

## содержание

### АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Больові синдроми половини обличчя, голови: діагностика та лікування <i>Р.М. Трош, В.О. Федірко, П.М. Оніщенко, В.В. Гудков, О.М. Лісяний, О.О. Дима</i> .....	5
Зниження інтенсивності післяопераційного болю шляхом превентивної аналгезії нестероїдними протизапальними препаратами: новий підхід до старої проблеми <i>С.М. Бишовець</i> .....	9
Новые возможности и перспективы терапии болевых синдромов <i>В.Б. Коржавина, А.Б. Данилов</i> .....	14
Доступність опіоїдів у лікуванні болю: законодавчі та суспільні аспекти, шляхи поліпшення ситуації <i>Ю.І. Наланко, О.О. Єгоров, О.І. Пейчева, А.О. Некрилов</i> .....	17
Нейрореабилитационные мероприятия у больных с хроническими болевыми синдромами краниофациальной области <i>М.Н. Шаров, О.Н. Фищенко, А.Н. Савушкин</i> .....	20
Достижение надежной антиноцицептивной защиты препаратом Налбуфин («Rusan Pharma») при травматологических операциях <i>А.А. Бугай, А.В. Тхоревский</i> .....	25
Мелоксикам — нестероидное противовоспалительное средство с избирательным подавлением изофермента циклооксигеназы-2: клиническая эффективность <i>М. Del Tacca, R. Colucci, M. Fornai, C. Blandizzi</i> .....	27

### РЕВМАТОЛОГИЯ

Застосування Фастум гелю в лікуванні захворювань опорно-рухової системи, що супроводжуються больовими синдромами <i>І.З. Самосюк, Н.І. Самосюк, С.М. Федоров</i> .....	37
--	----

### НЕВРОЛОГИЯ

Ведение синкопальных состояний на догоспитальном этапе <i>А.Л. Верткин, О.Б. Талибов</i> .....	44
Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты <i>И.А. Строков, Л.Т. Ахметжанова, О.А. Солоха</i> .....	47

### МЕДИЦИНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

Психологические установки пациента и переживание боли <i>В.Л. Голубев, А.Б. Данилов</i> .....	53
--	----

### АНГИОЛОГИЯ

Терапия артериальной гипертензии: трудности, с которыми сталкивается практикующий врач, и пути их преодоления <i>О.И. Костюкевич</i> .....	57
--	----

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Карциноидный синдром в гастроэнтерологии <i>О.Г. Гапонова</i> .....	62
--	----

### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Значимость антибактериальной терапии в общем аспекте лечения внебольничных пневмоний <i>Ю.К. Новиков</i> .....	69
--	----

### ГИНЕКОЛОГИЯ

Значение адекватной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза для сохранения репродуктивного женского здоровья <i>А.Л. Тихомиров</i> .....	72
---	----

### КАРДИОЛОГИЯ

Современные подходы и перспективы фармакотерапии фибрилляции предсердий <i>Ю.А. Бунин</i> .....	77
---	----

### ДАЙДЖЕСТ

Хроническая боль может повышать риск падений у пожилых людей.....	19
Риск применения эпидуральной и спинальной анестезии сильно преувеличен.....	26
Профилактика сердечной недостаточности — весомый повод для употребления в пищу шоколада.....	46
Группа британских ученых прояснила механизм влияния диеты на развитие кишечных заболеваний.....	68
Эффективность азитромицина при воспалительных заболеваниях органов малого таза.....	76

## Журнал «Практична ангіологія» — междисциплинарный подход к проблемам сосудистой патологии

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения  
дисков обращайтесь:  
телефон: (044) 585-61-21  
e-mail: pm@health-ua.com

## НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

### Зозуля Иван Саввич

Д. м. н., профессор, проректор по научной работе и заведующий кафедрой медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Викторов Алексей Павлович

Д. м. н., профессор, заведующий отделом фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины, заведующий курсом клинической фармакологии с лабораторной диагностикой НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### Бабак О.Я.

Д. м. н., профессор, Институт терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

### Березняков И.Г.

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

### Боброва В.И.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Бутылин В.Ю.

К. м. н., доцент, НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

### Верткин А.М.

Д. м. н., профессор, Российский государственный медицинский стоматологический университет, г. Москва

### Вершигора А.В.

Главный врач Киевской городской станции скорой медицинской помощи и медицины катастроф, главный внештатный специалист МЗ Украины, г. Киев

### Глумчер Ф.С.

Д. м. н., профессор, НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

### Денисюк В.И.

Д. м. н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

### Дзьяк Г.В.

Д. м. н., профессор, академик АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

### Заболотный Д.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт отоларингологии имени А.И. Коломийченко АМН Украины, главный оториноларинголог МЗ Украины, г. Киев

### Иванов Д.Д.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины, г. Киев

### Евтушенко С.К.

Д. м. н., профессор, Донецкий медицинский университет

### Калужная Л.Д.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Кузнецов В.Н.

Профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Маньковский Б.Н.

Д. м. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

### Мищенко Т.С.

Д. м. н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

### Мостовой Ю.М.

Д. м. н., профессор, Винницкий медицинский университет имени Н.И. Пирогова

### Пархоменко А.Н.

Д. м. н., профессор, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

### Перцева Т.А.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

### Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, Институт геронтологии АМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

### Радченко В.А.

Д. м. н., профессор, Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

### Рошин Г.Г.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Снисарь В.И.

Д. м. н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

### Тронько Н.Д.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев

### Хилобок-Яковенко Е.В.

Негосударственная акушерско-гинекологическая клиника ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

### Цымбалюк В.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

### Шлапак И.П.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### Шуба Н.М.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный ревматолог МЗ Украины, г. Киев

### Шуцько Е.Е.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

### Яворская В.А.

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

**Учредитель**  
Иванченко И.Д.

**Руководитель проекта**  
Татьяна Артюнина

**Издатель**  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

**Генеральный директор**  
Татьяна Артюнина

**Медицинский консультант**  
Валерий Кидонь

**Шеф-редактор**  
Валентина Пригожая  
prigozhaya@id-zu.com

**Директор по маркетингу и рекламе**  
Галина Соломяная  
Solomyanaya@id-zu.com

**Медицинский редактор**  
Евгений Нагорный

**Литературный редактор/корректор**  
Леся Трохимец

**Дизайн/верстка**  
Александр Воробьев

**Начальник производственного отдела**  
Ивалин Крайчев

**Отдел подписки и распространения**  
Алла Парубец  
(044) 391-31-40  
parubec@id-zu.com

**Регистрационное свидетельство**  
КВ № 10775 от 22.12.2005

**Подписной индекс**  
95403

**Подписано в печать 24.12.2010**  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим».  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

**Тираж 12 000 экз.**

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются. Защищено авторским правом.

**Адрес редакции:**  
04123, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35-А, этаж 2  
Тел.: (044) 391-31-40

Р.М. Трош, В.О. Федірко, П.М. Оніщенко, В.В. Гудков, О.М. Лісяний, О.О. Дима,  
ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

## Больові синдроми половини обличчя, голови: діагностика та лікування

Одним із найжорстокіших больових синдромів є невралгія трійчастого (НТН) та язикоглоткового нервів (НЯН) [1]. У практиці неврологів, отоларингологів, стоматологів, щелепо-лицевих хірургів такі патологічні стани і больові синдроми, як гемікранії мігренозного типу, невралгія/неврит трійчастого чи язикоглоткового нерва, синдром Хортонна, зустрічаються значно частіше, ніж у нейрохірургів. Без належного досвіду часто важко визначити межу між цими патологічними станами. На сьогодні не існує чітких загальновизначених критеріїв діагностики, відповідно — пацієнти не отримують належного лікування.

При визнанні більшістю дослідників судинної компресії корінців трійчастого чи язикоглоткового нерва етіологічним чинником при їх невралгіях та за наявності програм магнітно-резонансної томографії (МРТ), що дозволяють з високою точністю візуалізувати нейроваскулярну компресію, основою діагностики залишається клінічне обстеження.

Діагностика типової НТН (без урахування етіологічного чинника) на основі лише скарг та анамнезу, клініко-неврологічних проявів, як правило, не становить проблеми, у той час як постановка вірного діагнозу інших больових синдромів внаслідок відносно незначної їх поширеності та недостатньої обізнаності фахівців із такими нозологіями, як синдром Хортонна, язикоглоткова невралгія, скроневий періартеріт тощо, потребує певного досвіду. За нашими спостереженнями, у таких випадках вірний діагноз взагалі встановлюється не завжди, і хворі не отримують належного лікування. Водночас, внаслідок відсутності загальновизначених етіологічних факторів та встановлених патогенетичних механізмів як при типових, так і при атипичних невралгіях у більшості випадків застосовується лише симптоматичне лікування [2, 3].

Для об'єктивної діагностики вказаних нозологій використовують комп'ютерну томографію (КТ) та МРТ, але якщо КТ дозволяє побачити тільки об'ємний процес, то МРТ, крім того, надає можливість верифікувати демієлінізацію (розсіяний склероз), аневризми. Сучасні МРТ-програми тримірної мультипланарної реконструкції

дозволяють виявити розташування судини у проекції корінця відповідного нерва, нерідко — візуалізувати безпосередню компресію і дислокацію корінця нерва судиною, як правило, у зоні входу/виходу корінця з моста [10, 13]. У 86–97% випадків компресуючим агентом корінців черепних нервів (ЧН) є судини [4, 7, 8], зокрема у 80–87% — артерії, а в інших випадках — вени, або має місце комбінована компресія. Невралгія трійчастого нерва у поєднанні з позамозковою пухлиною у задньо-черепній ямці зустрічається досить рідко (3–14%) [2, 3, 12], а розсіяний склероз як причина демієлінізації і, відповідно, порушення функції ЧН має місце у 3% випадків [3]. У наших спостереженнях позамозкові пухлини мосто-мозочкового кута були виявлені у 21 (6,4%) випадку.

У нейрохірургічній літературі зустрічається все більше повідомлень щодо НТН та НЯН з огляду на можливість лікування їх за етіологічним принципом, тобто шляхом операції мікросудинної декомпресії відповідного корінця у парастовбуровій зоні [2, 7, 8, 9]. Більшість авторів на сьогодні визнають патогенетичний механізм розвитку зазначених синдромів, що ґрунтується на наявності у переважній кількості випадків у зоні входу/виходу відповідного корінця ЧН у стовбур або із стовбура мозку компресуючої судини [2, 4, 7, 9] з формуванням у результаті пульсаторної компресії вказаної зони демієлінізації аксонів, близької апозиції оголених аксонів без захисної оболонки гліальної цитоплазми, втрати значної їх кількості. Зазначені зміни у корінці нерва сприяють утворенню поперечної передачі імпульсів, так званої трансепаптичної передачі, водночас із виникненням аномальних розрядів у гіперзбуджених сенсорних нейронах внаслідок пульсаторної компресії, що призводить до розвитку больового синдрому у випадку чутливих нервів.

Проте ця теорія патогенезу не пояснює цілої низки питань, таких як спонтанне виникнення та рецидивування синдрому, періоди спонтанних ремісій, причини рецидивів після хірургічного лікування, у тому числі після операції мікросудинної декомпресії (МСД) корінця відповідного нерва.

### Матеріали та методи дослідження

За період 1996 - 2009 рр. на базі спеціалізованого кабінету проблем болю ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України» обстежили більше 2500 хворих із больовими синдромами в ділянці половини обличчя, голови. Хворих із НТН на стаціонарному лікуванні було 328, з НЯН — 13, разом — 341 особа. Серед них жінок — 220, чоловіків — 118 (співвідношення близько 3/1). Середній вік становив 56,5 року, з діапазоном від 18 до 81 року. Діагностичні методи включали клінічне обстеження із розробленим нами навантажувальним тестом, МРТ головного мозку зі спеціальними програмами МРА, CISS3D, TRUFI. Виконано 367 операцій.

### Результати та їх обговорення

Відбір пацієнтів для хірургічного лікування базувався на клініко-неврологічному обстеженні у сукупності з візуалізуючими методами дослідження. На основі розгляду спостережень хворих із невралгіями трійчастого та язикового нервів ми, як і інші автори [2, 3, 7, 9], відмітили клініко-неврологічні прояви, які можна розподілити на типові та атипові форми. Типові невралгії перебігали з епізодичним раптовим «колючим, стріляючим, смікаючим, пульсуючим, струмоподібним» болем у частині обличчя однієї сторони, відповідно зоні іннервації одної, двох, вкрай рідко — усіх трьох гілок нерва, які виникав спочатку у вигляді поодиноких приступів тривалістю від долей секунди до кількох секунд, а з розвитком захворювання зливались у кластери, тобто серії прострелів, які повторюються з високою частотою, часто шокоподібні, з відчуттям «ніби відбуваються маніпуляції на оголеному нерві, як під час стоматологічних втручань без анестезії». Така форма була відмічена у переважної більшості пацієнтів із НТН — у 261 (79,6%) особи. Частіше біль виникав спонтанно, але міг бути викликаний незначними стимулами, такими як доторкання до певних, так званих куркових зон, гомолатеральної сторони обличчя, охолодженням, найменшою фізичною активністю, такою як розмова, приймання їжі, чищення зубів, або навіть слабким потягом повітря на обличчя. Відповідно, атипова невралгія з проявами тривалого, періодами — від хвилин до годин, давлячого, пекучого, ниючого, «виламуючого», «як мурашки бігають», «як щось шевелиться чи свердлить», за словами пацієнтів, болю, який виникав відповідно до зони іннервації трійчастого чи язикового нерва, мала місце у 67 (20,4%) випадках. Водночас не можна провести чіткого відмежування цих пацієнтів, тому що майже в усіх (за винятком двох) хворих, що були відібрані нами для хірургічного лікування, хоча б інколи мав місце колючий чи прострільний біль, а елементи атипового болю епізодично зустрічалися у багатьох пацієнтів із типовою невралгією. Біль часто досягав найвищого рівня інтенсивності, що оцінюється у 10 балів за 10-бальною шкалою, і фактично інвалідизував пацієнтів. Пароксизми болю тривали секунди, хоча часто об'єднувалися у кластери, які могли тривати до 30, рідко — до 60 секунд. Кожний пароксизм, звичайно, обособлений, але повторні кластери болю надавали пацієнту відчуття тривалого болю. Клініка характеризувалася періодами

загострення та ремісій, але з прогресуванням страждання ремісії ставали коротшими, а загострення — більш тривалими і тяжкими.

При ретельному зборі анамнезу у переважної більшості наших хворих маніфестація чи періоди загострення, рецидивування болю мали місце після переохолодження, стоматологічних втручань, перенесеного простудного чи гострого респіраторного вірусного захворювання, стресових ситуацій та перенавантажень. Наші пацієнти пов'язували початок приступів з переохолодженням чи протягом у 241 (73,5%) випадку, психоемоційне перенавантаження чи стресова ситуація передували приступам у 205 (62,5%) випадках. Тривалість захворювання від маніфестації до госпіталізації на операцію МСД була від 8 місяців до 37 років, у середньому — 9,6 року.

За нашими даними та за даними літератури [3, 8], у результаті тривалого захворювання, особливо у періоди рецидивів, у багатьох хворих мали місце порушення як нормального харчування, гігієни, соціальної активності, так і взагалі життєдіяльності. З 328 пацієнтів із НТН 27 (8,2%) були на інвалідності, причому 21 (6,4%) — з приводу больового синдрому. У важких ситуаціях як мінімум 20 (6,1%) із наших хворих висловлювали суїцидальні наміри, 3 (0,9%) — навіть робили такі спроби. Нам відомі 4 випадки реалізованих суїцидальних спроб в Україні.

Локалізація болю при НТН у ділянці тільки I гілки трійчастого нерва була відмічена у 6 випадках, II гілки — у 62, III гілки — у 40, в ділянці I–II гілок — у 53, II–III гілок — у 154, всіх трьох — у 13 випадках, що співпадає з літературними даними [3, 8]. При цьому враження всіх трьох гілок було у хворих як із типовою, так і з атиповою симптоматикою, і тільки в 1 випадку із 22 — при пухлині у зоні верхівки піраміди скроневої кістки. Двобічна невралгія мала місце у 10 (2,6%) спостереженнях, хоча операції з двох боків було виконано тільки в 3 із них (0,9%), що не перевищує літературні дані щодо двосторонності НТН у межах 1% [3, 8]. При цьому біль у жодного хворого не переходив на протилежну сторону, і якщо відбувався приступ — то поперемінно з одного чи іншого боку. Проте у більшості з наших спостережень (у 9 із 10 пацієнтів) прояви болю на другій стороні були відстрочені на декілька років по відношенню до сторони первинної маніфестації болю.

