію та ділянки ерозування (рис. 3). В просвітах лакун виявляється детрит, гнійний ексудат, часто визначаються друзи променистих грибків (рис. 4).

Характерним для хронічного декомпенсованого тонзиліту є утворення із лакун замкнутих епітеліальних кіст, які розташовуються у товщі лімфоїдної тканини або навіть у капсулі мигдаликів чи поза їх межами. Формування таких кіст відбувається шляхом зрощення епітеліальних пластів стінок лакуни (рис. 5).

Структурні зміни мигдаликів 1-ї групи характеризувалися втратою епітеліальною вистилкою поверхні мигдаликів та їх лакун нормальної гістоархітектоніки і стратифікації епітеліального пласта, що відображає руйнацію криптолімфона. Епітеліальна вистилка інфільтрується запальними клітинами, які беруть на себе бар'єрну функцію, але через свої активні фагоцитарно-метаболічні властивості сприяють подальшому пошкодженню епітеліального пласта, тобто формується патологічне коло (рис. 6).

У мигдаликах розвивається гіперплазія лімфоїдної тканини зі збільшенням розмірів фолікулів, у них зростає кількість незрілих клітин, значно збільшується присутність поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів.

Однак часто в мигдаликах, видалених з приводу паратонзилярного абсцесу (абсцестонзилектомії), не виявляються структурні зміни, що характерні для хронічного декомпенсованого тонзиліту, а саме: розширення лакун, кістоутворення, склероз, атрофія слизової оболонки.

В 2-й групі при видаленні мигдаликів з приводу паратонзилярних абсцесів у деяких випадках ми не виявили ознак хронічного декомпенсованого тонзиліту (рис. 8). Це дає підстави стверджувати про існування інших вогнищ запалення та інших шляхів поширення запального процесу на паратонзилярні ділянки.

Проведені нами морфологічні дослідження дали змогу встановити інші джерела запалення та шляхи їх поширення на паратонзилярні ділянки з формуванням паратонзиліту чи паратонзилярного абсцесу, частина з яких є ускладненням саме хронічного декомпенсованого тонзиліту (лакуногенний, кістогенний шляхи), і частина пов'язана із запальними процесами в паратонзилярних структурах (в малих слинних залозах – сіалодуктогенний та в парадонті каріозних зубів – одонтогенний шляхи).

Лакуногенний шлях виникає внаслідок ерозування епітеліальної вистилки дна лакун, що розташовані в товщі мигдаликів чи навіть межують з капсулою. Вогнище гнійного запалення легко поширюється через капсулу на глибше розташовані тканини (рис. 9).

Кістогенний шлях розвивається у випадку абсцедування сформованих епітеліальних кіст у товщі мигдаликів, у капсулі мигдаликів чи поза її межами. В просвіті таких кіст міститься інфікований детрит (рис. 10).

Сіалодуктогенний шлях виникає внаслідок здавлення вивідних протоків малих слинних залоз та їх ретенційного розширення з інфікуванням вмісту та розвитком гнійного сіалоаденіту, що може клінічно розцінюватися як паратонзилярний абсцес саме з причини запалення однієї з малих слинних залоз (залоза Вебера) (рис. 11).

Одонтогенний шлях виникає через поширення запального процесу з пародонта останніх молярів верхньої та нижньої щелеп за наявності карієсу, де поряд в яснах розташовані малі слинні залози (рис. 12).

Висновки

1. Морфологічні дослідження свідчать про існування декількох механізмів інфікування паратонзилярних тканин із розвитком паратонзиліту й паратонзилярного абсцесу, пов'язаних із хронічним декомпенсованим тонзилітом, а саме: лакуногенний, кістогенний та із запальними процесами в малих слинних залозах і пародонті каріозних зубів (сіалодуктогенний та одонтогенний).

2. Рецидивуючі паратонзилярні абсцеси можуть бути зумовлені збереженням інфекційного вогнища в мигдаликах чи в оточуючих тканинах, зокрема розширених протоках малих слинних залоз, розташованих у піднебінній ділянці поряд із мигдаликами (залози Вебера) та у вогнищах інфекції в парадонті останніх молярів верхньої та нижньої щелеп (одонтогенний шлях).

3. Морфологічні зміни, що спостерігаються при хронічному декомпенсованому тонзиліті, зумовлюють застосування тонзилектомії, а зміни, що виникають у тканинах при паратонзилярному абсцесі, – абсцестонзилектомії з можливим за необхідності попереднім розтином абсцесу.

4. За наявності причинного зуба (як правило, зуба мудрості) останній підлягає екстракції. За наявності паратонзиліту одонтогенного походження після екстракції причинного зуба явища паратонзиліту зникають.

Возможности использования антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии ОРВИ-индуцированного обострения бронхиальной астмы

Среди причин обострения бронхиальной астмы (БА) у пациентов всех возрастных категорий ведущее место занимают респираторно-вирусные инфекции. Часто препараты первой линии – ингаляционные кортикостероиды и β_2-адреномиметики не в состоянии обеспечить эффективный контроль над астмой. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), одним из немногих зарегистрированных в Украине представителей которых является монелукаст, – сравнительно новая группа препаратов, имеющая ряд преимуществ, позволяющих использовать их в качестве монотерапии или дополнительной терапии при БА всех фенотипов и степеней тяжести.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день в мире насчитывается около 150 миллионов больных БА, а расходы на ее лечение превышают сумму расходов на туберкулез и ВИЧ/СПИД. Только в Соединенных Штатах затраты на помощь больным БА ежегодно составляют более 6 миллиардов долларов.

БА поражает пациентов всех возрастных групп, но начало болезни больше характерно для детского возраста. Основными факторами риска развития БА являются воздействие аллергенов в раннем детском возрасте и сенсибилизация к ним дыхательных путей, а также генетический фактор. Так, на острове Тристан-да-Кунья, где треть жителей больны астмой, в 1996 году канадскими учеными было проведено исследование, подтвердившее повышенный риск возникновения заболевания у детей, рожденных от родителей с БА.

В документе PRACTALL, разработанном представителями ведущих медицинских учебных учреждений США и Европы с целью унификации диагностики и лечения астмы у детей, приведено определение данного заболевания как рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции, нарастающей реактивности дыхательных путей в ответ на воздействие триггерных факторов, таких как физическая нагрузка, аллергены или вирусная инфекция.