При типовій формі невралгій на початку захворювання виникали поодинокі прострели чи короточасні періоди колючого, смікаючого болю з тривалими періодами ремісії. При атиповій невралгії з переважно «пекучим, тягнучим, давлячим, смікаючим» тривалим болем, відчуттям наповненості чи, інколи, — затерпання у ділянках іннервації трійчастого нерва маніфестація з прострелами або поколюваннями не була характерною. Як при типовій, так і при атиповій формі після перших проявів больового синдрому більшість пацієнтів відмічали раптове зникнення болю чи періоди його регресу, але з часом ремісії ставали коротшими, а періоди загострення, що найчастіше спостерігаються у холодну пору року, — все тривалішими. У більшості випадків захворювання переходило у постійну фазу без ремісій. Періоди загострення характеризувалися приступами болю, що

були викликані найменшими подразниками, такими як розмова, чищення зубів, приймання їжі, ковтання, вітер, легкий протяг, охолодження, найменші рухи, торкання до певних, так званих тригерних зон, якими найчастіше бувають носо-губна складка або крило носа, частина губи чи ділянка шкіри щоки, рідше — підборіддя, край вугла нижньої щелепи і зовсім рідко — ділянка брови, надбрів'я чи безпосередньо волосся лобної ділянки. Як видно, за частотою це відповідало клінічним проявам локалізації болю. Біль виникав на фоні психо-емоційного збудження або спонтанно, без будь-якого подразника, під час незначного фізичного навантаження, зміни положення голови чи певної пози. Так, більшість пацієнтів відмічали, що при певних положеннях голови чи при певних рухах приступи або провокувалися, або затихали. Часто напруження, нахил голови вперед викликали приступ. Саме ці факти при зборі анамнезу та ретельному спостереженні за хворими з НТН у сукупності зі встановленням нами механізму провокації приступу залежно від типу судини та взаєморозташування її по відношенню до корінця ЧН, послужили основою для розробки нами функціонального навантажувального тесту, який допомагає підтвердити саме судинну компресію як етіологічний чинник. Тест, проведений нами більше ніж у 160 пацієнтів, виявився позитивним у  $90 \pm 2,5\%$  випадків. Інтраопераційно у цих самих пацієнтів судинну компресію було виявлено у 99% випадків. При проведенні тесту у хворих із невритичним болем у ділянці обличчя чи голови провокація болю виникала не більше ніж у 15% випадків ( $p < 0,05$ ), але фактично ніколи не мала прострільного колючого характеру. У цих пацієнтів не було верифіковано діагноз НТН і, відповідно, ці випадки до розгляду не бралися.

Тригемінальна невралгія, викликана судинною компресією, не супроводжується ніяким неврологічним дефіцитом, але гіпестезія, парестезія, анестезія в ділянках двох, значно рідше — трьох гілок мали місце у багатьох наших хворих. Вважаємо, що це є результатом попередніх неодноразових блокад периферійних гілок нерва.

Типовими скаргами при НЯН був колючий, «струмоподібний», «прострільний» біль у половині глотки, кореня язика та у «глибині вуха», що мав приступоподібний періодичний характер і найчастіше був спровокований прийманням їжі, розмовою, ковтанням чи виникав спонтанно. Тривалість прострелів коливалася від долей секунди до кількох секунд, інколи виникали тривалі серії приступів тривалістю до 1–1,5 хвилини. Під час приступів хворі, як правило, завмирили, інколи з відкритим ротом з острахом ковтнути слину, нерідко з певним нахилом голови, при якому, як відмічали самі пацієнти, приступ затихав швидше. Така симптоматика мала місце в 11 пацієнтів. Атипова язикоглоткова невралгія характеризувалася тягучим, давлячим, пекучим тривалим болем, інколи — колючим та приступоподібним, у зоні відповідної іннервації, і спостерігалася у 2 пацієнтів. Маніфестація болю з раптового уколу в ділянку кореня язика чи «гланди», за висловом самих пацієнтів, мала місце тільки у 3 випадках, тоді як у більшості випадків початок захворювання не був так чітко окреслений, і хворі скаржилися на відчуття тиску, «клубка у горлі», тупого болю в половині глотки чи кореня язика, відчуття

«шевеління чогось» у цій ділянці. Характерною ознакою саме невралгічного болю при НЯН, як і при НТН, була обов'язкова наявність хоча б поодинокого колючого прострільного болю, і такий біль мав місце в усіх хворих. Чинниками, що провокували біль, могли бути незначне фізичне навантаження, психоемоційні коливання та стресові ситуації, переохолодження, простудні захворювання. Ці самі чинники у 12 (92,3%) із 13 хворих передували маніфестації синдрому. Тривалість проявів захворювання коливалася від 0,5 до 21 року, в середньому — 8 років. Так само як і при НТН, характерним було те, що періоди ремісії з подальшим рецидивуванням болю наставали після маніфестації синдрому. З часом періоди ремісії скорочувалися, а періоди загострення подовжувалися, хворі відмічали посилення болю, незважаючи на збільшення дози знеболюючих препаратів. Такий перебіг захворювання спостерігався в 11 хворих. У 2 випадках біль не мав ремітуючого характеру, але з часом прогресивно зростав. У 317 (92,7%) із 342 обстежених нами хворих за допомогою МРТ, МРТ/МРА чи МРТ/CISS3D, TRUFI було верифіковано судинну компресію корінців нервів, на що вказували їх деформація, відхилення від стандартного положення (порівняно з протилежною «здоровою» стороною), чи деформація водночас із наявною поблизу судиною, чи візуалізована судина у проекції деформованого корінця.

Усі хворі з невралгіями трійчастого чи язикоглоткового нервів, яких ми спостерігали, на догоспітальному етапі отримували медикаментозну терапію з регресом ефекту чи вираженими побічними явищами. У 303 (92,4%) з 328 наших пацієнтів із НТН на догоспітальному етапі виконувалися блокади периферичних гілок нерва, фізіотерапевтичні методи лікування. В 21 хворого з НТН попередньо була виконана криодеструкція тригемінального вузла з ефектом знечуження чи часткового регресу болю на термін від 1 місяця до 5 років (у середньому — 14 місяців), у 4 випадках — без ефекту. Нервекзез периферичних гілок трійчастого нерва у 11 пацієнтів дав ефект знечуження у 7 хворих терміном на декілька місяців з подальшим поновленням болю. Розсвердлювання кісткових каналів гілок трійчастого нерва, як правило II гілки, у 7 пацієнтів дало ефект, подібний до спиртових блокад, з поновленням болю в усіх випадках через 7–12 місяців. Подібний результат спостерігався у 5 хворих після термокоагуляції тригемінального вузла. Опромінення тригемінального вузла у 12 пацієнтів ефекту не дало. Операції мікросудинної декомпресії корінця трійчастого нерва, виконані в інших закладах у 3 хворих, дали ефект від 2 місяців до 3 років.

За останніми даними після застосування гама-ножа для лікування НТН вищевказані деструктивні методики втрачають свою актуальність [5, 6, 11]. Усі деструктивні хірургічні засоби лікування мали негативні сторони і призводили до порушення чутливості у зоні іннервації, нерідко — до трофічних порушень, в цілому ряді випадків — до зміни характеру болю з приступоподібного стріляючого на постійний пекучий. Таким чином, фактично всі наші пацієнти з НТН отримували те чи інше лікування попередньо, але больовий синдром не регресував або рецидивував у всіх. Всі пацієнти з НЯН отримували карбамазепіни. Позитивний ефект спостерігався

на початку в 11 (78,6%) з 13 хворих. Деструктивні методи лікування не застосовувалися.

Усім хворим виконано операцію ревізії структур мосто-мозочкового кута, МСД за стандартною методикою [7, 8] з модифікаціями, розробленими нами для усунення контакту судини з корінцем нерва (патент України №20031211594), та у випадках множинної комбінованої компресії (патент України №20031211593). У 339 випадках виконано операцію МСД, більше ніж 70% з невротизмом ушкодженого корінця. У 2 (0,6%) хворих, в яких не було виявлено компресії корінця, виконано тільки операцію селективної проксимальної ризотомії (СПР); у 21 — операцію з видалення позамозкових пухлин ділянки мосто-мозочкового кута, у 19 із них — доповнену мікросудинною декомпресією відповідного корінця черепного нерва; у 7 хворих виконано комбіновану (одномоментну) операцію МСД з декомпресією краніоцервікального сполучення при аномалії Арнольд–Кіарі, у 4 — після виконання МСД додатково виконано операцію декомпресії краніоцервікального сполучення, у 1 — тільки операцію декомпресії краніоцервікального сполучення при аномалії Арнольд–Кіарі і НТН; у 3 — операції МСД ТН з двох сторін; в 9 випадках — операції ревізії-редеконпресії у ранній післяопераційний період через відсутність регресу чи частковий регрес симптоматики нейроваскулярно-компресивного синдрому; у 10 випадках — операції ревізії, невротизму, редеконпресії, часткової селективної проксимальної ризотомії з приводу рецидивів синдромів; і як доповнення у 22 (6,4%) пацієнтів біло виконано СПР з огляду на неможливість повноцінної декомпресії чи в результаті виділення корінця зі щільного спайкового конгломерату.

Результатом лікування був повний регрес болю середньо у післяопераційний період у 325 (95,3%) пацієнтів. Помірний чи епізодичний больовий синдром без прийому знеболюючих препаратів чи їх прийому в значно менших дозах, ніж до операції, мав місце у 7 (2,1%) хворих. Відсутність ефекту чи частковий регрес у 9 (2,6%) пацієнтів зумовив проведення операції ревізії-редеконпресії, селективної проксимальної ризотомії з подальшим регресом болю ще у 7. Таким чином, у ранній післяопераційний період загальний ефект повного регресу болю становив 97,4%. У віддалений термін (від 1 до 9 років) спостереження у 38 (11,1%) хворих мало місце рецидивування больового синдрому, з яких 10 (з огляду на виражений біль) було прооперовано повторно з виконанням ревізії, невротизму, редеконпресії, за потреби — селективної проксимальної ризотомії, з регресом болю в усіх випадках. Інші 28 пацієнтів у періоди загострення больового синдрому приймають знеболюючі препарати, але майже всі — в менших дозах, ніж до операції.

### Висновки

При больовому синдромі в ділянці половини обличчя, голови найбільш обґрунтованою можна вважати тактику, яка б включала повне обстеження хворого, що вперше звернувся, з обов'язковим залученням візуалізуючих методів - МРТ у спеціальних режимах з подальшим індивідуальним підходом у виборі методів лікування.

Можна зробити висновок, що для класичних нейроваскулярних синдромів у переважній більшості випадків при ретельному вивченні скарг та зборі анамнезу, клініко-неврологічному обстеженні та проведенні функціональних проб виявляється пряма залежність між фізичними навантаженнями, певним положенням голови чи зміною положення тіла, підйомом артеріального тиску або пробою Вальсальви і виникненням больового синдрому. У випадках компресії нерва пухлиною лікування, безумовно, спрямоване на її видалення.

За наявності судинно-компресійного фактора первинно хворому має бути запропонована медикаментозна терапія. У хворих із відсутністю ефекту від медикаментозної терапії або при його регресі, незважаючи на підвищення доз препаратів, чи значних побічних явищах від прийому медикаментів, на нашу думку, лікування має полягати у проведенні патогенетично найбільш обґрунтованої операції мікросудинної декомпресії відповідного корінця нерва. У випадку значної супутньої патології чи надмірного ризику відкритого втручання у людей старечого віку пропонують один із найменш інвазивних методів — гліцеролову, радіочастотну ризотомію, кріодеструкцію чи балон-компресію тригемінального ганглія або радіохірургічне лікування.

### Література

1. Болевые синдромы в неврологической практике / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, А.Б. Данилов и др. / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс, 1999. — 365 с.
2. Григорян Ю.А. Этиологические факторы синдрома тригеминальной невралгии / Ю.А. Григорян, К.И. Оглезнев, Н.А. Рощина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1994. — №6. — С. 18–22.
3. Apfelbaum R.I. Long-Term Results of Surgical Treatment for Trigeminal Neuralgia // Neurosurgery. — 1996. — Vol. 39, №3. — P. 649–670.
4. Gardner W.J. Cross-talk — the paradoxical transmission of a nerve impulse // Arch. Neurol. — 1966. — Vol. 14. — P. 149–156.
5. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: outcomes and prognostic factors / J. Sheehan, H.C. Pan, M. Stroila, L. Steiner // J. Neurosurg. — 2005. — Vol. 102, №3. — P. 434–441.
6. Gamma knife radiosurgery for recurrent trigeminal neuralgia / A.G. Shetter, C.L. Rogers, F. Ponce [et al.] // J. Neurosurg. — 2002. — Vol. 97 (Suppl. 5). — P. 536–538.
7. Jannetta P.J. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia // J. Neurosurg. — 1967. — Vol. 26. — P. 159–162.
8. Jannetta P.J. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease // Ann.Surg. — 1980. — Vol. 192. — P. 518–525.
9. Moller A.R. The cranial nerve vascular compression syndrome: a review of pathophysiology // Acta Neurochir (Wien). — 1991. — Vol. 113. — P. 24–30.
10. Preoperative visualization of neurovascular anatomy in trigeminal neuralgia / J. Miller, F. Acar, B. Hamilton, K. Burchiel // J. Neurosurg. — 2008. — Vol. 108. — P. 477–482.
11. Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia / B.E. Pollock, L.K. Phuong, D.A. Gorman [et al.] // J. Neurosurg. — 2002. — Vol. 97. — P. 347–353.
12. Studies concerning the pathogenesis of trigeminal neuralgia caused by cerebellopontine angle tumors / K. Hasegawa, A. Kondo, Y. Kinuta [et al.] // No Shinkei Geka — Neurological Surgery. — 1995. — Vol. 23, №4. — P. 315–320.
13. The contribution of «time-of-flight» MRI-angiography in the study of neurovascular interactions (hemifacial spasm and trigeminal neuralgia). Original Title Apport de l'angio-IRM «temps de vol» dans l'exploration des conflits neurovasculaires (hemispasme facial et nevralgie du trijumeau) / P. Holley, A. Bonafe, E. Brunet [et al.] // Journal of Neuroradiology. Journal de Neuroradiologie. — 1996. — Vol. 23, №3. — P. 149–156.



С.М. Бишовець, Національна медична академія  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

## Зниження інтенсивності післяопераційного болю шляхом превентивної аналгезії нестероїдними протизапальними препаратами: новий підхід до старої проблеми

*Розумний – наслідок передбачає,  
Почавши щось, кінець охопить зором...*

*Джалаледдін Румі (1207–1273)*

**Б**оротьба з післяопераційним болем до сьогодні є значною проблемою медицини [7]. Сучасна фармакологія дозволяє опанувати больову реакцію, але 100% ефективності й відсутності небажаних реакцій досягнути поки що не вдається. Неадекватна аналгезія у ранній післяопераційний період відмічається у 30–50% хворих [3]. В США 33–75% пацієнтів мають скарги на біль середнього й сильного ступеня, незважаючи на знеболювання [6, 18, 19]. Хірургічна травма ініціює нейрогуморальні процеси — джерело висхідного больового потоку. Периферичний механізм післяопераційного болю зумовлено медіаторами-алогенами, що звільняються в травмованих тканинах: простагландинами (ПГ), лейкотрієнами, кінінами, збуджуючими амінокислотами. Вони започатковують больовий імпульс з подальшим його поширенням через відповідні відділи спинного та головного мозку. Як наслідок виникають стресові реакції серцево-судинної, ендокринної, дихальної та інших систем [14]. Традиційні методи післяопераційного знеболювання опіоїдами, навіть у високих дозах, не блокують стресорну реакцію й пов'язані з нею порушення гомеостазу, відповідно зі збільшенням дози — наростають й відомі побічні ефекти [22].

На сьогоднішній день для лікування післяопераційного болю найчастіше використовують близько 20 нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) із загальними терапевтичними й побічними ефектами — похідних саліцилової, індолової, гетероарилоцтової, пропіонової та еноліокової кислот [10]. На жаль, «хімічна» класифікація малокорисна для прогнозування клінічної ефективності та токсичності (особливо гастроінтестинальної). «Неаспіринові» НПЗП ефективніші та безпечніші, ніж ацетилсаліцилова кислота в еквівалентній дозі, але вони також мають побічні ефекти, тому особливо увага приділяється пошуку безпечних шляхів лікування. Всі НПЗП, будучи слабкими органічними кислотами, добре абсорбуються у шлунково-кишковому тракті

(ШКТ), суттєво зв'язуються з протеїнами плазми та мають приблизно однаковий об'єм розподілення. Гіпоальбумінемія або призначення декількох НПЗП в еквіпотенційних дозах призводять до збільшення сироваткової концентрації «вільного» препарату і зумовлюють зростання токсичності. Умовно НПЗП поділяють на короткоживучі (менше 6 годин) та триваложивучі (понад 6 годин). Чіткого зв'язку між періодом напівжиття й ефективністю не спостерігається, тому що короткоживучі НПЗП тривало та у високій концентрації зберігаються в зоні запалення. Дворазове введення НПЗП часто дорівнює за ефективністю багатократним призначенням.