О связи инфекций дыхательных путей и обострений БА известно давно. В середине прошлого века было широко распространено мнение, что основной причиной обострения данного хронического заболевания являются бактериальные респираторные инфекции. Однако с развитием ПЦР-диагностики стало ясно, что эпизоды БА вызываются в основном вирусными инфекциями. У детей и взрослых с установленной ранее БА острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самой распространенной причиной обострения заболевания – в 80% случаев эпизод бронхиальной обструкции сочетается с вирусной инфекцией. Многочисленные изменения в дыхательных путях во время ОРВИ способны усиливать существующее воспаление и гиперреактивность. Обследование пациентов, попадающих в отделения неотложной терапии с обострением астмы на фоне ОРВИ, показывает, что их мокрота содержит высокую пропорцию полиморфонуклеарных лейкоцитов и высокую концентрацию нейтрофильной эластазы, альбумина, муцина, триптазы тучных клеток и ИЛ-8 и ИЛ-6. Увеличение полиморфонуклеарных лейкоцитов особенно выражено у тех больных, у которых симптомы респираторной вирусной инфекции предшествуют обострению астмы. Все это позволило установить, что механизм обострения БА провоцирует нормальный воспалительный ответ к вирусной инфекции.

Среди вирусных заболеваний дыхательных путей чаще всего обострение БА вызывают риновирусная инфекция, у детей до двух лет причиной также могут стать респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, грипп и парагрипп. В ходе клинического исследования, проведенного Heymann и соавт., было установлено, что риновирус обнаруживался у 61% детей старше 3 лет, госпитализированных с явлениями бронхообструкции. Среди пациентов из контрольной группы этот показатель составлял 21%. Также у пациентов из первой группы в сыворотке определялось значительно повышенная концентрация IgE (386 МЕ/мл при 38 МЕ/мл в контрольной группе) и у 84% из них отмечалась сенсибилизация к по меньшей мере одному аэроантигену из панели.

Четкого ответа на вопрос, каков механизм возникновения обострения БА при респираторно-вирусных инфекциях, до сих пор не получено. Известно, что вирусное воспаление ухудшает функцию эпителия бронхов, что ведет к замедлению мукоцилиарного клиренса и накоплению в дыхательных путях поллютантов и потенциальных аллергенов, особенно учитывая большее количество продуцирующих слизь бокаловидных клеток у пациентов, страдающих БА. Также установлено, что риновирус, подобно цитокинам, выделяющимся при БА, способен активировать выработку эпителиальными клетками тимического стромального лимфопротеина (TSLP) – ростового фактора, способного путем активации дендритных клеток усиливать пролиферацию Т-хелперов 2 типа (Th2), принимающих участие в аллергическом воспалении. Понимание механизмов, по которым респираторная вирусная инфекция ведет к воспалению, предполагает возможные направления терапевтических воздействий. Так как аллергическое воспаление изменяет иммунный ответ к вирусной инфекции, превентивная антивоспалительная терапия может способствовать восстановлению обычного механизма защиты против инфекций. Уменьшение интенсивности аллергического воспаления в дыхательных путях будет уменьшать также вероятность тяжелых атак астмы, связанных с вирусными инфекциями.

Таким образом, основной задачей в лечении БА является уменьшение аллергического воспаления в нижних отделах дыхательных путей. Наибольшую клиническую и патогенетическую эффективность в лечении БА на сегодняшний день показали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) у детей всех возрастных групп и взрослых. Однако вирусные инфекции могут способствовать развитию резистентности БА к ИГКС. Кроме ИГКС к препаратам базисной терапии относятся лекарственные средства с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (антилейкотриеновые препараты, кромоны, анти-IgE-препараты); длительно действующие бронходилататоры (пролонгированные β_2-адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением). Все средства базисной противовоспалительной терапии назначаются на регулярной основе (принимаются ежедневно и длительно).

В последние годы была выделена группа АЛР. Лейкотриены (ЛТ) являются одними из самых мощных медиаторов воспаления при БА. Лейкотриен A_4 образуется в результате метаболизма арахидоновой кислоты под действием фермента 5-липооксигеназы. В дальнейшем под действием ЛТ A_4-гидролазы нейтрофилов, моноцитов периферической крови и альвеолярных макрофагов он превращается в ЛТ B_4 или C_4. Последующий метаболизм лейкотриена C_4 приводит к образованию ЛТ D_4 и E_4. Цистеиниловыми ЛТ (цис-ЛТ) называют ЛТ C_4, D_4 и E_4, поскольку в их состав входит цистеин. ЛТ продуцируются эозинофилами, нейтрофилами, тучными клетками и базофилами, моноцитами, макрофагами и лимфоцитами после их активирования различными триггерами (аллергенами, физическими факторами, ацетилсалициловой кислотой). Цистеиниловые ЛТ играют важную роль при всех вариантах БА. Связываясь с рецепторами I субтипа на мембранах клеток воспаления, они способствуют гиперсекреции бронхиального эпителия и бронхоспазму, увеличивают сосудистую проницаемость. Было установлено, что при вирусных инфекциях синтез цис-ЛТ значительно увеличивается. Также повышенная концентрация цис-ЛТ наблюдается у пациентов, страдающих ожирением, и у курильщиков.

АЛР блокируют цистеинил-лейкотриеновые рецепторы (зафирлукаст и монтелукаст) и угнетают активность фермента 5-липооксигеназы (зилейтон), катализирующего процесс образования лейкотриенов из арахидоновой кислоты. В результате снижается реактивность бронхов при вдыхании аллергенов, уменьшается бронхоспазм, улучшается функция легких. АЛР оказывают противовоспалительное действие, подавляя клеточные и неклеточные компоненты воспаления в бронхах, вызываемого воздействием антигенов.

Учитывая роль лейкотриенов в патогенезе БА, АЛР занимают важное место в лечении этого заболевания. Рекомендации по применению препаратов этой группы разные в зависимости от тяжести БА: в случае легкой персистирующей БА они могут являться альтернативой применению ИГКС и назначаться в качестве монотерапии, при БА средней тяжести и тяжелой БА – назначаются в сочетании с низкими дозами ИГКС и ИГКС + длительно действующими β_2-агонистами соответственно. При назначении АЛР в качестве монотерапии у больных с тяжелой и среднетяжелой БА отмечают умеренное улучшение функции легких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА. Кроме того, по мнению многих исследователей, АЛР в дальнейшем могут стать решающими в лечении астмы, резистентной к ингаляционным глюкокортикостероидам.

Множество зарубежных исследований подтвердили клиническую эффективность АЛР при купировании обострений БА, в том числе вызванных ОРВИ. Так, в исследовании, проведенном в Японии H. Matsuse и соавт., оценивалась комбинация препарата из группы АЛР пранлукаста и преднизолона при лечении обострений БА, индуцируемых ОРВИ. В ходе исследования было установлено, что добавление АЛР к терапии кортикостероидами существенно снижает необходимую дозу последних и клиническое улучшение наступает раньше, чем при монотерапии преднизолоном.

В Украине зарегистрировано два препарата из группы АЛР: зафирлукаст и монтелукаст (Монтел).

Монтелукаст разрешено применять для лечения детей в возрасте от 6 лет, однако множество исследований и обзоров свидетельствуют о потенциальных преимуществах и безопасности монтелукаста у детей младше 5 лет, важность применения которого возрастает и потому, что в этой возрастной группе недостаточно изучена эффективность и безопасность длительно действующих агонистов β_2-адренорецепторов и кромонов, а лечение пролонгированными теофиллинами может сопровождаться существенными побочными эффектами и не рекомендовано детям до 12 лет. Монтелукаст рекомендован также к применению для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у пациентов старше 15 лет. Кроме того, монтелукаст может применяться для купирования симптомов сезонного аллергического ринита и персистирующего аллергического ринита.

Препарат Монтел доступен в Украине в виде таблеток 5 и 10 мг. Лекарственная форма здесь является ощутимым преимуществом, поскольку при ингаляционном пути введения большое значение имеет техника ингаляции. Иногда детям, пациентам пожилого возраста или больным с неврологическими или психическими нарушениями сложно пользоваться ингаляторами, что может привести к уменьшению желаемого терапевтического эффекта. Для детей в возрасте 6-14 лет рекомендовано принимать 1 таблетку 5 мг за час до еды или спустя два часа после еды вечером, детям старше 14 лет и взрослым – 1 таблетку 10 мг вечером.

Единственным противопоказанием к применению монтелукаста является гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата. Как правило, АЛР в целом и монтелукаст в частности хорошо переносятся, побочные эффекты немногочисленны и в основном проявляются головной болью, диспептическими явлениями, очень редко – зудом кожи и гриппоподобным синдромом или вообще отсутствуют. В период с 1999 по 2004 год сотрудниками американской Исследовательской лаборатории Merck было проведено семь рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых регистрационных и пострегистрационных исследований и три активно контролируемых открытых исследования, показавших, что профиль безопасности монтелукаста был сравним с плацебо.

Таким образом, монтелукаст рекомендуется для постоянного лечения легкой персистирующей и интермитирующей БА в качестве монотерапии, а также в качестве дополнительного средства при тяжелой БА и БА средней тяжести. Особенно эффективен монтелукаст при резистентной БА и обострениях, вызванных острыми респираторными вирусными заболеваниями. Дополнительными плюсами Монтела являются его безопасность, возможность приема препарата 1 раз в сутки и удобная таблетированная форма выпуска.

Подготовил ***Антон Буркуш***

АНТИЛЕЙКОТРІЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРІЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

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

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

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

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.
Монтел, табл. жувальні, 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; астенія, відчуття дискомфорту, набряки, пірексія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (фасування із форми «in bulk» фірм-виробників Сінтон БВ, Нідерланди/Саніко Н.В., Бельгія). Зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

С.М. Пухлик, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Одесский национальный медицинский университет

Аденоиды и аденоидит. Подходы к лечению

С.М. Пухлик

Аденоиды сегодня рассматриваются как физиологическая защитная реакция одного из органов иммунной системы, который специализирован в отношении патогенной микрофлоры верхних отделов респираторного тракта [1]. Нельзя не согласиться с мнением профессора В.П. Быковой: «Гипертрофия глоточной миндалины в подавляющем числе случаев у детей является нормальным физиологическим ответом лимфоидного органа глоточной миндалины на постоянно присутствующую его антигенную стимуляцию [2]. С первых дней жизни… верхние дыхательные пути сталкиваются при первом вдохе с многообразием антигенного состава окружающего мира, и активная реакция лимфоидной ткани носоглотки, ее степень во многом зависят как от исходных генетически детерминированных возможностей и фенотипически реализованных к данному периоду развития ребенка, так и интенсивности и силы антигенной нагрузки, падающей на нее» [3].

Глоточная миндалина локализуется в критической зоне – на пересечении дыхательных и пищеварительных путей, там, где регистрируется наиболее интенсивное антигенное воздействие, как инфекционное, так и неинфекционное [2, 4-7]. Согласно современным данным глоточная миндалина генерирует специфически реагирующие клоны лимфоидных клеток памяти и поставляет их в слизистую оболочку носа и околоносовых пазух, формируя иммунный барьер слизистых оболочек. Большую роль в иммунном ответе глоточной миндалины играют участки лимфоэпителиального симбиоза, которые рассматриваются в настоящее время как иммунорегуляторная зона, определяющая не только начало и силу иммунного ответа, но и механизмы органоспецифического хоуминга, то есть возвращение обученных лимфоцитов в «свои» регионы.

Основными причинами гиперплазии глоточной миндалины являются:

- физиологическая гиперплазия в возрасте 3-6 лет;
- острая вирусная инфекция;
- хронические вирусные инфекции (герпес 1, 2, 4 и 7 типа, аденовирусы, риновирусы, бокавирусы, энтеровирусы) [8, 9];
- внутриклеточные (атипичные) инфекции респираторного тракта (хламидии, микоплазмы);
- инфицирование носоглотки микрофлорой желудочно-кишечного и урогенитального трактов (гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь, назофарингеальный рефлюкс) в сочетании с грибковой микрофлорой [14] с развитием дисбиоза носоглотки, также с преобладанием у таких пациентов S. aureus (до 75%) в носоглотке [10, 15];
- высокая степень обсеменения патогенной и условно патогенной микрофлорой респираторного тракта, постоянный контакт с носителями в образовательных организациях [13, 14];
- неадекватные (короткие или узконаправленные) курсы лечения;
- аллергические аденоидиты у детей с персистирующими круглогодичными аллергическими ринитами (КАР) [4, 17];
- конституционально обусловленная гиперплазия глоточной, небной миндалин – проявления иммунных диатезов (лимфатический, атопический, аутоиммунный) [7, 10];
- новообразования миндалин.