Основний механізм, що визначає як ефективність, так і токсичність НПЗП, — пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ), що регулює біотрансформацію арахідонової кислоти в ПГ, простагландин і тромбоксан [1]. Прямого зв'язку між ступенем інгібіції ПГ та протизапальною й анальгетичною активністю НПЗП не існує. НПЗП впливають на ізоформи ЦОГ. ЦОГ-1 — «конституційний» фермент, присутній у більшості тканин, що регулює фізіологічні ефекти ПГ. ЦОГ-2 з'являється та її концентрація збільшується на фоні розвитку запалення<sup>1</sup>. Пригнічення ЦОГ-2 — один із важливих протизапальних і анальгетичних ефектів НПЗП, а блокада ЦОГ-1 призводить до розвитку ускладнень. Натепер доведено існування ЦОГ-3 — деривату ЦОГ-1. На цей факт потрібно звернути увагу, тому що неселективні блокатори ЦОГ, інгібуючи ЦОГ-1, відповідно пригнічують і ЦОГ-3. Ця ізоформа існує в клітинах кори головного мозку і при її інгібуванні зменшується рівень ПГ  $E_2$ , що є підвалиною центрального механізму жарознижуючої й анальгетичної дії [1, 5, 10, 24]. Анальгетичний ефект НПЗП проявляється при менших концентраціях, ніж ті, що необхідні для реалізації протизапальної дії. Головний знеболюючий механізм НПЗП — інгібіція синтезу ПГ, що викликають

<sup>1</sup> ЦОГ-2 відіграє роль «структурного» ферменту в мозку, нирках, кістках та, ймовірно, репродуктивній системі жінок. Її експресія, на відміну від ЦОГ-1, пригнічується при застосуванні глюкокортикоїдів.

гіпералгезію шляхом підвищення чутливості ноцицепторів до хімічних і механічних стимулів [20]. Крім обмеження надходження ноцицептивної імпульсації із зони травми до центральної нервової системи, гальмується синтез медіаторів запалення і активується антиноцицептивна система [1].

Анальгетична й протизапальна активність НПЗП додатково реалізується за рахунок пригнічення функції нейтрофілів і взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, інгібіції активації фактора транскрипції NF- $\kappa$ B (регулює синтез прозапальних медіаторів), центральних антиноцицептивних й опіїдоподібних ефектів [15]. НПЗП попереджують звільнення протеолітичних ферментів, гальмують синтез урокінази, IL-1 $\beta$ , IL-6, матричної металопротеїнази, колагенази та каспази-3, тим самим регулюючи апоптоз клітин в зоні запалення [16, 17, 21] і гальмуючи проліферацію пухлинних клітин. У рацемічних неселективних НПЗП різниця в ефектах (протизапальний, анальгетичний, токсичний) залежить від співвідношення ліво- й правообертаючих енантіомерів. Останніми роками переглянуто думку, що ЦОГ-1 — «позитивний», а ЦОГ-2 — «негативний» ферменти. У розвитку болю й запалення бере безпосередню участь і ЦОГ-1 [15]. Неселективні НПЗП можуть перевершувати блокатори ЦОГ-2 за ефективністю та бути порівняними за безпечністю [1], наприклад S-енантіомер кетопрофену — дексалгін [2].

Гастропатія — найбільш поширене ускладнення терапії НПЗП. Майже у 100% випадків лікування НПЗП призводить до гострого гастриту через тиждень від початку терапії, а частота виразкового ураження слизової оболонки ШКТ коливається від 15 до 30%. Негативно впливають НПЗП на функцію нирок і серцево-судинну систему, особливо при відповідних хронічних захворюваннях.

Схеми післяопераційного знеболювання в Україні заляшаються емпіричними. Їх вибір залежить від традицій лікувальної установи без урахування виду хірургічного втручання, механізму виникнення болю та стану пацієнта [8]. Значний інтерес має концепція превентивної аналгезії [9] для попередження центрального сенситизуючого ефекту хірургічної травми за рахунок обмеження ноцицепції через аферентні й больопровідні шляхи. Один із способів реалізації — використання НПЗП, що впливають на периферичний компонент болю [11].

Мета роботи — оцінити ефективність НПЗП як засобу превентивної аналгезії при абдомінальних лапароскопічних операціях. В якості НПЗП використовували дексалгін (декскетопрофен), Berlin-Chemie (Menarini). Вибір цього НПЗП зумовлений його численними позитивними ефектами. Препарат має знеболюючу, протизапальну та жарознижуючу дії внаслідок гальмуючого впливу на обидві форми ЦОГ. Він блокує утворення периферичних медіаторів болю — ПГ та брадикініну при ушкодженні тканин. ПГ сенсibiliзує периферичні рецептори і таким чином готує їх до дії брадикініну, що збуджує рецептори з подальшою передачею ноцицептивних імпульсів до аферентних волокон. Тому дуже важливим є фармакологічне гальмування синтезу вказаних периферичних медіаторів болю для запобігання активації відповідних рецепторів, тобто створення блокади ноцицепції безпосередньо у локусі травми [2, 12, 13].

Крім цього, дексалгін завдяки високій ліпофільності легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. На рівні задніх стовпів спинного мозку препарат викликає деполаризацію нейронів та блокує NMDA-рецептори за рахунок гальмування утворення кинуренової кислоти. Дексалгін пригнічує синтез ПГ у структурах спинного мозку. Попередник дексалгіну кетопрофен — один із найпотужніших анальгетиків — є рацемічною сумішшю двох стереоізомерів, але тільки S-(декс)кетопрофен має знеболюючий ефект, L(-)енантіомер — лише збільшує токсичність і метаболічне навантаження. Дексалгін взаємодіє з ЦОГ у 5 разів активніше, ніж рацемічний кетопрофен, та у 100 разів потужніше за L(-)енантіомер.

Дексалгіну властивий швидкий початок анальгетичної дії після внутрішньовенного (в/в) або внутрішньом'язового (в/м) введення з досягненням піку ефекту протягом 15–45 хвилин. Тривалість знеболюючої дії стандартної дози (50 мг) — 8 годин. Максимальна добова доза — 150 мг. За співвідношенням ефективність/гастроентеротоксичність дексалгін набагато кращий, ніж кеторолак або кетопрофен. Спільне застосування дексалгіну та профілактичних доз низькомолекулярного гепарину не впливає на параметри коагуляції. Таким чином, дексалгін розроблено у вигляді ін'єкційної та таблетованої форм спеціально для знеболювання в хірургічній та терапевтичній практиці. Препарат володіє високою анальгетичною активністю, не має суттєвих побічних ефектів, у зв'язку з чим його можна вважати засобом вибору у разі необхідності терапії різних варіантів больового синдрому.

У Київській обласній клінічній лікарні обстежено 60 пацієнток I–II ASA (жінки; середній вік — 54,1 $\pm$ 4,2 року; середня маса тіла — 74,1 $\pm$ 3,7 кг; індекс маси тіла — 25,8 кг/м<sup>2</sup>), яким було виконано лапароскопічні холецистектомії. Тривалість оперативного втручання — 35–55 хв. Хворих рандомізовано на дві групи, кожна з яких, в свою чергу, поділено на дві підгрупи. У групі ТА проводили тотальну анестезію, в групі СА — спінальну анестезію. Групу ТА розподілено на дві підгрупи: ТА<sup>I</sup> — основна, превентивно застосовували дексалгін; і ТА<sup>II</sup> — контрольна, використовували плацебо. Група СА також мала дві підгрупи: СА<sup>I</sup> — основна, превентивно застосовували дексалгін; СА<sup>II</sup> — контрольна, використовували плацебо. Кожна підгрупа складалася з 15 пацієнток, які були тотожні за віком та індексом маси тіла. В основних підгрупах хворі отримували 50 мг дексалгіну в/в за 45 хв до операції та в післяопераційний період по 50 мг кожні 8 годин. У контрольних групах пацієнти отримували плацебо (0,9% розчин NaCl) в такому самому об'ємі, що і дексалгін, з тотожним алгоритмом, а в післяопераційний період — по 50 мг дексалгіну кожні 8 годин. Термін знеболювання вказаним вище НПЗП тривав до 2–3 діб після операції.

Протокол профілактичної медикації в усіх групах був однаковий: в/м цефтріаксон по 1 г за 45 хв до операції; в/м нефопам по 20 мг за 45 хв до операції; в/в осетрон по 8 мг за 15 хв до операції; інтраопераційна інфузія проводилася 0,9% розчином NaCl в об'ємі 1,6–2 л.

У групі ТА індукцію здійснювали шляхом послідовного введення 0,06 мг/кг аркурону, 4 мкг/кг фентанілу у поєднанні з 0,3 мг/кг кетаміну, 5 мг/кг тіопенталнатрію. Штучну вентиляцію легенів проводили в режимі

Таблиця 1. Динаміка параметрів гемодинаміки та глікемії у пацієток групи ТА (M±m)

Підгрупа	Показник	Етапи дослідження					
		1	2	3	4	5	6
ТА <sup>Д</sup> , основна (n=15)	ЧСС за 1 хв	85,4±3,8	89,2±2,4	79,5±2,9	84,7±2,2	86,5±2,8	78,4±2,3
	САТ, мм рт. ст.	102,4±2,6	94,9±1,4	96,8±1,8	101,6±2,1	101,3±2,2	94,8±2,7
	Глікемія, ммоль/л	5,8±0,4	5,3±0,2	5,2±0,2	6,2±0,4	6,2, ±0,4	5,6±0,2
ТА <sup>П</sup> , контрольна (n=15)	ЧСС за 1 хв	82,6±3,6	92,5±2,2	84,2±1,8	82,4±2,4	84,6±2,7	83±2,8
	САТ, мм рт. ст.	96,6±2,9	104,3±2,3	100,0±1,8	103,3±2,4	102,2±2,8	98,6±2,7
	Глікемія, ммоль/л	5,5±0,1	5,7±0,2	5,2±0,2	6,4±0,4	6,8±0,4	5,5±0,2

помірної гіпервентиляції газовою сумішшю закису азоту та кисню у співвідношенні N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub>=3:1. Підтримували тотальну анестезію шляхом інфузії 4,5 мкг/кг на годину фентанілу у поєднанні з 0,2 мг/кг на годину кетаміну.

У групі СА для інтраопераційного знеболення застосовували спінальну анестезію гіпербаричним бупівакаїном в дозі 15 мг у поєднанні з 0,12 мг бупренорфіну. Пункцію спинномозкового каналу здійснювали голкою G22 або G25 на рівні L1-L5 в положенні «на боці». Пацієнтів групи СА оперували зі збереженою притомністю. Високий блок викликав відповідну гіпотензію, тому для стабілізації гемодинаміки використовували адреналін, що вводився дозатором в режимі «за потреби» в орієнтовній дозі 0,08–0,18 мг на годину.

Клінічний стан хворих оцінювали за результатами неінвазивного моніторингу (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, кардіограма, пульсоксиметрія) за допомогою мультифункціонального пристрою «Viridia T3» (Hewlett Packard, Німеччина). Моніторували рівень глюкози в крові. Реєстрація результатів дослідження відбувалася в декілька етапів: 1-й — до операції, 2-й — після розрізу шкіри, 3-й — на основному етапі операції, 4-й — через годину після холецистектомії; 5-й — через 4 години після втручання, 6-й — через добу після операції.

Вираженість післяопераційного болю оцінювали за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) болю через 1; 4; 10; 24 та 48 годин після операції. Дистанції на ВАШ між відмітками від 0 до 10 см округлювали: 0 — немає болю; 1 — відсутність болю у спокої, слабкий біль при кашлі та рухах, не обмежувачий активності хворого; 2–3 — слабкий біль у спокої, помірний біль при кашлі та рухах, обмежувачий активність пацієнта; 4–5 — помірний біль у спокої, сильний біль при кашлі та рухах, обмежувачий активність хворого та можливість ефективного відкашлювання; 6–7 — сильний біль у спокої, при кашлі та рухах, суттєво обмежувачий активність пацієнта та можливість ефективного відкашлювання; 8–9 — сильний нестерпний біль у спокої, при кашлі та рухах, значно обмежувачий активність хворого, що виключає можливість ефективного відкашлювання; 10 — нестерпний, нездоланий біль [4, 23]. Відмічали частоту післяопераційної нудоти й блювоти, термін першого самостійного підйому з ліжка та початок ентерального харчування.

Параметри гемодинаміки та рівня глюкози в крові у пацієток групи ТА наведено в таблиці 1. В обох підгрупах

групи ТА, де хворим проводили загальне знеболювання, спостерігали підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) на етапі розрізу шкіри порівняно з вихідним значенням. Надалі коливання ЧСС змінювалися недовірно незначно. Середній артеріальний тиск (САТ) знижувався достовірно на 2-му та 6-му етапах у підгрупі ТА<sup>Д</sup>, на інших етапах зниження було недостовірним. Зазначені вище гемодинамічні зміни є характерними для анестезії тіопентал-натрієм і зумовлені притаманними йому властивостями знижувати скоротливу здатність міокарда, викликати периферичну вазодилатацію та зменшувати переднавантаження лівого шлуночка серця. Прискорення ЧСС може бути зумовлено барорефлекторним механізмом у відповідь на зниження САТ.

На відміну від підгрупи ТА<sup>Д</sup>, в підгрупі, де замість дексалгіну використовували плацебо, спостерігалася недостовірне підвищення САТ. Динаміка вмісту глюкози в крові коливалася недостовірно. Рівень глюкози незначно знижувався під час основного етапу операції і мав тенденцію до підвищення в найближчий післяопераційний період — на 4-му й 5-му етапах. Більш позитивними показниками були в підгрупі, де застосовувався дексалгін. Ці факти можна трактувати як наслідки недостатньої блокади аферентної ноцицептивної імпульсації в контрольній підгрупі, де замість НПЗП використовували плацебо.

Динаміка ступеня післяопераційного болювого синдрому у пацієток групи ТА за ВАШ болю відображено у таблиці 2. Відповідно до наведених даних у підгрупах, де було застосовано тотальну анестезію, післяопераційний біль наростав, пік його припадав на 4–10-ту години після оперативного втручання з подальшим згасанням. Коливання ступеня ВАШ були недостовірні. Опіоїди для купування болю не застосовували. Це пояснюється малотравматичністю лапароскопічної холецистектомії. Більш позитивний післяопераційний болювий профіль спостерігався в підгрупі ТА<sup>Д</sup>, де було проведено превентивну аналгезію дексалгіном.

Термін першого самостійного підйому з ліжка був приблизно однаковий в обох підгрупах групи ТА. В середньому, хворі починали активно рухатися через 24 години після переведення з операційної. В основній групі ТА<sup>Д</sup> післяопераційну нудоту й блювоту відмічено у 6 пацієток, в контрольній групі ТА<sup>П</sup> — у 10 хворих. Ймовірно, це пов'язано із застосуванням закису азоту й рефлюксом жовчі до шлунка. Ентеральне харчування починалося з 2-ї доби.

Таблиця 2. Динаміка ступеня післяопераційного болю у пацієток групи ТА за ВАШ (M±m)

Підгрупа	ВАШ, бали				
	Через 1 годину	Через 4 години	Через 10 годин	Через 24 години	Через 48 годин
ТА <sup>Д</sup> , основна (n=15)	2,1±0,08	2,0±0,05	1,9±0,08	1,8±0,05	1,6±0,08
ТА <sup>П</sup> , контрольна (n=15)	2,2±0,05	2,4±0,08	2,4±0,08	1,9±0,09	1,5±0,08

Таблиця 3. Динаміка параметрів гемодинаміки та глікемії у пацієнток групи СА (M±m)

Підгрупа	Показник	Етапи дослідження					
		1	2	3	4	5	6
СА <sup>Д</sup> , основна (n=15)	ЧСС за 1 хв	85,3±3,8	77,3±3,1	69,9±1,9	68,9±2,1	72,6±2,7	74,4±2,4
	САТ, мм рт. ст.	98,4±4,3	79,4±2,1	76,9±1,9	77,1±1,9	86,3±2,1	87,8±2,3
	Глікемія, ммоль/л	5,5±0,4	5,3±0,2	5,2±0,2	6,1±0,4	6,2, ±0,4	5,4±0,2
СА <sup>П</sup> , контрольна (n=15)	ЧСС за 1 хв	82,6±3,6	74,5±3,2	76,2±2,8	69,4±2,8	84,6±3,7	83±2,8
	САТ, мм рт. ст.	96,6±2,9	77,3±3,5	75,0±2,8	79,3±2,6	92,2±2,8	98,6±3,1
	Глікемія, ммоль/л	5,2±0,1	5,7±0,2	5,3±0,2	6,0±0,4	6,8±0,4	5,6±0,2

Таблиця 4. Динаміка ступеня післяопераційного болю у пацієнток групи СА за ВАШ (M±m)

Підгрупа	ВАШ, бали				
	Через 1 годину	Через 4 години	Через 10 годин	Через 24 години	Через 48 годин
СА <sup>Д</sup> , основна (n=15)	0	0,09±0,05	0,74±0,07	1,28±0,06	0,70±0,06
СА <sup>П</sup> , контрольна (n=15)	0	0,14±0,05	0,94±0,08	1,67±0,09	0,82±0,08

Параметри гемодинаміки та рівня глюкози в крові у пацієнток групи СА наведено у таблиці 3. В обох підгрупах групи СА, де хворим проводили спінальну анестезію, очікували відповідні високому блоку (рівень Th1-Th4) гіпотензію та брадикардію. Гіпотензія була зумовлена блокадою симпатичної нервової системи гіпербаричним місцевим анестетиком, а брадикардія — блоком, що створено бупівакаїном, акселератора серця або нерва І.П. Павлова (рівень Th1-Th5). Для попередження цих наслідків високої спінальної анестезії профілактично, після інтратекальної інтервенції, розпочинали інфузію адреналіну дозатором в орієнтовній дозі 0,08–0,18 мг на годину в режимі «за потреби» — змінюючи швидкість введення симпатоміметика залежно від АТ й ЧСС. Інтраопераційна ЧСС у підгрупах СА<sup>Д</sup> та СА<sup>П</sup> недостовірно коливалася в межах норморитмії, а в найближчий післяопераційний період (5-й і 6-й етапи дослідження) ЧСС була меншою в підгрупі дексалгіну. САТ достовірно знижувався на всіх етапах операції в обох групах, коливання його було в межах фізіологічної норми, а в післяопераційний період САТ був недостовірно вищим у групі плацебо.