При значительном увеличении глоточной миндалины нарушается нормальное носовое дыхание, вследствие чего нарушается мукоцилиарный транспорт и возникает застой слизи в полости носа. Чужеродные частицы, аллергены, вирусы, бактерии, химические вещества, проникающие в полость носа с потоком вдыхаемого воздуха, прилипают к слизи. Фиксирующиеся в полости носа и носоглотки аллергены становятся триггерами аллергического воспаления, размножения вирусов; рост бактериальных колоний приводит к возникновению инфекционного воспаления, вследствие чего клинические различия между этими двумя формами патологии могут стираться [4-6, 13].

Формирование хронического воспаления в глоточной миндалине во многом зависит от соотношения этих факторов. К ним можно добавить адекватность работы мукоцилиарной системы верхних дыхательных путей, поскольку аденоидные вегетации являются ее частью, наличие аномалий развития полости носа, изменяющих пути транспорта воздуха, слизи, а также своеобразие нервно-вегетативных реакций, которые одними из первых реагируют на антигенную стимуляцию и накладывают свой отпечаток на клиническую картину [9].

Оториноларингологу важно своевременно распознать суть патологического процесса в верхних дыхательных путях, поскольку от своевременного и правильно установленного диагноза зависит назначение этиологически и патогенетически обоснованного лечения.

Актуальность вопроса обусловлена и тем, что несмотря на большое количество лекарственных средств, используемых для лечения аденоидита, проблема терапии данного заболевания у детей далека от полного разрешения. Современный комплексный подход терапевтических мероприятий не всегда приводит к желаемому результату. Возникают новые проблемы, связанные с длительностью применения интраназальных средств и антигистаминных препаратов нового поколения, индивидуальной чувствительностью организма к фармакологическим препаратам у детей [4, 12, 20].

Хроническое воспаление глоточной миндалины (так называемый аденоидит) связано с сопряженными и сопутствующими заболеваниями, которых в настоящее время насчитывается более 50. Поэтому не удивительно, что тактика лечения патологического состояния глоточной миндалины всегда была в центре внимания врачей различных специальностей: оториноларингологов, педиатров, терапевтов, ревматологов. Но меняющиеся взгляды на значение глоточной миндалины для организма ребенка влияли и на тактику лечения заболеваний этой ткани. Раньше большие надежды возлагались на хирургическое лечение аденоидов. Вопрос решался быстро: нет аденоидов – нет проблем. Действительно, аденотомия (АТ) до сих пор остается самой распространенной операцией в детской оториноларингологии во всем мире [25], несмотря на то что статистические данные свидетельствуют, что в медицинских кругах мнение о безобидности АТ становится все менее популярным. Современные познания о местном иммунитете дали нам возможность понять, что удаление миндалин глоточного кольца имеет свою отрицательную сторону. В последние годы, особенно с развитием иммуноморфологических методов и накоплением опыта наблюдения за пациентами в катамнезе, среди врачей все более распространяется мнение о щадящем отношении к миндалинам лимфоглоточного кольца [2, 11, 12].

Проблема аллергического аденоидита у детей приобрела в последние годы особую актуальность. Одни исследователи считают, что операция приводит не только к рецидиву заболевания, но и существенному утяжелению аллергического ринита; другие считают, что без хирургической коррекции нельзя рассчитывать на успех восстановления носового дыхания. Перед врачами возникают вопросы: надо ли оперировать таких детей, как и когда? Поэтому АТ у ребенка с аллергией должна иметь тщательно выверенные показания во избежание усугубления клинических проявлений аллергоза [11, 22-24].

В течение последних десятилетий отечественная детская оториноларингология стала лидером по разработке мер профилактики и терапевтических подходов к лечению гипертрофии глоточной миндалины, лечения хронических аденоидитов [6, 7, 17, 23]. Определены основные направления терапии заболеваний лимфоглоточного кольца, в частности патологических состояний глоточной миндалины:

- элиминационная терапия;
- антимикробная терапия (топическая и системная);
- противоаллергическая терапия (топическая и системная);
- противовоспалительная терапия (топическая и системная);
- мукорегулирующие препараты;
- бактериальные иммунокорректоры и вакцины;
- иммунорегулирующие препараты;
- пробиотики;
- регулирующая терапия средствами природного происхождения (гомеопатия, гомотоксикология, фитотерапия);
- физические методы лечения.

Оперативное лечение. Аденотомия

Несмотря на активную разработку и широкое внедрение консервативных методик лечения гипертрофии глоточной миндалины и ее воспаления, АТ продолжает оставаться одним из наиболее актуальных и распространенных вмешательств в детской ЛОР-хирургии [17]. Затруднение носового дыхания при аденоидах негативно сказывается на функции жизненно важных органов и систем, формировании грудной клетки и лицевого скелета, интеллектуальном развитии ребенка. Очевидно, что в этих случаях необходима активная хирургическая тактика, направленная на восстановление носового дыхания ребенка, пока не появились осложнения и изменения не приняли необратимый характер. Без своевременно выполненной АТ заболевание может принять затяжной или хронический характер, привести к инвалидизации [11, 21]. Операция позволяет избавить ребенка от типичного симптомокомплекса, связанного с аденоидами, предотвратить большое количество сопряженных и сопутствующих заболеваний.

Исторический экскурс

В 1865 г. Voltolini первым начал удалять аденоидные вегетации с помощью гальванической каутеризации.

Рис. 1. Аденотомы (аденоидные кюретки), обычные и с камерой, различные размеры для разных рамеров носоглотки

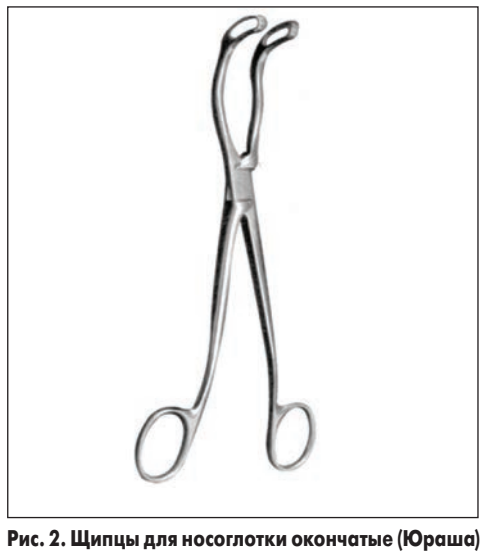


Рис. 2. Щипцы для носоглотки окончатые (Юраша)

Позже W. Meyer разработал способы уменьшения глоточной миндалины, сначала через полость носа, а затем через рот и ротоглотку. Операции получили широкое распространение среди ринохирургов. Было предложено множество инструментов, но наиболее удобным оказался циркулярный нож, изобретенный Gottstein в 1886 г. Основоположники хирургии глоточной миндалины Voltolini, Meyer, Semon выполняли удаление аденоидов без анестезии, однако для полного удаления вегетаций требовалось до 12 хирургических вмешательств [23]. В 1897 г. Beckmann в Берлине модифицировал циркулярный нож и сообщил о 5 тысячах случаев удаления аденоидов за один сеанс без анестезии. Позже появились сообщения об использовании кокаина для местной анестезии и хлорэтила для общей анестезии при аденоидэктомии. Немецкий хирург E. Rose в 1874 г. для резекции верхней челюсти применял положение пациента с запрокинутой головой. Rudlo в 1900 г. заимствовал это положение для АТ, однако широкое распространение такая методика получила только после появления роторасширителей Davis-Boyle и Negus [23]. Попытки хирургов сделать более эффективными диагностические и хирургические вмешательства в носоглотке послужили мощным толчком для слияния двух независимых ранее специальностей – отиатрии и ринологии в одну дисциплину – оториноларингологию.

Показания

Показания к АТ по Рекомендациям Американской академии педиатрии (1999) заключаются в следующем [25, 26]:

• обструктивные симптомы – апноэ сна и хроническое дыхание через рот;

• периодические или постоянные отиты у детей в возрасте 3-4 лет и старше;

• периодические и/или хронические синуситы.

Противопоказания

Не существует абсолютных противопоказаний, при которых АТ не может быть выполнена.

Относительные противопоказания для АТ:

• сильные расстройства свертывающей системы крови, которые не могут быть преодолены с помощью предоперационной, интраоперационной и послеоперационной лекарственной терапии и методами коагуляции;

• ребенок с нарушениями развития и функции неба (velopharyngeal dysfunction, VPD) – субмукозная волчья пасть встречается у 1 из 1200 детей. Признаки включают наличие раздвоенного язычка; ослабленный медиальный шов мягкого неба, которые могут появиться в виде синей линии в центре неба, и V-образный надрез на твердом небе. Обычно оториноларинголог по форме неба может заподозрить черепно-лицевой синдром (например, Тричер-Коллинза, Пьера-Робена) или услышит характерную гнусавую (гиперназальную) речь;

• дети с нервно-мышечными расстройствами – включают синдром Арнольда-Киари, связанные с ним неврологические расстройства, синдром Кабуки, синдром Дауна, миотонической дистрофии, псевдобульбарный синдром и другие нервно-мышечные нарушения;

• атлантоаксиальные нарушения, наблюдающиеся у 10% детей с синдромом Дауна. Хирургическое вмешательство в нейтральном положении головы или после стабилизации состояния больного может сделать возможным проведение операции без вреда пациенту.

Диагностические процедуры

Дооперационная гибкая или жесткая назофарингоскопия с целью оценки размеров лимфоидной ткани, исключения пульсаций тканей (свидельствуют о предлежании крупных артериальных сосудов), исключить опухолевый процесс.

Биопсия – у детей старшего возраста с целью исключить добро- и злокачественные новообразования.

Если какой-либо факт указывает, что поражение может быть сосудистой природы (ангиофиброма), необходимо получить предоперационную томограмму с компьютерной и магнитно-резонансной томографии или магнитно-резонансной ангиографии.

Стандартная АТ и ее недостатки

Еще недавно большинство отечественных оториноларингологов придерживались стандартной техники АТ, при которой операция производится под местной анестезией в положении сидя. Чаще применялся аденотом Бекмана, который вводится через полость рта и ротоглотку в носоглотку до заднего края сошника, после чего скользящим движением инструмента срезаются аденоиды [27]. Основными недостатками АТ, проводимой под местной анестезией с помощью аденотома Бекмана, являются риск развития опасных осложнений, отсутствие адекватного обезболивания и невозможность тщательного удаления лимфатической аденоидной ткани (ЛАТ) без визуального контроля

Опасной для ребенка является аспирация крови и удаленных аденоидов, что может привести к асфиксии. Попытки разных авторов избежать этого привели к созданию специальных конструкций аденотомов, однако широкого распространения среди оториноларингологов они не получили. Аденотом с камерой (ловушкой для аденоидов) представляет собой изогнутый инструмент с камерой, которая помещена над аденоидами.

Щипцы Магилла представляют собой изогнутый инструмент и используются для удаления остатков лимфоидной ткани или из задних отделов хоан. В нашей стране для этой цели используются похожие щипцы для носоглотки окончатые (Юраша).

Удаление через нос

Единственным возможным методом для удаления аденоидов через носовую полость является использование всасывающегося микродебрайдера.

АТ с использованием физических методов

Еще одним направлением совершенствования АТ стало внедрение в современную хирургическую оториноларингологию оборудования на основе различных физических факторов, что, по мнению некоторых хирургов, сделало операцию более безопасной и быстрой, а также позволило уменьшить кровопотерю [28-37].

Коагуляция/резка тканей – метод комбинации, более быстрый способ для прижигания лимфоидной ткани. При использовании метода резки передача энергии в окружающие ткани может привести к ригидности затылочных мышц. Для АТ была использована комбинация монополярной диатермии с постоянной аспирацией крови под контролем гортанного зеркала, при этом авторы отмечают минимальную кровопотерю и быстроту проведения операции [27]. J. Clemens и соавт. [28] применили для удаления аденоидов всасывающий электрокоагулятор и провели сравнение результатов этой операции с АТ при помощи кюретки. Авторы не получили различий по клиническим признакам и степени улучшения носового дыхания, однако кровопотеря во время операции была ниже при использовании всасывающего коагулятора. По сравнению с кюреточными методами при АТ, произведенной с помощью коагулятора, – меньше кровопотеря и короче время операции [28]. T. Tomemori, F. Kudo [30] стали применять для АТ аутобиполярную и аргонно-плазменную коагуляцию. По их мнению, эти методы уменьшают операционную кровопотерю, причем аутобиполярная коагуляция обеспечивает точечную остановку кровотечения, тогда как при аргонно-плазменной коагуляции выполняется широкий гемостаз с ограниченной глубиной проникновения в зоне коагуляции.