Динаміка рівня глюкози в крові коливалася недостовірно. Рівень глюкози незначно знижувався на основному етапі операції і мав тенденцію до підвищення в найближчий післяопераційний період — на 4-му й 5-му етапах. Більш позитивні показники спостерігалися в підгрупі дексалгіну. Ці факти можна трактувати як наслідки кращої блокади аферентної ноцицептивної імпульсації в основній підгрупі, де використовували НПЗП.

Динаміка ступеня післяопераційного болювого синдрому пацієнток групи СА за ВАШ болю відображено у таблиці 4. У підгрупах, де було застосовано спінальну анестезію, післяопераційний біль наростав, незначний пік його припадав на 24-ту годину після оперативного втручання з подальшим вщуханням. Опіоїди для купування болю не застосовували. Це пояснюється малотравматичністю лапароскопічної холецистектомії та антиноцицептивною якістю спінальної анестезії із застосуванням опіоїду — бупренорфіну. Більш позитивний постопераційний болювий профіль спостерігався в підгрупі СА<sup>Д</sup>, де було проведено превентивну анальгезію дексалгіном.

Термін першого самостійного підйому з ліжка був приблизно однаковий в обох підгрупах групи СА і визначався

тривалістю моторного блоку, створеного спінальною анестезією. У середньому хворі починали активно рухатися через 2–3 години після переведення з операційної. В основній групі СА<sup>Д</sup> післяопераційну нудоту й блювоту відмічено у 4 пацієнток, в контрольній групі СА<sup>П</sup> — у 5 хворих. Ентеральне харчування починалося з першої доби. Порівняно з групою ТА швидкість реабілітації у групі СА була значно кращою.

При порівнянні групи СА та групи ТА відмічається кращий знеболюючий ефект спінальної анестезії. При використанні дексалгіну в усіх групах не відмічалось суттєвих змін показників загального й біохімічного аналізів крові, що є позитивною характеристикою профілю «ефективність—безпе́чність».

Таким чином, аналіз результатів дослідження показав, що фармакологічний вплив на процеси болювої імпульсації, модуляції ноцицепції за допомогою специфічних агентів — парентеральної форми дексалгіну, дозволяє зменшити рівень болювого потоку на всьому шляху його слідування — від периферичних ноцицепторів до центральних структур мозку, що забезпечує ефективне попередження та лікування післяопераційного болю.

## Висновки

1. Додавання до премедикації НПЗП дексалгіну в дозі 50 мг в/в зменшувало прояви інтраопераційної стрес-реакції.

2. Превентивна анальгезія НПЗП дексалгіном покращувала післяопераційний знеболюючий профіль.

3. Спінальна анестезія у поєднанні з пред- і післяопераційним введенням НПЗП дексалгіну ефективніше попереджувала болювий синдром після лапароскопічної холецистектомії, ніж загальне знеболювання.

4. При використанні дексалгіну не відмічалось суттєвих змін показників загального й біохімічного аналізів крові, що є позитивною характеристикою профілю «ефективність—безпе́чність»; не спостерігалася інтраопераційна гіперглікемія, що свідчило про ефективність знеболювання.

5. Покращення якості анальгезії зумовлювало зменшення інтраопераційної стрес-реакції та епізодів післяопераційної нудоти й блювоти, дозволяло проводити ранню активізацію пацієнтів і, відповідно, сприяло скороченню періоду реабілітації.

Список літератури знаходиться в редакції.

Будущее анальгетиков уже сегодня!

# Дексалгин®

dexketoprofen trometamol

## Истинное лечение острой боли

Быстрее...

Эффективнее...

Безопаснее...



РП №UA/3764/01/01, №UA/0466/01/01



**M** BERLIN-CHEMIE  
MENARINI



В.Б. Коржавина, А.Б. Данилов,  
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, РФ

## Новые возможности и перспективы терапии болевых синдромов

**Б**оль относится к наиболее частым жалобам, с которыми имеют дело врачи самых разных специальностей в повседневной практике. Распространенность болевых синдромов в системе первичной медицинской помощи колеблется от 11 до 40% [6, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения в развитых странах мира боль по масштабам своего распространения вполне сопоставима с пандемией [3].

Для достижения успеха в лечении боли важно разделение ее на острую и хроническую. Острая боль неразрывно связана с вызвавшим ее повреждением и обычно является симптомом какого-либо заболевания. Как правило, острая боль исчезает при устранении повреждения и/или истечении периода заживления. Хроническая боль продолжается в течение длительного времени даже после устранения причины, вызвавшей острую боль, и часто приобретает статус самостоятельной болезни. Международная ассоциация по изучению боли определяет ее как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». Главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, биохимические, психологические и клинические соотношения.

Окончательное восприятие боли является результатом взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Формирование болевого ощущения у человека опосредуется структурами ноцицептивной системы, которая осуществляет восприятие, проведение и обработку информации о различных раздражителях. Нисходящий ингибиторный церебральный контроль над проведением болевой импульсации является функцией антиноцицептивной системы. В физиологических условиях антиноцицептивная система обеспечивает оптимальную модуляцию перцепции болевых стимулов, защищая от боли и поддерживая болевые пороги на определенном уровне. Однако длительно повторяющиеся повреждающие воздействия часто приводят к сенситизации болевой системы (устойчивой длительной деполяризации нейронов), что дает начало ее патофизиологическим изменениям [2].

В механизмах развития сенситизации ноцицептивных нейронов выделяют несколько этапов: активация АМРА-рецепторов ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изо-ксазол-пропионовая кислота) в ответ на кратковременную стимуляцию болевых афферентов, затем возбуждение NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат) глутаматом при нанесении повторного или длительного повреждающего воздействия. Это приводит к удалению ионов магния, блокирующих NMDA-рецепторные каналы, в результате чего происходит внутриклеточное вхождение ионов кальция. В условиях усиленного поступления в нейроны кальция происходит экспрессия генов раннего реагирования c-fos, c-jun, jun B, которые, активируя эффекторные гены, изменяют клеточный фенотип и формируют длительную гипервозбудимость нейронов. Посредством таких механизмов центральная сенситизация может существовать даже после того, как будут устранены начальные инициирующие факторы [4].

Принципиально важным поэтому является своевременное и адекватное лечение острого болевого синдрома с целью предупреждения хронизации патологического состояния.

Среди препаратов, применяемых в клинической практике для лечения острой боли, наиболее широко используются анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. Именно на этом этапе с помощью традиционных НПВП можно воздействовать на периферические компоненты, способствующие формированию боли, — устранение воспаления, отека, подавление нейрхимических стимуляторов болевых рецепторов.

В случае хронической боли, когда включаются центральные патофизиологические механизмы боли, необходимо применение лекарственных средств, воздействующих на формирование центральной сенситизации:

- применение противосудорожных препаратов (карбамазепин, ламотриджин, вальпроаты), тормозящих проведение возбуждающих нервных импульсов посредством блокирования потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов периферических нервов;

- использование блокаторов обратного захвата норадреналина и серотонина, повышающих концентрацию этих нейротрансмиттеров в ядрах ретикулярной формации мозгового ствола, из которых исходят нисходящие тормозящие пути, воздействующие на интернейроны заднего рога (флуоксетин, amitриптилин, сертралин, дулоксетин и др.);
- использование антагонистов NMDA-рецепторов, «стирающих» болевую память (кетамин, декстраметорфан);
- назначение электростимуляции и других методов физической стимуляции (физиопроцедуры, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, массаж и др.), вызывающих торможение ноцицептивных нейронов заднего рога путем активации энкефалинергических нейронов [1].

Принципиально новым классом препаратов для лечения болевых синдромов являются селективные активаторы нейрональных калиевых каналов — SNEPCO (Selective Neuronal Potassium Channel Opener), оказывающие воздействие на процессы сенситизации нейронов заднего рога за счет стабилизации мембранного потенциала покоя.

Первым представителем нового класса лекарственных средств является флупиртин (Катадолон), обладающий широким спектром ценных фармакологических свойств, выгодно отличающих его от других традиционных обезболивающих препаратов.

Флупиртин был синтезирован в 1970-х годах Bebenburg [5]. В 1986 г. он был разрешен для лечения в ФРГ. С тех пор он начал активно использоваться в клинической практике, а полученные при этом новые сведения о его лечебном действии и особенных свойствах способствовали более широкому применению.

Анальгетическое действие флупиртина обусловлено селективной активацией нейрональных калиевых каналов, при этом прекращается дальнейшее поступление ионов кальция внутрь клетки, ионы магния вновь блокируют NMDA-рецептор, что приводит к стабилизации мембранного потенциала и снижению возбудимости нейронов.

Антиспастический эффект Катадолона обусловлен воздействием на поперечно-полосатые мышцы, опосредованным блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны. В значительной степени миорелаксирующий эффект может быть опосредован стимуляцией ГАМК-рецепторов [12]. Мышечный тонус нормализуется без влияния на мышечную силу.

Большой интерес представляют нейропротективные свойства препарата, обусловленные существованием антагонизма по отношению к NMDA-рецепторам и блокированием «глутамат-кальциевого каскада», ингибированием процессов апоптоза, что было убедительно продемонстрировано в эксперименте на культуре нервной ткани [10].

Эффективность и безопасность Катадолона изучена в многочисленных открытых сравнительных, несравнительных и нескольких плацебо-контролируемых исследованиях. Проявляя при боли различной локализации эффективность, сопоставимую с таковой опиоидных

анальгетиков и НПВП, флупиртин выгодно отличается от тех и других в плане безопасности. Он не тормозит образование простагландинов, значит — в отличие от НПВП не вызывает побочных эффектов со стороны пищеварительного канала и почек. При применении флупиртина не встречались аллергические реакции, синдром Лайела, агранулоцитоз и панцитопения (возможные побочные эффекты НПВП). Он также лишен центральных побочных эффектов опиоидных анальгетиков, таких как угнетение дыхания, формирование зависимости, влияние на настроение.

Наибольший интерес с точки зрения доказательной медицины представляют результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования, выполненного в Германии, посвященного изучению флупиртина (Катадолона) в сравнении с миорелаксантом хлормезанон и плацебо для лечения хронической миофасциальной боли в нижней части спины [13].

Результаты исследования показали, что позитивно отреагировали на терапию флупиртином 60,9% испытуемых, на хлормезанон — 47,8%, на плацебо — 43,8%. Эффективность флупиртина была достоверно выше, чем у плацебо ( $p=0,007$ ). Анализ безопасности лекарственных препаратов в сравниваемых группах выявил наличие нежелательных реакций у 14,8% принимавших флупиртин, у 19,3% — при приеме хлормезанона, в группе плацебо «побочные» эффекты отмечены в 7,3% случаев. Исследователи констатировали, что флупиртин обладает адекватным профилем эффективности и безопасности у больных, страдающих хронической болью в нижней части спины.

Все более значимой проблемой в современной геронтологии является болевой синдром у пожилых пациентов с остеопорозом. Индивидуальный подбор систематической обезболивающей терапии для таких больных очень важен, поскольку позволяет предотвратить дальнейшую деминерализацию костей, неизбежно наступающую при иммобилизации пациента.

В открытом многоцентровом проспективном обсервационном исследовании 4-й стадии с участием 869 пациентов и 290 врачей из разных областей Германии оценивались эффективность и переносимость флупиртина в дозах до 600 мг в сутки в лечении остеопороза при ежедневном применении в условиях, максимально приближенных к повседневным [11].

По итогам проведенного исследования среднее снижение боли различной локализации было значимым (40–50%). На эффективность флупиртина не влияли такие факторы, как начальная интенсивность боли, ее локализация, возраст больного, что облегчает назначение препарата в повседневной практике. Как и в большинстве других исследований, авторы отметили хорошую переносимость препарата, частота возникновения нежелательных явлений составила 2,4%, и только 12 (1,4%) пациентов прекратили участие в исследовании в связи с головной болью, головокружением, тошнотой, кожной сыпью, болью в надчревной области.

Оценка переносимости флупиртина в рамках открытого мультицентрового одногодичного исследования проведена W. Nегtman и соавторами в 1993 г. [7]. В открытое проспективное исследование были включены

пациенты (191 человек) с хронической болью при дегенеративных и/или воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артрозы, дегенеративные изменения позвоночника), с болью, связанной с ревматическими расстройствами (хронический полиартрит, болезнь Бехтерева, внесуставной ревматизм), другими хроническими болевыми синдромами (головная боль и др.). Длительность терапии составила 52 недели при схеме приема 100 мг флупиртина в капсулах 3 раза в сутки. Оценивались переносимость флупиртина, длительность обезболивающего эффекта, возможный синдром отмены или указание на возникновение зависимости.

На основании отзывов пациентов и выводов исследователей с учетом данных лабораторной диагностики и физического обследования больных показано, что препарат обладает хорошим профилем безопасности, подтвержденным на фоне применения в течение 52 недель, с наличием дозозависимого эффекта, при этом спектр побочных явлений представлен меньше по сравнению с больными, принимавшими опиоиды или НПВП. Авторы рекомендуют флупиртин в качестве моно- и комбинированной терапии в сочетании с НПВП, опиоидами и антидепрессантами.

С середины 1980-х годов в США проводятся исследования эффективности препарата. F. Gilbert McMahon и соавторы в 1987 г. в своем обзоре по опыту применения флупиртина в США обобщили результаты трех двойных слепых рандомизированных многоцентровых исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность применения препарата в сравнении с плацебо и другими лекарственными веществами (кодеин, парацетамол, их сочетание, наркотические анальгетики оксикодон и пентазоцин). Пациенты с болевым синдромом составляли 3 группы: после эпизиотомии, хирургических и стоматологических вмешательств [8].

В исследованиях приняли участие более 1300 пациентов из 26 клиник США. Из них флупиртин в дозе 100 мг получали 170 пациентов, в дозе 200 мг — 250, в дозе 300 мг — 50. Другие лекарственные вещества дополнительно получали 415 пациентов (парацетамол 650 мг + кодеин 60 мг + наркотический анальгетик пентазоцин 50 мг или парацетамол 650 мг + наркотический анальгетик оксикодон 10 мг). Оценивалась интенсивность боли по 4-балльной шкале, степень уменьшения боли, побочные эффекты в течение 6 часов после приема препарата.

Флупиртин снимал боль после первого применения в любой дозе. Фармакокинетические исследования показали линейное изменение концентрации, а также тот факт, что при применении в режиме по 100 мг 3 раза в сутки средняя концентрация вещества в плазме крови оказалась равна пиковой концентрации после однократного приема 200 мг флупиртина.

В ходе исследований было выявлено малое количество побочных эффектов при приеме флупиртина, в основном — незначительных и кратковременных; чаще всего (в 10% случаев) пациенты сообщали о сонливости после применения препарата.

Таким образом, исследование флупиртина в лечении трех стандартных болевых синдромов показало его эффективность, примерно эквивалентную 60 мг кодеина, и высокую безопасность. Внедрение флупиртина

Таблица. Препараты выбора для лечения боли в спине

Менее 1 недели	От 1 недели до 3 месяцев	Более 3 месяцев
НПВП (диклофенак и др.)	Флупиртин (Катадолон)	Флупиртин (Катадолон)
Флупиртин (Катадолон)	НПВП (диклофенак и др.)	Опиоиды (ретардированные формы)
Местные анестетики	Опиоиды (ретардированные формы)	Антидепрессанты (амитриптилин и др.)
Кортикостероиды	Местные анестетики	Местные анестетики
Комбинация местного анестетика и кортикостероида	Миорелаксанты	НПВП (диклофенак и др.)
Тетразепам		

в клиническую практику открывает новые возможности терапии болевых синдромов, позволяет сократить потребление НПВП, опиоидных анальгетиков и повысить безопасность терапии.

Флупиртин (Катадолон) включен в разработанные Немецкой ассоциацией по изучению боли и Немецкой ассоциацией ревматологии рекомендации по лекарственной терапии острой и хронической боли в составе как моно-, так и комбинированной терапии (таблица) [14].