M. Hamada и соавт. [29] описали случай успешного применения **ультразвуковой АТ** для лечения обструктивного апноэ во сне у ребенка, страдающего гемофилией А.

Лазер. Nd:YAG-лазер был использован для резекции аденоидов. Сообщается об успешном использовании лазера для удаления аденоидов [26]. Однако против данного метода категорически возражал В.Т. Пальчун [30], считая, что при этом происходит недостаточно контролируемое поражение тканей в носоглотке. Данная методика вызывает образование рубцов носоглотки и сегодня не рекомендуется.

Коблятор (для прижигания лимфоидной ткани). Он эффективен, но может увеличить время операции. Описано [27], что использование при гипертрофии глоточной миндалины коблационных систем и аргоновых плазменных коагуляторов способно уменьшать болезненность, сопутствующую послеоперационному периоду [28].

Хирургический микродебрайдер

Достаточно популярный за рубежом инструмент для разрушения и отсасывания тканей, в том числе и лимфоидной. Кровотечение, конечно, происходит во время фактического удаления, но общая кровопотеря была сопоставима с традиционной кюреткой. Хирургический микродебрайдер используют для удаления лимфоидной ткани, которую трудно достать с помощью других методов.

Шейверная АТ

Многие авторы сообщают о высокой эффективности и безопасности шейверной АТ по сравнению с операцией, проводимой с помощью кюретки [31, 32]. Шейверная АТ способствует сокращению кровотечения и времени вмешательства, но по сравнению с коагуляционной АТ необходимое оборудование значительно дороже и требуется больше опыта, чтобы добиться хорошего результата [40].

Применение эндоскопии при хирургическом лечении аденоидов

Одним из самых перспективных путей повышения качества хирургического вмешательства при аденоидах является визуализация носоглотки с помощью оптики [28]. Осмотр носоглотки осуществлялся с помощью торцевого риноскопа, проведенного через полость носа до носоглотки. Наконечник микродебрайдера проводили в носоглотку через одну половину носа, а контроль осуществляли с помощью эндоскопа 30˚ через противоположную половину. I. Orntoft, P. Bonding [32] использовали эндоскопию для обнаружения и удаления ЛАТ, эктопированной в хоаны и задние отделы полости носа. Е.В. Борзов [41] выполнял удаление аденоидов под контролем 70˚ эндоскопа с помощью аденотома Бекмана, удаляя остатки с помощью выкусывателей. При распространении ЛАТ в полость носа с помощью резиновых катетеров производится ее смещение в носоглотку для полноценного захвата аденотомом. Следует отметить, что большинство авторов, применяющих оптическую эндоскопию для хирургии глоточной миндалины, стремились к полному удалению ЛАТ носоглотки.

Послеоперационный период

Дети обычно быстро восстанавливаются после АТ. Болевой послеоперационный синдром недлительный. Большинство отоларингологов позволяют детям нормально питаться, когда они оправляются от общей анестезии. Щадящая диета – от нескольких дней до недели – рекомендуется для пациентов в послеоперационном периоде.

Пациенты могут иметь некоторую заложенность носа от набухания и отека в носоглотке, которые проходят в течение от нескольких дней до нескольких недель. Стойкие затруднения дыхания могут быть вызваны сопутствующим аллергическим ринитом. Интраназальные стероиды способны ускорить восстановление носового дыхания независимо от ее причины.

У некоторых детей могут развиться нарушения речи (гиперназального характера) в связи с нарушениями функции мягкого неба. Речь, как правило, возвращается к нормальной в течение 2-4 нед после операции, но может потребоваться лечение, если оно сохраняется.

Рис. 3. Набор инструментов для аденотомии

Продолжение на стр. 58.

С.М. Пухлик, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Одесский национальный медицинский университет

Аденоиды и аденоидит. Подходы к лечению

Продолжение. Начало на стр. 56.

Последующий осмотр оториноларингологом проводится, как правило, в течение 1-4 нед после операции. Если не существует никаких проблем, то продолжение долечивания не требуется.

Осложнения

Осложнения после аденоидов редки и перечислены в порядке появления.

Одним из самых частых и опасных осложнений является послеоперационное кровотечение, которое может угрожать жизни. Кроме этого, возможно развитие инфекционных осложнений, менингита, пневмонии, подкожной эмфиземы, небно-глоточной недостаточности, оталгии, лихорадки, кривошеи, атлантоаксиального подвывиха и перелома нижней челюсти [36]. Часто АТ, произведенная под местной анестезией, сопровождается психологической травмой и последующими нервно-психическими нарушениями [37, 38]. Используемая для стандартной АТ местная поверхностная анестезия полностью не устраняет боль, и пациенты оказывают сопротивление хирургу во время операции, в результате чего травмируется психика больного и не всегда удается полностью удалить гипертрофированную глоточную миндалину.

Е.В. Борзов [14] выявил, что после стандартной АТ под местной анестезией, которая может быть мощным фактором, травмирующим психику ребенка, у части детей увеличивается и становится высоким уровень тревожности. Поэтому все больше авторов склоняются к проведению хирургического лечения аденоидов под наркозом [27-33].

Кровотечение. Первым осложнением является кровотечение после операции, которое наблюдается в 0,4% случаев [25-27]. Некоторые умеренные кровотечения можно остановить сосудосуживающим средством (например, оксиметазолином). Довольно значительное кровотечение, чтобы санкционировать возвращение в операционную, происходит в 4 случаях на 1000 пациентов. Значительное отсроченное кровотечение наблюдается примерно у 2% пациентов после тонзиллэктомии, но практически не наблюдается после АТ [25, 28, 29].

Увулофарингеальная недостаточность. Наблюдается в 0,03-0,06% случаев и происходит в результате неполного закрытия задней и боковой стенки носоглотки, где ранее располагались аденоиды. Стойкая увулофарингеальная недостаточность (то есть >3 мес) происходит в 1 в 1500-3000 АТ. Лечение изначально состоит из логопедии. Хирургическое вмешательство требуется в 50% случаев стойких нарушений [25, 26].

Кривошея. В связи с тем, что аденоиды удаляют из задней стенки носоглотки над позвоночником и выше замыкающих мышц, у детей может развиваться спазм мышц шеи, иногда с кривошеей. Кривошея является редким явлением. Теплые компрессы и противовоспалительные препараты успешно снимают боль и спазм [25].