## Литература

1. Баринов А.Н. Комплексное лечение боли // РМЖ. — 2007. — Т. 15, №4. — С. 215–220.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс-информ, 2001.
3. Голубев В.Л. Боль — междисциплинарная проблема // РМЖ. — 2008. — Т. 16, спец. вып. — С. 3–7.
4. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
5. Bebenburg W. von, Thiel K., Engel J., Sheldrick W.S. Synthese und Molekülstruktur des konstitutionell neuartigen analgetikum Flupirtin // Chem. Z. — 1981. — Vol. 105. — P. 77–81.
6. Gureje O., Simon G. E., Van Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // Pain. — 2001. — Vol. 92. — P. 195–200.
7. Herrmann W.M., Hiersemenzel R., Aigner M. et al. Long-term tolerance of flupirtine. Open multicenter study over one year // Fortschr. Med. — 1993. — Vol. 111 (15). — P. 266–270.
8. McMahon G., Arndt W., Newton J., Montgomery P. Clinical experience of flupirtine in the US // Postgrad. Med. J. — 1987. — Vol. 63. — P. 81–85.
9. Mdnlyselka P., Kumpusalo E., Ahonen R. et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care // Ibid. — Vol. 89. — P. 175–180.
10. Perovic S., Pialoglou P., Schroder H.C. et al. Flupirtine increases the levels of glutathione and Bcl-2 in hNT (human Ntera/D1) neurons: mode of action of the drug-mediated anti-apoptotic effect // Eur. J. Pharmacol. — 1996. — Vol. 317 (1). — P. 157–164.
11. Ringe J.D., Miethe D., Pittrow D., Wegscheider K. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. A multivariate analysis // Arzneimittelforschung. — 2003. — Vol. 53 (7). — P. 496–502.
12. Weiser T., Szelenyi I., Nickel B., Weinrich M. In vitro and in vivo findings about the muscle relaxing properties of flupirtine // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1992. — Vol. 246 (Suppl. 1). — R22.
13. Worz R. et al. Flupirtine in comparison with ehlomiezalone in chronic musculoskeletal back pain. Results of a multicenter randomized double-blind study // Fortschr. Med. — 1996. — Vol. 114 (35–36). — P. 500–504.
14. Worz R., Mueller-Schwefe G., Stroehmann I. et al. Back pain: Guidelines for drug therapy // Fortschr. Med. — 2000. — Vol. 142 (5). — P. 27–33.

Статья впервые была опубликована в журнале РМЖ, т. 18, 2010.

Ю.І. Налапко, О.О. Єгоров, О.І. Пейчева, А.О. Некрилов,  
Луганський державний медичний університет

# Доступність опіоїдів у лікуванні болю: законодавчі та суспільні аспекти, шляхи поліпшення ситуації

## Постановка проблеми

У світі мільйони людей страждають від тяжких хвороб із вираженим больовим синдромом. Навіть при існуванні сучасного арсеналу потужних нестероїдних протизапальних засобів, анальгетичних препаратів, широкого спектра ад'ювантів, що мають знеболюючу дію, хронічний больовий синдром залишається для медицини невирішеною проблемою, а для пацієнта — причиною тяжких фізичних та психологічних страждань.

Внаслідок старіння населення у Східній Європі щороку новими жертвами раку стають 450 тисяч осіб; за той самий час від нього вмирають 300 тисяч людей. Висока питома вага тяжких клінічних симптомів у термінальній фазі раку вимагає застосування паліативних заходів.

Сьогодні в Україні на онкологічному обліку перебуває понад 910 тисяч хворих зі злякисними новоутвореннями, щороку виявляється 160 тисяч нових випадків цього захворювання. В Україні щороку помирає близько 100 тисяч онкологічних хворих, і лише 5% із них помирають у медичних закладах, де отримують необхідну спеціалізовану медичну допомогу та адекватне знеболення. Близько 85% пацієнтів помирають вдома, решта 10% — в інших місцях.

Одним із останніх кроків, на який погоджуються пацієнти, що страждають від болю, є призначення системних потужних опіоїдів. Аналгезія є не тільки симптоматичним лікуванням термінальних стадій захворювання, а й невід'ємним правом людини на життя без страждань. Порушення цього права підриває базові положення верховенства людської гідності як найвищої цінності. Отже, застосування потужних опіоїдних препаратів — це проблема, яка тісно пов'язує медицину з правом. Саме правові механізми регулювання даної проблеми є найбільш складним питанням у призначенні адекватної знеболюючої терапії.

Вирішення даного питання потребує неабияких зусиль. Впровадження рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) дає поштовх

до поліпшення якості життя онкологічних хворих, а також усіх пацієнтів із хворобою у термінальній стадії. Для досягнення вищевказаного необхідна сильна політична мотивація, але можна починати і без значних витрат.

## Опіоїди при хронічному болю та правове регулювання їх обігу

Проблема призначення опіоїдів набула максимальних проявів при наданні паліативної допомоги пацієнтам із вираженими онкологічними захворюваннями. Тому поряд з анестезіологами та спеціалістами медицини болю суттєві зусилля з легітимізації призначення опіоїдів у позалікарняних умовах докладають фахівці паліативної та hospice допомоги.

ВООЗ стверджує основоположний принцип, відповідно до якого досягається оптимальний рівень знеболювання і контролю інших симптомів. Пацієнт повинен мати вільний доступ до всіх необхідних лікарських препаратів, у тому числі до різних видів і форм випуску опіоїдів.

Морфін — найбільш поширений опіоїдний препарат. Попри його економічну доступність (собівартість 1 ампули близько 1 гривні) отримання цього препарату пацієнтами є значною проблемою, зважаючи на зазначені вище перешкоди нормативного й організаційного характеру. До того ж, морфін випускається в ампулах, а отже потребує ін'єкційного введення, що часто є утрудненим через перебіг хвороби. Водночас світова фармацевтична промисловість досить давно виготовляє сучасні опіоїдні анальгетики у формі таблеток або пластирів, які мають тривалий та якісний знеболювальний ефект (до 3 діб) та надають можливість значно зменшити кількість ін'єкцій на добу. Такі препарати в Україні тільки починають з'являтися на фармацевтичному ринку.

На українському ринку таблетовані опіоїдні препарати відсутні. В першу чергу, це негативно позначається на самих хворих, адже за такої ситуації у них майже відсутній вибір знеболювальних препаратів:



асортимент і дозування наркотичних препаратів одоманітні та у випадку індивідуальної непереносимості препарату хвора людина страждатиме ще й від побічної дії лікарських засобів. Зрозуміло, що заміна ін'єкційного введення наркотичних анальгетиків на препарати довгострокової дії значно зменшує навантаження на медичний персонал. Перехід з ін'єкційного введення наркотичних анальгетиків на більш прості та доступні у використанні препарати є економічно вигідним та доцільним заходом.

Багато законів, наказів, інструкцій і положень, що регулюють надання медичної допомоги, діють в Україні ще з радянських часів і потребують якомога скорішого приведення у відповідність до міжнародних стандартів.

До обов'язкових міжнародних актів в Україні належать загальні документи, що містять окремі права і свободи, які повинні гарантуватися людині. До них належать: Загальна декларація прав людини (1948), Конвенція Ради Європи про захист прав людини та основоположних свобод (1950), Міжнародний пакт про економічні, соціальні та культурні права (1966) та ряд інших документів. Важливим міжнародним документом є Конвенція про права дитини, яка прийнята Асамблеєю ООН у 1989 році і набула чинності в Україні з 27 вересня 1991 року. В ній, зокрема, закріплене право дитини на користування найдосконалішими послугами системи охорони здоров'я і засобами лікування хвороб та відновлення здоров'я (ст. 24).

У «Лісабонській декларації прав пацієнта», прийнятій Всесвітньою медичною асоціацією (ВМА) у 1981 році, зроблено особливий наголос на забезпеченні права на ефективне знеболювання. На жаль, документи, прийняті ВМА, не є обов'язковими для виконання на території України, тому це право у нас часто не дотримується.

Законодавчою основою для розвитку опіоїдної терапії у нашій державі є Конституція України та Закон України від 19.11.1992 року N 2801-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я» зі змінами та доповненнями.

Українське законодавство сьогодні *не має спеціальних законів* та інших нормативно-правових актів, які б гарантували забезпечення права на опіоїдну терапію людям із невиліковними захворюваннями попри те, що такої допомоги щорічно потребують до 1,5 млн наших співвітчизників. Порушення прав пацієнтів виражається у порушенні їхнього права одержувати, у разі необхідності, адекватне та ефективне знеболення. Є чимало проблем законодавчого, організаційного, технічного, кадрового, морально-етичного характеру:

- несформованість державної політики щодо розвитку паліативної допомоги як літнім людям, так і молодим пацієнтам, дітям із невиліковними захворюваннями, пацієнтам з опіоїдною залежністю;
- недосконала міжвідомча співпраця, інтеграція і координація діяльності установ і закладів системи Міністерства охорони здоров'я, Міністерства внутрішніх справ, недержавних організацій, приватних

структур, громадських об'єднань з питань паліативної опіоїдної терапії;

- обмежений асортимент лікарських засобів і товарів медичного призначення для догляду та їх недоступність для більшості пацієнтів, які потребують паліативної допомоги. Особливої уваги потребує критична ситуація з доступністю опійних анальгетиків, насамперед при наданні паліативної допомоги вдома;
- заборонена парадигма у діяльності правоохоронних органів щодо опіоїдів, а також морфінофобія, що спостерігається не лише серед населення, а й серед фахівців;
- недостатня кількість та низький професійний рівень спеціалістів з паліативної допомоги;
- відсутність системи додипломної та післядипломної підготовки анестезіологів, онкологів, ревматологів з надання паліативної аналгезії;
- відсутність системних наукових досліджень стосовно потреб, сучасних підходів та методів паліативної допомоги;
- низький рівень обізнаності населення та доступності достовірної інформації щодо можливостей анальгетичної терапії, в тому числі наркотичними анальгетиками, у ситуаціях, що потребують потужного знеболення;
- відсутність нормативно-правової бази, необхідної для створення та розвитку системи паліативної допомоги, зокрема протоколів, стандартів, положень, інструкцій тощо.

Аналіз застосування опіоїдних анальгетиків у лікувально-профілактичних закладах системи охорони здоров'я свідчить про незадовільну ситуацію. За медичним споживанням опіоїдних анальгетиків Україна посідає одне з останніх місць серед розвинених країн світу, в яких більш ліберальне відповідне законодавство сприяє доступу пацієнтів до таких ліків. Так, за даними Міжнародного комітету з контролю за наркотиками за рівнем споживання хворими опіоїдних знеболювальних лікарських засобів Україна посідає лише 78-ме місце з 222 країн. В Україні середнє добове споживання опіоїдних анальгетиків становить 221 дозу на мільйон осіб, у той час як за міжнародними стандартами середня кількість людей, що потребують терапії наркотичними лікарськими засобами, становить 2040 пацієнтів на мільйон осіб тільки серед онкохворих.

Недосконалість чинного законодавства та нормативно-правової бази в Україні спричиняє порушення права пацієнтів на якісну медичну допомогу. За експертними даними в Україні задовольняється лише близько 10% пацієнтів, які потребують опіоїдних анальгетиків. Ця статистика свідчить про те, що більшість пацієнтів залишають цей світ, страждаючи від страшного болю, не маючи змоги отримати необхідну паліативну допомогу.

### Професійна підготовка спеціалістів з болю

Серйозною проблемою в Україні є рівень професійної підготовки спеціалістів з хронічного больового синдрому. У Болгарії, Чеській Республіці, Угорщині, Латвії, Литві, Польщі та Румунії до курсу навчання

фахівців введені теми «Знеболювання ракових хворих» та «Біль у хворих на рак». У Литві студентам-шестикурсникам на це відведено 3 години, у Румунії — 16 годин, у Польщі — від 3 до 6 годин. На жаль, спеціальних програм підготовки анестезіологів, онкологів, ревматологів із надання паліативної аналгезії наразі не існує.

### Призначення опіоїдів у онкохворих з опіатною залежністю

Медичні працівники часто турбуються з приводу призначення опіоїдних анальгетиків пацієнтам з наркологічними проблемами. Наркозалежний пацієнт потребує і наркологічної допомоги, і знеболювання, а не чогось одного з цього. Більш дієвий спосіб — призначати анальгетики тривалої дії, анальгетики в пластирах і анальгетики, що не мають великої цінності для нелегальних торговців і споживачів. Іноді потрібно простежити за тим, щоб анальгетики використовувалися правильно і за призначенням. Нарешті, корисно відрізнити видужуючих від активних споживачів наркотиків. Більшість видужуючих споживачів наркотиків ставляться до анальгетиків вельми обережно, зазвичай їх важко умовити прийняти навіть необхідну для знеболення дозу анальгетику.

### Заключення

Основні напрями вирішення зазначеної проблем повинні мати багатовекторний характер.

1. *Національна політика.* Потрібно включити догляд за пацієнтами з хронічним больовим синдромом до пріоритетів охорони здоров'я кожної країни.

2. *Навчання.* До програми навчання всіх студентів-медиків вищих та середніх навчальних закладів останнього курсу мають бути включені питання паліативного догляду та знеболювання.

3. *Правове удосконалення.* Слід провести системний аналіз діючого законодавства щодо регулювання обігу наркотичних препаратів, усунути його протиріччя, провести диференціацію між опіоїдними препаратами для довготривалого користування та засобами, що можуть бути застосовані для отримання стану наркотичного сп'яніння.

4. *Забезпечення ліками.* Держава повинна забезпечити доступність морфіну тривалої дії, сприяти появі нових форм опіоїдів на фармацевтичному ринку країни.

5. *Визнання.* Серед загального населення, медиків, політичних діячів повинно бути створене (або посилене) визнання ефективності та відносної малокоштовності методів усунення страждань. Кожне зусилля має бути спрямоване на спростування поширеного міфу про те, що нібито у хворих на рак смерть із боєм є обов'язковою, а морфін — породжує наркоманію та прискорює смерть.

Терпіти страждання неетично. Однак ще більш аморально пасивно спостерігати за стражданнями пацієнтів.

дайджест

дайджест

дайджест

## Хроническая боль может повысить риск падений у пожилых людей

В «Журнале Американской медицинской ассоциации» (Journal of the American Medical Association) опубликованы результаты проспективного популяционного исследования, согласно которым сильная хроническая боль с локализацией в разных частях тела может повышать риск падений у пожилых людей.

«Хроническая боль — основной фактор, лишаящий пожилых людей трудоспособности, но ее роль в повышении риска падений понятна не полностью, — пишет доктор Suzanne G. Leveille и ее коллеги из Медицинского центра Бет Исраэль в Бостоне и Университета Массачусетса. — В США падения входят в список 10 ведущих причин смертности среди пожилых людей. Однако несмотря на все большее количество данных о различных факторах риска падений, перевести эти данные в эффективные средства профилактики пока не удается».

Целью исследования стала проверка связи между хронической болью в костях и мышцах и частотой падений среди участников исследования «Сохранение равновесия, независимости, интеллекта и сил у пожилых» (Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly) у 749 пожилых людей в возрасте 70 лет и старше, живущих дома.

Набор участников производился с сентября 2005 по январь 2008 года. В дальнейшем в течение 18 месяцев они ежемесячно отправляли в исследовательский центр открытки с описанием своих случаев падения. Уровень боли оценивался с помощью опросников.

За время исследования было зафиксировано 1029 падений, причем 405 (55%) участников падали хотя бы один раз за 18 месяцев. Наличие уже вначале исследования боли в костях и

мышцах, локализованной по крайней мере в 2 местах, служило прогностическим фактором повышения риска падений.

Частота падений в человеко-год с учетом возраста испытуемых составила 1,18 среди 300 участников (40%), сообщивших о наличии боли в 2 и более местах; 0,90 — среди 181 участника (24%), указавшего на боль, локализованную в одной точке; 0,78 — среди 267 участников, не жаловавшихся на боль в суставах.

При этом чем сильнее была боль в начале исследования, тем выше был риск падений ( $p < 0,05$ ), даже с учетом прочих факторов риска падений. Для лиц с болью по крайней мере в 2 местах риск падения был наибольшим (стандартизированный относительный риск [СОР] — 1,53), как и для тех, у кого боль по интенсивности попадала в самый верхний тертиль (СОР — 1,53) и мешала повседневной активности (СОР — 1,53), по сравнению с участниками, у которых боли не было или ее интенсивность попадала в нижний тертиль.

«Хроническая боль может отвлекать пожилых людей, как бы вмешиваясь в когнитивную деятельность, необходимую для предотвращения падений, — чтобы удержаться от падения или смягчить его, обычно требуется сознательное физическое усилие», — отмечают исследователи.

«Эта работа обращает внимание специалистов на то, что боль, которая часто имеет место в пожилом возрасте, может быть недооцененным фактором риска падений. Необходимо проведение рандомизированных исследований, чтобы оценить, позволит ли улучшение контроля над болью уменьшить риск падений у пожилых людей», — заключают авторы исследования.

<http://www.medlinks.ru>



М.Н. Шаров, О.Н. Фищенко, А.Н. Савушкин,  
Московский государственный медико-стоматологический университет, РФ

## Нейрореабилитационные мероприятия у больных с хроническими болевыми синдромами краниофациальной области

**Х**роническая боль — одна из актуальных современных клинических проблем, привлекающих внимание специалистов различного профиля. К настоящему времени сложилось представление о хронических болевых синдромах как о группе клинически разнородных состояний, во многом объединяемых патологическим характером функционирования механизмов ноцицепции. Боль при этом превращается в системное страдание, действующее как активный психотравмирующий фактор, нередко ведущий к появлению у пациентов различных психических нарушений, преимущественно невротоподобного и депрессивного регистров.

Хроническая боль в неврологической практике — состояние значительно более актуальное. Международная ассоциация по изучению боли рассматривает хроническую боль как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». На практике это может занимать несколько недель или более трех месяцев. К хронической боли можно отнести и повторяющиеся болевые состояния (невралгии, головная боль различного генеза и др.). Однако дело заключается не столько во временных различиях, сколько в качественно различающихся нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. Главное заключается в том, что острая боль — всегда симптом, а хроническая боль может становиться по существу самостоятельной болезнью. Понятно, что и терапевтическая тактика при устранении острой и хронической боли имеет существенные особенности. Хроническая боль в своей патофизиологической основе может иметь патологический процесс в соматической сфере и/или первичную или вторичную дисфункцию периферической или центральной нервной системы, она также может быть вызвана психологическими факторами.

Механизмы хронической боли в зависимости от преимущественной роли в ее генезе разных отделов нервной системы разделяют на периферические, центральные, сочетанные и психологические. Под периферическими механизмами подразумевается постоянное раздражение ноцицепторов внутренних органов, сосудов, костно-мышечной системы, самих нервов (ноцицепторы *nervi nervorum*) и др. Как синоним периферической боли

используется термин «ноцицептивная боль». Периферический и центральный механизмы наряду с участием периферического компонента предполагают связанную с ним (и/или им обусловленную) дисфункцию центральных ноцицептивных и антиноцицептивных систем спинального и церебрального уровней. При этом длительно продолжающаяся боль периферического происхождения может быть причиной дисфункции центральных механизмов, что обуславливает необходимость максимально эффективного устранения периферической боли.

Боль в области лица (прозопалгия) — одна из самых сложных проблем в современной медицине. Несмотря на свою обособленность, она представляет серьезную социальную и медицинскую проблему. Прозопалгии могут быть обусловлены патологией нервной системы, ЛОР-органов, глаз, зубочелюстной системы и т.д. Поэтому лечение таких пациентов является совместным процессом врачей разных специальностей, прежде всего — неврологов, нейрохирургов, оториноларингологов, стоматологов и психиатров.

Прозопалгия является одной из наиболее часто встречаемых форм болевых синдромов краниофациальной области. Эта особо интенсивная, жесточайшая боль, приносящая тяжкие страдания больным, нередко становится причиной временной или постоянной потери трудоспособности, а в отдельных случаях — суицидальных поступков.

Значительная распространенность прозопалгий, сложность и стойкость нарушения функций, сопровождающихся порой длительной утратой трудоспособности, ставят проблему нейрореабилитации таких пациентов в ранг важнейших медико-социальных проблем.

Общие принципы лечения боли предусматривают клиническую оценку состояния нейрофизиологических и психологических компонентов ноцицептивной и антиноцицептивной систем и воздействие на все уровни их организации.

Клинические наблюдения за пациентами, страдающими лицевой болью, авторы проводят совместно с кафедрой нервных болезней стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ), расположенной на базе городской клинической больницы №50, уже на протяжении

более двух десятков лет. Накопленный опыт в этой области позволяет эффективно диагностировать и лечить различные виды неврологических расстройств в области лица:

- невралгия тройничного нерва (в том числе при демиелинизирующих заболеваниях);
- миофасциальная боль в лице;
- атипичная лицевая боль;
- постгерпетическая невралгия тройничного нерва;
- синдром Рамзая–Ханта;
- вегетативные краниопрозопалгии.

При этом основное внимание уделяется поиску новых терапевтических подходов и реабилитационной терапии пациентов с теми или иными прозопалгиями.

Наиболее часто лицевая боль возникает при поражении тройничного нерва.

Тригеминальная невралгия (классическая тригеминальная, симптоматическая тригеминальная невралгия) — хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с ремиссиями и обострениями, характеризующееся чрезвычайно интенсивной, стреляющей болью в зонах иннервации третьей, второй и (крайне редко) первой ветвей тройничного нерва, с преобладанием правой стороны лица. Синонимы невралгии тройничного нерва (НТН) — «болевого тик», «болезнь Фотергилла».

Типичная НТН дебютирует на пятом десятилетии жизни, чаще у женщин (частота у женщин — 5 случаев, у мужчин — 2,7 на 100 тысяч населения), обычно справа (70%), реже — слева (28%) и крайне редко — с двух сторон (2%).

Типичный развернутый тригеминальный приступ не представляет трудностей для диагностики, при этом основными признаками заболевания являются:

- боль в лице пароксизмального, чрезвычайно жестокого, стреляющего характера, сравнимая пациентами с разрядом электрического тока;
- болевой пароксизм никогда не превышает 2 минут, продолжается в пределах 10–15 секунд;
- между двумя отдельными алгическими приступами есть светлый безболевого промежутка (рефрактерный период), длительность которого зависит от выраженности обострения;
- болевой рисунок в период экзаксцессии в пределах иннервационных тригеминальных территорий имеет определенное, существенно не меняющееся на протяжении многих лет заболевания направление;
- болевой пароксизм всегда имеет определенную протяженность — боль исходит из одного участка лица и достигает другого;
- наличие триггерных (триггер — курок) зон, гиперсенситивных участков на коже лица и в полости рта, слабое раздражение которых вызывает типичный пароксизм. Наиболее частое расположение триггерных зон — носогубный треугольник и альвеолярный отросток;
- наличие триггерных факторов — действий или условий, при которых возникают типичные болевые пароксизмы. Чаще всего такими факторами являются умывание, чистка зубов, жевание, разговор;
- типичное болевое поведение. Как правило, во время отдельного болевого пароксизма больные не плачут, не кричат, не двигаются, а замирают в той позе, в которой их застиг приступ. Иногда пациенты растирают зону боли или совершают чмокающие движения;
- на высоте алгического пароксизма иногда возникают подергивания мимических или жевательных мышц,

однако в последнее время из-за применения для лечения НТН антиконвульсантов этот признак встречается редко;

- отсутствие сенсорного дефекта (выпадения поверхностной чувствительности) в зоне болевых приступов. Этот признак не является обязательным, так как после нервэкзереза, ретрогассеральной терморизотомии или этаноловых блокад в местах выхода нерва на лице в течение длительного времени остается гипостезия.

Симптоматическая тригеминальная невралгия по клиническим проявлениям не отличается от классической идиопатической невралгии, но вызвавшая ее причина обусловлена доказанным структурным повреждением тройничного нерва, отличным от сосудистой компрессии. При этом повреждение, вызвавшее невралгию и отличное от сосудистой компрессии, подтверждается специальными исследованиями и/или ревизией задней черепной ямки. Пароксизмальная лицевая боль при рассеянном склерозе (наблюдается в пределах 5% случаев) может служить примером симптоматической тригеминальной невралгии, которая клинически не отличается от идиопатической формы этого заболевания, кроме более молодого возраста и типичных признаков основного заболевания.

Некоторыми признаками, указывающими на симптоматический характер, могут быть постепенно нарастающий сенсорный дефицит в зоне иннервации соответствующей ветви и другие очаговые симптомы (нистагм, атаксия, снижение слуха).

Назоцилиарная невралгия представляет собой редкое расстройство, при котором прикосновение к наружной поверхности ноздри с одной стороны вызывает колющую боль с иррадиацией в центральную область лба.

Супраорбитальная невралгия является редкой формой краниальной невралгии. Диагностическим критерием является боль пароксизмального или постоянного характера в области супраорбитальной выемки и медиальной части лба, т.е. в зоне иннервации супраорбитального нерва. Кроме того, имеется болезненность при пальпации над нервом в области супраорбитальной выемки.

Невралгии других ветвей тройничного нерва возникают при повреждении или деформации других ветвей тройничного нерва помимо назоцилиарного и супраорбитального нервов, что приводит к боли в зоне иннервации соответствующей ветви. Примерами могут служить невралгии инфраорбитального, язычного, альвеолярного и подбородочного нервов.

Постгерпетическая невралгия является невралгией патологией (офтальмический герпес зостер) после перенесенной вирусной инфекции.

Поражение тригеминального ганглия возникает у 15% пациентов с опоясывающим герпесом; у 80% из них отмечается вовлечение зрительной ветви. В отличие от типичной НТН боль обычно локализуется в зоне иннервации 1-й ветви тройничного нерва, что объясняется наименее выраженной, по сравнению с другими ветвями, миелинизацией этой ветви. Отличительные черты постгерпетической тригеминальной невралгии — сенсорные дефицитарные расстройства в зоне офтальмического подразделения тройничного нерва, ввиду чего это заболевание правильнее было бы назвать «невралгией». Заболевание возникает на шестом или более поздних десятилетиях жизни. Кожа лба у таких больных покрыта депигментированными рубцами после перенесенных герпетических высыпаний. Сенсопатические нарушения

характеризуются, в первую очередь, постоянным зудом, жжением и в меньшей степени — болью, на фоне которых возникают единичные малоинтенсивные прострелы, обычно провоцируемые соприкосновением ресниц или касанием кожи лба на стороне поражения.

Обычно постгерпетическая невралгия в диагностическом плане не представляет особых трудностей — наличие соответствующего анамнеза, гипер- или депигментация в области лба, аллодиния, зуд и жжение.

Постгерпетические невралгии отличаются упорным и длительным течением, особенно у лиц пожилого и старческого возраста при наличии у них хронической недостаточности мозгового кровообращения в результате склероза мозговых сосудов.

Синдром Рамзая—Ханта представляет собой высыпания на барабанной перепонке, в наружном слуховом проходе, на ушной раковине, мягком небе, небных миндалинах, гиперестезию козелка уха, слухового прохода, расстройства слуха, слюноотделения, умеренную боль в глубине наружного слухового прохода с ретроаурикулярной иррадиацией, парез лицевого нерва (чаще умеренный, с хорошим восстановлением). Подобно постгерпетической невралгии отличается достаточно стойким болевым синдромом, особенно в пожилом возрасте.

Несмотря на то, что тригеминальная невралгия выделена в отдельную нозологическую единицу еще в 1756 году, в лечении этого заболевания до настоящего времени существует много спорных и недостаточно изученных вопросов. Уменьшить частоту и интенсивность болевого синдрома, позволить больному полноценно говорить, делать гигиенические процедуры, принимать пищу — крайне сложная и не всегда успешная задача. Известно, что в 10–15% всех случаев заболевания НТН консервативное лечение с использованием вышеназванных методик не является эффективным, в таком случае приходится прибегать к инвазивным способам лечения.

Развитие возможных послеоперационных болевых синдромов у больных с тригеминальной невралгией также обуславливает необходимость проведения медицинской реабилитации данной категории больных после оказания специализированной нейрохирургической и неврологической помощи в течение длительного времени, а иногда и всей жизни.

Лечение прозопагий подразумевает применение комплексного лечения с использованием достаточно широкого спектра препаратов: антиконвульсантов, средств, улучшающих реологические свойства крови, витаминов, седативных средств и т.п. Базовым препаратом в терапии НТН в настоящее время является карбамазепин.

Карбамазепин — это производное иминостильбена и уже более тридцати лет практически единственный препарат, эффективный при классической форме тригеминальной невралгии. Механизм противоболевого действия при пароксизмальных прозопагиях рассматривают в рамках «натриевой теории», когда карбамазепин оказывает ингибирующее влияние на потенциалзависимые натриевые каналы, в значительном количестве появляющиеся в демиелинизированных участках корешка тройничного нерва, подвергшегося компрессии. При этом ограничивается распространение высокочастотных разрядов болевых импульсов по корешку, угнетается передача этих сигналов в ядре спинального тракта тройничного нерва в мозговом стволе. Кроме того, имеются данные о тормозном влиянии этого

препарата на глутаматергическую систему гиппокампа. Однако у карбамазепина имеется некоторое число негативных эффектов, обусловленных метаболитом карбамазепина (эпоксидом), который является достаточно активным и токсичным соединением, что приводит к некоторым нежелательным побочным явлениям, особенно при использовании максимальных терапевтических доз. К таковым эффектам относятся сонливость, головокружение, атаксия, диплопия, изменения крови и др. Все это стимулировало поиск лекарственных средств с такой же клинической результативностью, но без побочных негативных явлений. К таким препаратам следует отнести окскарбазепин.

Окскарбазепин (трилептал) — кетопроизводное карбамазепина. Однако в отличие от карбамазепина и других антиконвульсантов метаболический путь трилептала не затрагивает цитохромы Р-450 и поэтому не приводит к ауто- и гетероиндукции печеночных ферментов. Окскарбазепин быстро превращается в окскарбазепина моногидроксид, которой представляет собой единственно активный метаболит, трансформирующийся в дальнейшем в малотоксичный (по сравнению с диоловым метаболитом карбамазепина) окскарбазепина глюкуронил. Этим, по-видимому, можно объяснить хорошую переносимость препарата. В отличие от карбамазепина препарат лишен отрицательных побочных явлений, а достижение терапевтически эффективных доз возможно в более быстром темпе. Механизм действия трилептала основан на блокаде потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов, ведущих к стабилизации нейронных мембран, ингибированию болевых сигналов. Основными требованиями, предъявляемыми к современным антиконвульсантам, являются минимум побочных воздействий и максимум терапевтической эффективности, чему трилептал соответствует в большей степени, чем карбамазепин. Период полураспада препарата составляет от 8 до 10 часов, а максимум концентрации достигается в среднем через 4,5 часа после приема внутрь. Выводится окскарбазепин преимущественно почками.

## Результаты

Под нашим наблюдением в специализированном (нейростоматологическом) отделении для лечения больных с разнообразными болевыми синдромами в области лица, головы и полости рта находилось 9 больных с тригеминальными невралгиями — 7 человек с классической тригеминальной невралгией (4 женщины, 3 мужчин, средний возраст — 59,1 года, средние сроки заболевания — 8,2 года), одна больная с постгерпетической правосторонней невралгией офтальмической локализации (76 лет, срок заболевания — 9 лет), у одного больного была супраорбитальная левосторонняя невралгия (62 года, срок заболевания — 4 года). Все больные поступали в неврологический стационар в период экзacerbации тригеминальных невралгий. Пациенты принимали в качестве базисного препарата (наряду с другими общепринятыми методами лечения) карбамазепин в среднем до 900 мг в сутки. На максимальных дозировках карбамазепина у этих пациентов возникли умеренные нежелательные побочные явления — головокружение, атаксия, сонливость, что послужило основанием для перевода их на окскарбазепин (трилептал) из расчета 1:1,5. У трех больных переход от карбамазепина к трилепталу осуществлялся постепенно, в течение недели, у остальных — карбамазепин заменяли сразу на соответствующую дозу трилептала.



У двух из трех больных во время такой постепенной замены карбамазепина на трилептал усилились нежелательные побочные явления, которые имели место на максимальных дозах карбамазепина. Однако после полной замены препарата эти явления прекратились. У остальных пациентов (при одномоментной смене антиконвульсанта) нежелательных побочных явлений не было ни в одном случае. Из 7 больных классической тригеминальной невралгией 3 сообщили об анальгезирующем действии трилептала, превышающем таковой карбамазепина, 3 — об идентичном эффекте и 1 больной предпочел вернуться к карбамазепину из-за слабого воздействия трилептала. В последнем наблюдении нельзя исключить и психологической зависимости от приема карбамазепина. Больная с постгерпетической невралгией не отмечала преимуществ одного из этих препаратов перед другим, а при супраорбитальной невралгии эффекта не было ни от карбамазепина, ни от трилептала. Побочные эффекты, близкие к таковым у карбамазепина, наблюдались очень редко и только у единичных пациентов (3 человека) — сонливость в дневное время, диплопия, тошнота. Диплопия возникла у больных (2 человека) в условиях постепенной замены карбамазепина на окскарбазепин тогда, когда оба препарата принимались одновременно.

Отмены трилептала по настоянию пациентов не было ни в одном случае. Эффективность трилептала (хотя требуются большие дозировки при переходе с одного на другой препарат) близка к таковой у карбамазепина, но хорошая переносимость, отсутствие нежелательных побочных явлений на максимальных дозировках в период обострения тригеминальной невралгии дают ему определенные преимущества. Карбамазепин остается базовым препаратом для лечения классической тригеминальной невралгии, эффективность которого подтверждена более чем полувековой практикой применения. Окскарбазепин может применяться в тех случаях тригеминальной невралгии, когда у больных появляются нежелательные побочные явления на карбамазепин, что встречается достаточно редко. Замена карбамазепина на окскарбазепин должна производиться сразу же (из расчета 1 мг карбамазепина на 5 мг окскарбазепина), без титрации дозы. Постепенная замена карбамазепина на трилептал чаще приводит к побочным явлениям. Гипонатриемии не наблюдалось ни у одного пациента.