Стеноз носоглотки. Стеноз носоглотки, наблюдающийся редко, состоит из периферийной контрактуры глотки в области кольца Waldeyer. Эта контрактура является более распространенной при одновременной аденотонзиллэктомии, нежели только АТ, потому что объединенные раневые поверхности глотки могут способствовать рубцовой контрактуре. Клиническая картина, как правило, состоит в заложенности носа и нарушениях речи. Лечение представлено пластикой лоскутами незатронутой слизистой оболочки и часто заканчивается неудачей [25, 26].

Атлантоаксиальный подвывих (синдром Гризеля). Инфекция, или воспаление в носоглотке после АТ, является чрезвычайно редким явлением, что может привести к декальцификаци тела позвонка и дряблости передней поперечной связки между осью и атлантом. Спонтанный подвывих наблюдается примерно через 1 нед после операции и приводит к боли и кривошеи. Лечение включает в себя консультации с нейрохирургом и стабилизации шейного отдела позвоночника [25, 26].

Перелом мыщелка нижней челюсти. В случае чрезмерного запрокидывание головы во время операции, может ломаться нижнечелюстной мыщелок. Это чрезвычайно редкое явление [25].

Травмы евстахиевой трубы. Как крайне редкое осложнение описаны случаи рубцевания глоточного отверстия слуховой трубы с последующим нарушением функции среднего уха [25, 26].

Несмотря на многочисленные методы удаления аденоидов, стандартом и самым успешным методом остается операция с использованием аденотома Бекмана (кюретки). Новые методы всегда будут оцениваться в попытках улучшить медицинское или хирургическое лечение аденоидов [28].

Одним из недостатков АТ справедливо считается возможность **рецидива аденоидов**. По мнению Л.М. Ковалевой, А.А. Ланцова [36], «истинные» рецидивы аденоидов, когда происходит рост ЛАТ после ее полного удаления, наблюдаются относительно редко. Чаще оториноларингологам приходится сталкиваться с «ложными» рецидивами, при которых сохранение клинических признаков аденоидов связано с неполным удалением глоточной миндалины. К ряду объективных причин, обусловливающих несовершенство АТ, относят отсутствие зрительного контроля за ходом операции. Носоглотка является трудно обозримой закрытой полостью, особенно у детей младшего возраста. Кроме того, по мнению авторов, на результатах операции сказываются анатомические особенности строения носоглотки, такие как ее форма, угол между задним краем сошника и основанием черепа, взаимоотношения мягкого неба и задней стенки глотки, локализация и размер глоточной миндалины [37, 41]. В.Х. Гербер [43] обнаружил неполное удаление аденоидов у 36 из 70 оперированных детей. А.Ю. Ивойлов [35] наблюдал рецидивы аденоидных вегетаций у 18,5% детей после АТ и считает, что частота рецидивов не зависит от пола и возраста. Исследования Л.М. Ковалевой [36] показывают, что из 1000 оперированных через 3-5 лет после АТ только у 54,7% детей отмечается благоприятный результат операции. М.Н. Мельников, А.С. Соколов [38] сообщают, что у 20% детей, перенесших АТ, сохраняются симптомы, свойственные аденоидам и аденоидиту. Многие авторы считают, что мнение о частом рецидивировании аденоидных разращений базируется на малой эффективности АТ [31, 34, 36]. М.Н. Мельников и А.С. Соколов [38], наблюдая через эндоскоп за попытками срезать ЛАТ, убедились в невозможности полного ее удаления аденотомом Бекмана. В.А. Карпов, В.С. Козлов [39] считают, что ни одна из распространенных моделей аденотомов не гарантирует успеха операции. По их данным, в 100% наблюдений эндоскопический осмотр носоглотки после использования аденотома выявляет остатки ЛАТ. После проведения операции аденотомами Бекмана у некоторых детей в носоглотке сохраняется вялотекущий воспалительный процесс; тубарная дисфункция трудно поддается восстановлению и может приводить к развитию слипчивых процессов в ухе [41, 42]. Для достижения лучшего эффекта АТ и уменьшения числа рецидивов Л.М. Ковалева и А.А. Ланцов [36] предлагали производить повторную операцию в ближайшие дни после удаления основной массы аденоидных разращений.

Выводы

Бережное отношение к структурам лимфоглоточного кольца у детей – основная мировая тенденция; поиск альтернативных путей сокращения объема лимфоидной ткани в носоглотке не только за счет тотальной хирургической тактики, а всестороннего изучения факторов, приводящих к гиперплазии глоточной миндалины, выявление причин формирования хронического воспаления. Основными мировыми тенденциями в настоящее время считаются:

- ограничение числа аденотомий, тонзиллэктомий у детей до 8 лет;
- внедрение органосохраняющих селективных методик уменьшения объема лимфоидной ткани;
- строгие показания к оперативному лечению.

Литература

1. Антонив В.Ф. Новый взгляд на гипертрофию глоточной миндалины: аденоиды аденоидная болезнь / В.Ф. Антонив, В.М. Аксенов, П.А. Рауцкис // Рос. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 45-46.
2. Быкова В.П. Морфофункциональная характеристика небных и глоточной миндалин у детей с хроническим тонзиллитом и аденоидитом / В.П.Быкова, А.А. Иванов, В.Р. Пакина // Архив патологии. – 1996. – № 6. – С. 16-21.
3. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В.П. Быкова // Рос. ринол. – 1999. – № 1. – С. 5-9.
4. Чаукина В.А. Аденоиды и аллергический ринит: анализ отдаленного периода аденотомии / В.А. Чаукина, В.А. Рымша // Рос. оториноларинголар. – 2002. – № 2. – С. 118.
5. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Гипертрофия аденоидных вегетаций и аденоиды // Учебное пособие для врачей. РМАПО. Москва, 2013. – 51 с.
6. Шиленкова В.В. Рациональный подход к лечению аденоидных вегетаций и хронического аденоидита у детей / В.В. Шиленкова, Г.И. Марков, С.А. Маслов и др. // Рос. оториноларинголар. – 2002. – № 2. – С. 120-3.
7. Быкова В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек // Архив патологии. 1995. – Вып. № 1. – С. 11-16.
8. Тарасова Г.Д. Аденоиды: причина, следствие или...? // РМЖ. –2016. – № 6. – С. 391-394.
9. C.-D. Lin et al. Association of adenoid hyperplasia and bacterial biofilm formation in children with adenoiditis in Taiwan // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2012. Vol. 269. P. 503-511.
10. Быкова В.П., Бруевич О.А. и др. Аденоиды и аденоидиты в физиологии и патологии детского возраста // Арх. патол. – 2004. – Т. – 69. – № 4. – С. 50-56.
11. Быкова В.П. Новые аргументы в поддержку органосохраняющего направления при лечении аденоидов у детей // Детская оториноларингология. 2013. № 2. С. 18-22.
12. Гаращенко Т.И. Лимфоидно-глоточное кольцо в инфекции и иммунном ответе у детей // Детские инфекции. – 2004. – № 1. – С. 65-67.
13. Калинин Д.В., Быкова В.П. Гистоархитектоника глоточной миндалины в возрастном аспекте. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование // Архив. патол. – 2011. – Т. 73. – № 1. – С. 14-18.
14. Борзов Е.В. Клинико-анамнестические особенности патологии носоглоточной миндалины у детей / Е.В. Борзов, Е.В. Кузнецова. Актуальные проблемы здоровья семьи: Сб. тр., посвящ. 20- летию основания ин-та. – Иваново, 2000. – С. 335-337.
15. Sato M., Li H., Ikizler M.R. et al. Detection of Viruses in Human Adenoid Tissues by Use of Multiplex PCR // J. Clin. Microbiol. 2009. – Vol. 47. – № 3. – P. 771-773.
16. Мачунин А.И., Купельская В.Я. Влияние распространенности микробиота у детей с хроническим аденоидитом. 13 кн. Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии, 2007. – Т. 10. – С. 179-181. 23.
17. Гаращенко Т.И., Вавилова В.П. Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 3.
18. Хмельницкая Н.М. Морфофункциональное состояние глоточной и небных миндалин у детей с регионарным лимфаденитом / Н.М. Хмельницкая, А.А. Ланцов, Г.И. Тимофеева // Вестн. оториноларинголар. – 2000. – № 3. – С. 31-35.
19. Brook I., Shah K. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis // Annals of Otology, Rhinology and Laryngology. 2001. – Vol. 110. – P. 844-848.
20. Nistico L., Kreft R., Gieseke A. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria // J. Clin. Microbiol. 2011. – Vol. 47. – № 4. – P. 1411-1420.
21. Demain J.G., Goetz D.W. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone.Pediatrics. 1995 Mar; 95 (3): 355-64.
22. Modrzynski M., Zawisza E., Rapiejko P., Przybylski G., Lipiec A., Krolikiewicz J. (Efficacy of the medical treatment of adenoid hypertrophy in children with house dust mite allergy). Przegl Lek. 2003; 60 (10): 633-6. Polish.
23. Эволюция аденотомии (обзор литературы) Д.м.н. Ю.Ю. Русецкий, д.м.н., проф. А.С. Лопатин, к.м.н. И.О. Чернышенко, врач Т.К. Седых \\ Вестник оториноларингологии. – 4. – 2013.
24. Русецкий Ю.Ю., Латышева Е.Н., Полунина Т.А., Арутюнян С.К. Аденотомия и иммунитет // РМЖ. – 2015. – № 23. – С. 1413-415.
25. Wetmor R.F., Muntz H.R., McGill T.J. Pediatric Otolaryngology: principles and practice pathways. 2nd ed. Thieme, 2012.
26. McClay John E., Meyers Arlen D. Adenoidectomy‖ http://emedicine.medscape.com/article/872216-overview.
27. Русецкий Ю.Ю., Латышева Е.Н., Спиранская О.А., Малявина У.С. Хирургическое лечение аденоидов // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 339-341.
28. Clemens J., McMurray J.S., Willging J.P. Electrocautery versus curette adenoidectomy: comparison of postoperative results. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998; 43: 2: 115-122.
29. Hamada M., Hisakawa H., Kinoshita M. Ultrasonic adenotonsillectomy for the treatment of obstructive sleep apnea in a child with hemophilia A 8th International Congress of Pediatric Otorhinolaryngology: Book of Abstracts 2002.
30. Пальчун В.Т. Противоречивая лечебная тактика при ряде основных заболеваний ЛОР-органов (опыт ЛОР-клиники РГМУ). Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха: Материалы Российской научно-практической конференции. – М., 2002.
31. Зябкин И.В., Карпова Е.П., Щеглов А.О. Шейверная аденоидэктомия // Российская ринология. – 2003. – № 2. – С. 67.
32. Reilly B.K., Levin J., Sheldon S. et al. Efficacy of microdebrider intracapsular adenotonsillecto- my as validated by Polysomnography // Laryngoscope. 2009. Vol. 119 (7). P. 1391-1393.
33. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles // Acta Otolaryngol Suppl. 1996. Vol. 523. P. 55-59.
34. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // Int J Pediatr Otorhinolaryngol.
35. Ивойлов А.Ю. Рецидивирующие аденоиды и аденоидиты у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 19 с.
36. Ковалева Л.М. Значение повторной аденотомии и предупреждение рецидива аденоидных разрастаний // Вестник оториноларингологии. – 1994. – № 1. – С. 8-12.
37. Дорощенко П.М. Консервативный метод лечения детей с рецидивами аденоидных вегетаций // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1996. – № 3. – С. 11-15.
38. Мельников М.Н., Соколов А.С. Эндоскопическая шейверная аденоидэктомия // Российская ринология. – 2000. – № 1. – С. 4-8.
39. Карпов В.А., Козлов В.С. Аденотомия под контролем гортанного зеркала // Российская ринология. – 2000. – № 4. – С. 27-30.
40. Русецкий Ю.Ю., Чернышенко И.О., Седых Т.К. 10-летний опыт эндоскопической органосохраняющей аденотомии // Российская ринология. – 2012. – № 3. – С. 4-8.
41. Борзов Е.В. Особенности функционального состояния центральной нервной системы у детей с патологией глоточной миндалины // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 2. – С. 28-30.
42. Wilson K., Lakheeram I., Morielli A. et al. Can assessment for obstructive sleep apnea help pre- dict postadenotonsillectomy respiratory complications? // Anesthesiology. 2002. Vol. 96 (2). P. 313-322. 42.
43. Гербер В.Х. Рецидивирующие аденоидные разращения у детей. Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1967; 1: 11-14.

сінево
медична лабораторія

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

НІКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*

1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ**

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 Агуірре, 14, 48940 Лехона (Біскайя), Іспанія. Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату 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