## Выводы

Проведенное исследование показало эффективность трилептала при консервативном лечении классической тригеминальной невралгии, выражающуюся, прежде всего, практически в отсутствии нежелательных побочных явлений. Однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для выяснения стойкого клинического эффекта при длительном применении данного антиконвульсанта. При других тригеминальных невралгиях (постгерпетическая невралгия, супраорбитальная невралгия и др.) трилептал менее эффективен, как, впрочем, и карбамазепин. По-видимому, это объясняется несколькими отличными механизмами формирования прозопалгического синдрома у классической и симптоматической тригеминальной невралгии и других тригеминальных невралгий, имеющих невритический (сенсорный дефицит) компонент.

Фармакологический алгоритм лечения хронической боли облигатно включает антидепрессанты, среди которых наибольшее распространение получил неселективный ингибитор обратного захвата серотонина — амитриптилин, используемый в таблетированном виде в дозе 75 мг в сутки. Однако жидкие формы амитриптилина также способствуют купированию болевого пароксизма при вегетативных прозопалгиях, тригеминальной невралгии как при внутримышечном, так и при внутривенном введении. Стандартная терапия тригеминальной невралгии включает в себя не только базовые препараты в лице карбамазепина и его производных, антидепрессантов, но и дополнительные, к которым относятся седативные средства, витамины группы В, сосудорасширяющие препараты, физиолечение, биологические методы (транскраниальная магнитная стимуляция и электросудорожная терапия) и т.д.

Реабилитация в нейростоматологии на сегодняшний день — это неотъемлемая составная часть лечебного процесса и не может рассматриваться только как долевание; ее использование вторым этапом после завершения лечения малоэффективно. В целесообразном сочетании лечебных и реабилитационных мероприятий заключается рациональная профилактика функциональных нарушений, связанных непосредственно с лечением, в их комплексном совмещении кроется резерв для сокращения общих сроков излечения больных с болевыми синдромами в области лица и, соответственно, сроков пребывания в стационаре. Особое место в построении комплексной реабилитационной программы уделяется прогнозу течения основного патологического процесса, устранению причин, препятствующих дальнейшему восстановлению нарушенных функций и стойких анатомических изменений поврежденных тканей, которые препятствуют проведению медицинской реабилитации или делают ее невозможной.

В целях повышения эффективности медицинской реабилитации пациентов с болевыми синдромами лица реализована концепция эффективного взаимодополняющего сочетания консервативных методов в реабилитации с хирургическими методами, направленными на устранение причин, препятствующих полноценной реабилитации больных.

Задачей нашего реабилитационного центра для больных с хроническими болевыми синдромами орофациальной области является проведение заключительной медицинской реабилитации с целью максимально возможного восстановления нарушенных функций, закрепления достигнутых успехов лечения, социальной адаптации и повышение качества жизни.

В связи с большим разнообразием видов и механизмов развития болевого синдрома реально существует необходимость участия в их диагностике и лечении различных специалистов: неврологов, клинических электрофизиологов, физиотерапевтов и др. Только комплексный междисциплинарный подход к изучению теоретических и клинических проблем боли может решить назревшую задачу нашего времени — избавить людей от страданий, связанных с болью.

*Статья впервые была опубликована в журнале «Лечащий врач», №5, 2010. Печатается в сокращении.*

Регистрационное свидетельство №UA/9424/01/01-10 мг/1 мл №10, №UA/9424/01/02-20 мг/1 мл №5 от 25.02.09 г.

# НАЛБУФИН

ненаркотический опиоид  
с высоким уровнем безопасности

# ЛОВУШКА ПИКОВОЙ БОЛИ



**БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ**  **ЛИНИЯ 0 800 500 1320**

[www.zdravo.in.ua](http://www.zdravo.in.ua)

Эксклюзивное сопровождение лекарственных брендов

А.А. Бугай, А.В. Тхоревский,  
Главный военный клинический центр «ГВКГ» МО Украины, г. Киев

## Достижение надежной антиноцицептивной защиты препаратом Налбуфин («Rusan Pharma») при травматологических операциях

**П**роблема адекватности общей анестезии остается в центре внимания анестезиологов. Сама адекватность означает уровень защиты, необходимый при хирургическом вмешательстве, и определяется степенью травматичности операции.

На сегодняшний день большой интерес представляют разработки современных вариантов сбалансированной общей анестезии, основывающиеся на учете механизмов действия новых препаратов и на изучении влияния комбинированных форм наркоза на болевую и противоболевую системы. Достижение надежной антиноцицептивной защиты пациента возможно только при блокировании патологических импульсов как в афферентных, так и в эфферентных структурах центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2].

Решая вопрос о степени защиты пациента, необходимо учитывать реакцию организма не только на травму, но и на используемые обезболивающие препараты. Поэтому адекватной анестезией можно считать комплекс индивидуальной анестезиологической защиты, предупреждающий воздействие операционного стресса путем блокады ноцицептивной информации и стимулирующий противоболевую систему.

Действие такого комплекса лекарственных средств должно быть направлено на устранение энергоструктурного дефицита [3, 4].

За последнее десятилетие за рубежом и в нашей стране появилось много различных синтетических анальгетиков из группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. Таким опиоидным анальгетиком нового поколения является Налбуфин — полусинтетический анальгетик фенантренового ряда, синтезированный на основе оксиморфона и антагониста — налоксона.

Налбуфин — агонист каппа и сигма рецепторов, антагонист мю-опиатных рецепторов. Налбуфин нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на разных уровнях ЦНС, воздействуя на высшие отделы головного мозга. Благодаря этому препарат обладает выраженным обезболивающим эффектом, не оказывает гипердинамическое действие на кровообращение,

кардиодепрессивное влияние — на миокард, не повышает давление в системе легочной артерии и частоту сердечных сокращений, стабилизирует вегетативную и нейроэндокринную системы. В меньшей степени, чем морфин, промедол, фентанил, угнетает дыхательный центр и не воздействует на моторику пищевого канала. Налбуфин не оказывает существенного влияния на давление в желчных протоках. Предупреждает послеоперационную тошноту и рвоту.

**Целью** работы был анализ результатов применения Налбуфина («Rusan Pharma») в качестве препарата для центральной аналгезии при травматологических операциях.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением исследователей было 20 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике травматологии Главного военного клинического центра «ГВКГ» Министерства обороны Украины, которые в качестве центрального анальгетика принимали Налбуфин («Rusan Pharma»). Возраст пациентов варьировал от 33 до 69 лет. Все операции выполнялись в плановом порядке. Продолжительность анестезии на основе Налбуфина составила от 1 до 3 часов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: ишемическая болезнь сердца — 6 пациентов, артериальная гипертензия 2-й и 3-й ст. — 6, ожирение — 2, сахарный диабет 2-го типа — 4, варикоз нижних конечностей — 2 пациента.

Премедикацию осуществляли путем внутримышечного введения Налбуфина в дозе 0,1 мг/кг за 30 минут до операции.

Перед индукцией внутривенно вводили атропин 0,1% — 0,3–0,4 мл, затем Налбуфин в дозе 0,3–3 мг/кг. После экспозиции 5–8 минут с целью прекураризации вводили ардуан — 1–2 мг, затем тиопентал натрия — 4–5 мг/кг, через 2–3 минуты дитилин в дозе 100–200 мг. Выполняли интубацию трахеи и осуществляли искусственную вентиляцию легких.

Во время вводного наркоза фиксировали стабильность показателей гемодинамики на всех этапах индукции.

На основном этапе общей анестезии проводили периодическое фракционное введение Налбуфина в дозе 0,25–0,5 мг/кг внутривенно медленно и дипривана по 50 мг каждые 25–30 минут.

### Результаты и их обсуждение

Под действием Налбуфина в премедикации авторы наблюдали выраженную седацию, стабилизацию артериального давления и частоты сердечных сокращений, урежение частоты дыхания, не имеющее клинического значения. Для этого препарата характерно наличие эффекта «потолка» дозирования, его предел составляет около 30 мг на 70 кг. Дальнейшее повышение дозы Налбуфина не усиливает анальгезию и депрессию дыхания.

Анализируя расход введенного препарата, следует отметить, что в 90% случаев анестезии применение дополнительной дозы анальгетика после индукционной не потребовалось.

Адекватность наркоза подтверждалась устойчивостью показателей центральной гемодинамики. К окончанию операции и анестезии наблюдалось плавное восстановление спонтанного дыхания и быстрое пробуждение пациента при удовлетворительном мышечном тоне. Седативный и выраженный противокашлевой эффекты Налбуфина позволяли производить экстубацию трахеи без каких-либо признаков дискомфорта у пациента. Анальгетическое действие препарата сохранялось на протяжении 6–8 часов после общей анестезии.

### Выводы

1. Методика центральной анальгезии с применением Налбуфина способствует надежной защите пациентов от операционного стресса и значительно снижает возникновение осложнений у больных, в том числе имеющих отягощенный соматический анамнез и отнесенных к группе высокого риска.

2. Введение Налбуфина до интубации обеспечивает адекватную защиту пациента от операционного стресса и снижает общее количество вводимых гипнотиков.

3. В отличие от препаратов группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов Налбуфин не повышает артериальное давление и частоту сердечных сокращений, что особенно важно при оперировании пациентов со скомпрометированной сердечно-сосудистой системой.

4. Налбуфин предупреждает послеоперационную тошноту и рвоту. Анальгетическое действие препарата сохраняется на протяжении 6–8 часов после общей анестезии.

5. Налбуфин не включен в «Перелік наркотичних засобів психотропних речовин і прекурсорів», утвержденный Кабинетом Министров Украины, что упрощает процедуру назначения и списания обезболивающих средств.

### Литература

1. Инструкция к медицинскому использованию препарата Налбуфин, утвержденная приказом Министерства здравоохранения Украины от 25.02.09 г. №120.
2. Бертрам Г. Базисная и клиническая фармакология / Г. Бертрам, Д. Канцунг. — Спб.: Невский диалект, 1998. — С. 558–578.
3. Руденко М.И. Применение нового анальгетика Нубаина в клинической практике / М.И. Руденко // Воен.-мед. журн. — 2000. — №9. — С. 12.
4. Tammisto T, Tigerstedt I. Comparison of the analgesic effects of intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with postoperative pain // Acta Anaesthesiol. Scan. — 1977. — Vol. 21. — P. 390–394.
5. Bikhazi G.B. Comparison of morphine and nalbuphine in postoperative pediatric patients // Anesthesiol. Rev. — 1978. — Vol. 7. — P. 34–36.
6. Fahmy N.R. Agonist/antagonist opioid analgesics: Nalbuphine hydrochloride. In: Estafanous F.G., ed. Opioids in analgesia. — Boston: Butterworths, 1983. — P. 20–27.
7. Magruder M.R., Christofforetti R., Difazio C.A. Balanced anesthesia with nalbuphine // Anesthesiol. Rev. — 1980. — Vol. 7. — P. 25–29.
8. Fahmy N.R. Nalbuphine in 'balanced' anesthesia: its analgesic efficacy and haemodynamic effects // Anesthesiology. — 1980. — Vol. 54. — P. 566.
9. Romagnoli A., Keates A.S. Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine // Clin. Pharmacol. Ther. — 1980. — Vol. 27. — P. 478–485.
10. Lewis J.R. Evaluation of new analgesics // JAMA. — 1980. — Vol. 243. — P. 1465–1467.

\*\*\*

дайджест

дайджест

дайджест

## Риск применения эпидуральной и спинальной анестезии сильно преувеличен

Британские ученые установили, что риск осложнений при применении эпидуральной и спинальной анестезии во время родов и ряда хирургических операций сильно преувеличен.

Исследователи Объединенной королевской больницы английского города Бат проанализировали, какие осложнения возникают в результате применения эпидуральной и спинальной анестезии каждый год. Они выяснили, что риск осложнений в среднем составляет один к 23 тысячам, т.е. в 10 раз ниже, чем полагали раньше. Исследователи подчеркивают важность предоставления пациентам достоверной информации о риске применения этих видов анестезии. Эпидуральная и спинальная анестезия обеспечивают местное обезболивание. При этом растворы местноанестезирующих и других препаратов вводятся в определенный участок позвоночника через катетер. Эта анестезия позволяет обезболить нижнюю часть тела и используется при родах, кесаревом сечении, а также операциях на коленных и тазобедренных суставах.

Ученые собрали данные со всех больниц на территории Союзного Королевства и выяснили, что за год спинальная и эпидуральная анестезии применялись примерно 700 тысяч раз.

При этом долгосрочный вред здоровью был нанесен от 14 до 30 пациентам. В некоторых случаях речь идет об онемении того или иного участка ноги, в других — о параличе и смерти. В большинстве случаев к осложнениям привела индивидуальная реакция на процедуру, а не ошибки при ее осуществлении. При этом риск для рожениц особенно низок, составляя примерно один к 80 тысячам.

В случае с остальными пациентами риск выше, поскольку они, как правило, старше, и состояние их здоровья хуже. Кроме того, в случае серьезных операций эпидуральную анестезию иногда приходится применять на протяжении нескольких дней.

Серьезными осложнениями могут стать инфицирование нервов или спинного мозга (менингит, абсцесс), кровотечение и образование кровяных сгустков (гематом), механическое повреждение нервов и нарушение кровоснабжения спинного мозга. Все эти осложнения могут привести к неизлечимому поражению нервов и даже параличу.

<http://www.medlinks.ru>

M. Del Tacca, R. Colucci, M. Fornai, C. Blandizzi,  
Университет Пизы, Италия

## Мелоксикам — нестероидное противовоспалительное средство с избирательным подавлением изофермента циклооксигеназы-2: клиническая эффективность

### Остеоартрит

Остеоартрит (ОА) является хроническим прогрессирующим заболеванием суставов неизвестной этиологии, характеризующимся дегенеративными изменениями хрящей и пролиферацией костей. К клиническим признакам ОА относятся боль (как при движении, так и в покое), ограничение подвижности, отек и частичная или полная потеря функциональной способности пораженного сустава (суставов). Общеизвестным является тот факт, что лечение ОА направлено на подавление симптомов и может модифицировать структуру сустава [23]. Известно лишь одно клиническое исследование препарата, отвечающего этим требованиям и предположительно модифицирующего течение заболевания, которое было опубликовано достаточно давно. В этом исследовании по данным рентгенографической оценки развития заболевания у пациентов с ОА коленного сустава были выявлены значимые результаты долгосрочного лечения глюкозаминном в сравнении с плацебо [24]. Хотя эти результаты и являются многообещающими, однако требуются дополнительные доказательства для определения роли так называемых болезнь-модифицирующих препаратов при лечении ОА. Ослабление боли, воспаления и связанных с ними симптомов в настоящий момент все же остается первоочередной целью фармакологического воздействия у пациентов с ОА. Согласно ныне действующим рекомендациям Американской коллегии ревматологов при ОА назначается терапия неопиоидными анальгетиками, неселективными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с одновременным приемом гастропротекторных средств или селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [25]. Местнодействующие и внутрисуставные средства могут быть назначены пациентам в индивидуальном порядке, при этом наиболее значимыми подходами к лечению ОА являются нефармакологические методы [25]. Подобные рекомендации были опубликованы Европейской антиревматической лигой [26]. При лечении артрита НПВП используют, главным образом, для снижения боли.

Селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам имеет преимущества по сравнению с неселективными НПВП в отношении гастроинтестинальной (ГИ) переносимости и, таким образом, может рассматриваться в качестве рекомендуемого препарата для фармакологического лечения ОА. Терапевтический потенциал мелоксикама по этому показанию был изучен в рандомизированных контролируемых исследованиях в сравнении с плацебо или другими хорошо известными НПВП, открытых и обсервационных когортных исследованиях. В большинстве исследований первичным результатом стало снижение боли в пораженном суставе/суставах при движении и/или в покое (общее оценивание при помощи визуальной аналоговой шкалы интенсивности боли [ВАШ]). Результаты наиболее важных исследований рассматриваются ниже.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании, в котором оценивалась эффективность перорального приема мелоксикама в дозировках 3,75; 7,5 и 15 мг в сутки по сравнению с диклофенаком в дозировке 100 мг в сутки и плацебо у 774 пациентов с подтвержденным ОА коленного или тазобедренного сустава. Курс лечения составлял 12 недель. В этом исследовании главные критерии эффективности включали индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index), утвержденный оценочный инструмент для определения значимых показателей ОА, таких как боль, тугоподвижность и функциональная недостаточность, при помощи опросника, состоящего из 24 пунктов [28]. Значительное улучшение по всем показателям наблюдалось у пациентов, которые прошли лечение мелоксикамом в дозе 7,5–15 мг в сутки или диклофенаком, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Среднее уменьшение общего значения индекса WOMAC было 15,3–18,9 или 21,2 по сравнению с 10,2 соответственно; в то же время при использовании минимальной дозы мелоксикама (3,75 мг в сутки) значительная эффективность была выявлена только по показателю уменьшения ригидности (рис. 1). Анализ других

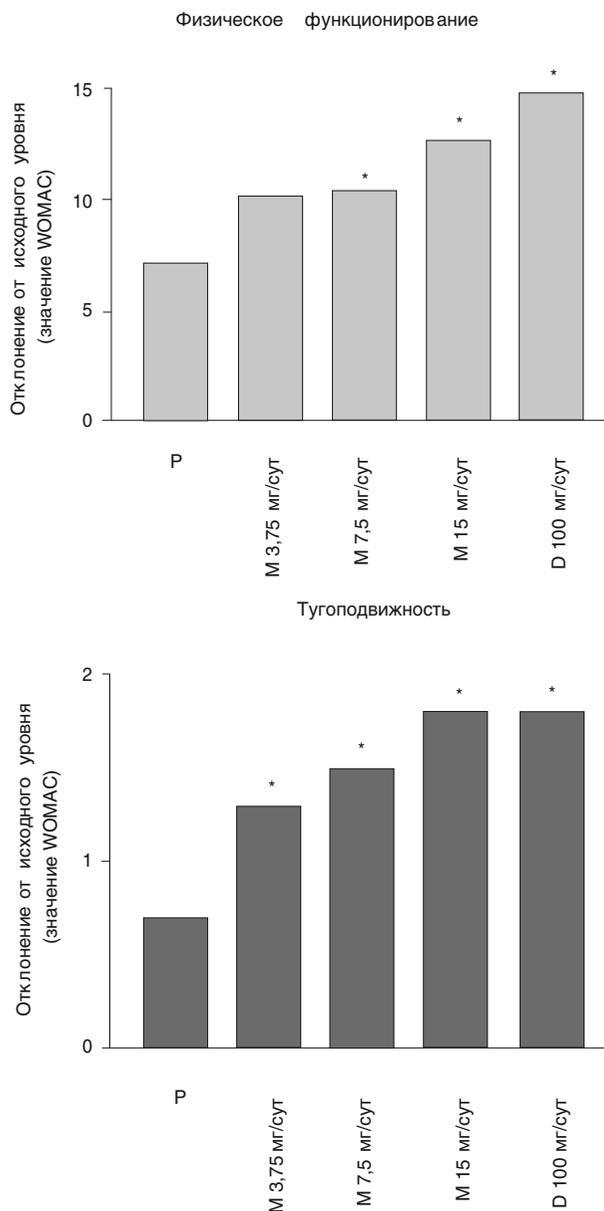
показателей эффективности (общей оценки пациентами уровня боли, измеряемой по ВАШ, и общей оценки пациентами и исследователями результатов лечения заболевания) также подтвердил эти результаты. Эффективность мелоксикама была выявлена после 2-недельного курса лечения и наблюдалась до окончания лечения, а также оказалась зависимой от дозы. И наоборот, не было выявлено значительной разницы в количестве случаев развития отрицательных ГИ реакций в зависимости от дозировки. Число их было приблизительно таким же, как при использовании плацебо, и ниже, чем при приеме диклофенака, для всех дозировок мелоксикама (17,2% для плацебо; 19,5; 20,1 и 17,3% для мелоксикама в дозировке 3,75; 7,5 и 15 мг в сутки соответственно и 28,1% — для диклофенака). Как было отмечено исследователями, такое отсутствие связи между возникновением отрицательных ГИ реакций и дозировкой мелоксикама делает гибким подход к назначению дозы препарата в диапазоне 7,5–15 мг в сутки.

В рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором принимало участие 513 пациентов с ОА коленного сустава, эффективность лечения по показателям уменьшения боли при движении в пораженных суставах ( $p < 0,01$  и  $p < 0,03$  соответственно в сравнении с плацебо) при применении мелоксикама в дозировке 7,5 или 15 мг в сутки была значительно выше по сравнению с плацебо после 3 недель лечения, тогда как по показателю уменьшения боли в состоянии покоя только дозировка 15 мг в сутки была значительно эффективнее плацебо ( $p < 0,02$  в сравнении с плацебо) [29]. Обе дозировки были хорошо переносимы.

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 258 пациентов с ОА коленного сустава эффективность применения мелоксикама в дозировке 15 мг в сутки была сравнима с эффективностью использования диклофенака с контролируемым высвобождением в дозировке 100 мг в сутки после 6-недельного лечения [30]. При обоих подходах к фармакотерапии отмечалось клиническое улучшение по показателям боль при движении, общая эффективность и сопутствующий прием парацетамола (ацетаминофена). Несколько лучшая положительная динамика была отмечена при использовании мелоксикама, однако значительной разницы между этими двумя подходами к лечению выявлено не было. При использовании диклофенака отмечалось большее число случаев побочных ГИ реакций, чем при использовании мелоксикама (26% против 16%).

Дегнер и соавторы изучали эффективность лечения мелоксикамом в условиях планового его применения по данным проспективного долгосрочного (6 месяцев) обсервационного когортного исследования [32]. У пациентов ( $n=4526$ ) было диагностировано обострение хронического ревматического заболевания, требующего лечения с назначением НПВП. Наиболее распространенными диагнозами были ОА ( $n=2593$ ) и ревматоидный артрит ( $n=1402$ ). Группы пациентов были рандомизированы для терапии мелоксикамом ( $n=2530$ ) или другими НПВП (диклофенак, ибупрофен, пироксикам или индометацин;  $n=1996$ ).

Большинство пациентов (78%) в группе мелоксикама получали препарат в малой дозе ( $\leq 7$  мг в сутки). Серьезных отличий по показателям эффективности (общее состояние здоровья, боль, активность заболевания и функциональные нарушения), которые измерялись по 4-балльной вербальной оценочной шкале (VRS) между двумя группами лечения выявлено не было. Показатели общего состояния здоровья снизились с  $2,27 \pm 0,84$  вначале до  $1,58 \pm 0,77$  после приема мелоксикама (разница  $-0,69$ ) и со значения  $2,25 \pm 0,81$



**Рис. 1. Средние отклонения от исходного уровня значений индекса WOMAC для физического функционирования сустава и тугоподвижности у пациентов с ортоартрозом при лечении плацебо (P), мелоксикамом (M) в дозе 3,75–15 мг в сутки или диклофенаком (D) в дозе 100 мг в сутки**

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо [27]. В рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором принимали участие 229 пациентов, оценивалась эффективность и переносимость мелоксикама в дозировке 7,5 мг в сутки при краткосрочном (14 дней) его приеме по сравнению с применением диклофенака с контролируемым высвобождением в дозировке 100 мг в сутки для лечения остеоартрита поясничного отдела позвоночника [31]. Оба используемых метода лечения показали приблизительно одинаковые результаты в отношении снижения боли в спине при движениях, что стало заметно через 3 дня лечения ( $p < 0,05$  в сравнении с исходным уровнем). Не было выявлено никаких существенных различий в эффективности между изучаемыми подходами к лечению, однако как исследователи, так и пациенты отметили, что общая переносимость мелоксикама значительно лучше, чем диклофенака ( $p=0,0072$  и  $p=0,049$  соответственно).

до  $1,66 \pm 0,75$  — после приема сравниваемого НПВП ( $-0,59$ ). Аналогичными были изменения значений при изучении приема мелоксикама в сравнении с альтернативными НПВП, они составили:  $-1,71$  против  $-1,61$  для показателя боль при движении;  $-1,62$  против  $-1,61$  — для показателя боль в состоянии покоя;  $-1,48$  против  $-1,38$  — для показателя активность заболевания;  $-1,57$  против  $-1,53$  — для показателя функциональные нарушения. Однако у реципиентов мелоксикама было зафиксировано значительно меньшее количество побочных реакций со стороны пищевого канала ( $1,80\%$  против  $3,20\%$ ; относительный риск  $0,56$  [95% ДИ  $0,39-0,82$ ]). Значимые отличия в пользу мелоксикама наблюдались также по таким показателям, как возникновение боли в животе, развитие гастритов, диспепсии и желудочно-кишечного кровотечения. При этом, хотя обе группы лечения были хорошо сопоставимы по возрасту, полу и диагнозу, имелись случаи селективного предписания мелоксикама пациентам, у которых отсутствовала реакция на НПВП, возникали побочные эффекты вследствие приема НПВП при предыдущих курсах лечения или лицам с более тяжелыми формами заболевания. В общем, выводы этого исследования подтвердили данные, касающиеся профиля эффективности/переносимости мелоксикама, которые были получены в контролируемых клинических исследованиях.

### Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) является прогрессирующим дегенеративным заболеванием, при котором поражаются различные суставы (преимущественно мелкие), и характеризуется их воспалением и системными проявлениями. Основной целью лечения РА является контроль активности заболевания, замедление развития поражения сустава, уменьшение боли и воспаления, а также обеспечение пациентам возможности нормальной жизнедеятельности [33]. Поскольку у пациентов с РА поражение суставов и потеря трудоспособности развиваются быстро, то ключевыми факторами лечения этого заболевания являются ранняя диагностика и незамедлительное назначение эффективной терапии [34]. Хотя основным методом лечения является раннее назначение болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (DMARDs), НПВП (зачастую используются в комплексе с DMARDs) играют ощутимую роль в облегчении симптомов РА [35]. Необходимо отметить, что НПВП обеспечивают быстрый результат, но не оказывают никакого эффекта при долгосрочных структурных изменениях и, таким образом, не могут назначаться в качестве терапии первого ряда вместо МТЗБПрП. Критерии, используемые для клинической оценки препаратов, назначаемых при РА, включают боль, физическую нетрудоспособность, общую оценку пациентом и исследователем, количество припухших/болезненных суставов, ревматические пробы и прогрессирование по данным рентгенографии при долгосрочных исследованиях (длительностью  $\geq 1$  года) [36]. В большинстве исследований по изучению эффективности НПВП рассматриваются симптоматические параметры (снижение боли, утренняя скованность и утомляемость).

Эффективность мелоксикама в ослаблении симптомов РА и его переносимость изучались в многочисленных открытых и управляемых исследованиях. В мультицентровом двойном слепом исследовании по определению эффективной дозы препарата 423 пациента с РА были распределены на группы для лечения мелоксикамом в дозе 7,5 или 15 мг в сутки в течение 3 недель [37]. Обе дозировки были эффективными, наблюдались значительные улучшения в сравнении с исходным уровнем суставного индекса Ричи (параметр оценки болезненности суставов) и показателей утренней боли ( $p < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем для обоих параметров). Не было выявлено значительных отличий при дозировках 7,5 и 15 мг в сутки по определяемой пациентом общей эффективности или другим вторичным параметрам, таким как ночная боль и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Однако прием большей дозы оказывал значительно лучшее влияние на утреннюю скованность и силу сжатия кисти ( $p < 0,05$  в сравнении с мелоксикамом в дозе 7,5 мг в сутки). Уровни оцениваемой пациентом общей переносимости были одинаковы в обеих группах.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 468 пациентов с РА после 3-недельного курса лечения мелоксикамом в дозе 15 мг в сутки были получены значительно лучшие результаты в сравнении с плацебо по трем из четырех параметров первичной эффективности (активность заболевания по оценке пациента и исследователя и уменьшение числа болезненных суставов;  $p < 0,05$  в сравнении с плацебо) [38]. Мелоксикам в дозе 7,5 мг в сутки оказал значительно большую эффективность по сравнению с плацебо по влиянию на показатели активности заболевания по оценке пациента и количества болезненных суставов. Прием препарата ни в одной из двух дозировок не показал статистического отличия в сравнении с плацебо по уменьшению числа припухших суставов. Лечение было хорошо переносимым; побочные реакции со стороны пищевого канала наблюдались у 11% пациентов, принимавших плацебо, и у 11% и 16% пациентов в группах мелоксикама в дозировке 7,5 мг и 15 мг в сутки соответственно.

В открытом исследовании с участием 357 пациентов с РА изучалась долгосрочная эффективность и переносимость приема мелоксикама в дозировке 15 мг в сутки в течение более чем 18-месячного периода [39]. В этом исследовании наблюдалось значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем по нескольким параметрам, включая динамику заболевания, общее состояние, индекс Ричи, утреннюю скованность, силу сжатия кисти и утреннюю или ночную боль. После приблизительно 6 месяцев лечения эти показатели улучшились максимально. В то же время средний показатель общей эффективности (оценка проводилась пациентами по ВАШ от 0 [отлично] до 10 [бесполезно]) составил 3,32 см (3,1 см — стандартное отклонение). Примечательно, что эффективность сохранялась на протяжении всего исследования, и показатели частоты прекращения лечения из-за отсутствия эффективности и возникновения побочных реакций составили 11,4% и 13,7% соответственно. Наиболее



частыми побочными реакциями были гастроинтестинальные (28%), костно-мышечные (21%), кожные (18%) и респираторные (15%) нарушения. Как было отмечено исследователями, полученные в этом испытании данные по эффективности и переносимости мелоксикама свилетельствовали в пользу данного препарата по сравнению с данными по другим неселективным НПВП. Это подтверждается результатами прямого сравнения данных по мелоксикаму и наиболее часто применяемым НПВП.

В двойном слепом исследовании длительностью 6 месяцев с участием 379 пациентов с РА применение мелоксикама в дозе 7,5 мг в сутки оказалось таким же эффективным по всем первичным конечным точкам эффективности (общая эффективность по оценке пациента и исследователя, число припухших и болезненных суставов) и большинству вторичных конечных точек эффективности, как использование напроксена в дозе 750 мг в сутки [40]. И только по параметру степень припухлости суставов и числу случаев прекращения приема препарата из-за отсутствия эффекта лечение напроксеном имело преимущество перед терапией мелоксикамом. Однако у мелоксикама была лучшая по сравнению с напроксеном переносимость: реже возникали побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (30,3% в сравнении с 44,7%), было меньшее число случаев отмены лечения из-за побочных реакций со стороны ЖКТ, наблюдался улучшенный гематологический/биохимический профиль (в отношении показателей гемоглобина, сывороточного креатинина и мочевины).

Внутримышечное (в/м) введение растворов НПВП может быть целесообразным для краткосрочного лечения ревматических заболеваний, связанных с острой болью, таких как обострения РА, ОА или невралгия седалищного нерва, поскольку оно позволяет быстро достигнуть максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови ( $C_{max}$ ) и, следовательно, привести к быстрому наступлению клинического эффекта. При в/м введении мелоксикама  $C_{max}$  достигается в течение 1,5 часа (по сравнению с 5–6 часами при пероральном приеме), таким образом, данный путь введения может рассматриваться в качестве предпочтительного метода при лечении в случаях, требующих быстрой анальгезии [22]. Эффективность перорального приема по сравнению с в/м введением мелоксикама в дозе 15 мг в сутки в течение 7-дневного периода сравнивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принимали участие 346 пациентов с РА [41]. Хотя и не было выявлено серьезных отличий между двумя способами введения препарата по показателям общей боли или активности заболевания (по которым было достигнуто значительное улучшение в сравнении с плацебо;  $p < 0,001$ ), но все же при в/м введении значение параметров скорость получения эффекта (в течение первых 6 часов) и длительность утренней скованности ( $p = 0,012$  и  $p = 0,026$  соответственно в сравнении с пероральным приемом) были выше. Число пациентов, у которых уменьшилась боль в течение 6 часов после начала лечения при помощи перорального или в/м введения мелоксикама,

составило 47% и 61% соответственно ( $p \leq 0,005$ ). Местная переносимость инъекций мелоксикама была такой же, как и при инъекциях плацебо.

### Другие заболевания костно-мышечной системы

Мелоксикам также успешно применялся для лечения боли, связанной с анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) или другими скелетно-мышечными нарушениями, которые могли вызвать острое околоустьное воспаление или боль в нижней части спины.

Анкилозирующий спондилит является воспалительным заболеванием, при котором в первую очередь поражается позвоночник (хотя также могут быть затронуты и периферические суставы). Внесуставные ревматические заболевания характеризуются воспалением околоустьных тканей (например, сухожилия, связки или капсула сустава) при отсутствии инфекций или системных заболеваний; при этом, как правило, наблюдается развитие острого тендинита сухожилий бицепса или мышц плечевого пояса. Поскольку боль вместе с функциональными нарушениями являются основными симптомами при анкилозирующем спондилите и других внесуставных ревматических заболеваниях, то фармакологическая терапия зачастую основывается на применении НПВП [42, 43].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивалась короткая и долгосрочная эффективность и переносимость мелоксикама в дозировке 15 и 22,5 мг в сутки и пироксикама в дозировке 20 мг в сутки у пациентов с анкилозирующим спондилитом ( $n = 473$ ) [44]. После 6 недель лечения процентное число респондентов ( $\geq 50\%$  улучшений по ВАШ общей оценки состояния и показателю прерывания лечения из-за отсутствия эффективности) в 4 исследуемых группах составило: 21% (плацебо), 43% (пироксикам), 50% (мелоксикам в дозе 15 мг в сутки) и 47% (мелоксикам в дозе 22,5 мг в сутки). При этом показатели во всех трех группах активного лечения значительно отличались от показателей группы плацебо ( $p < 0,05$ ). После 1 года лечения процентные соотношения составили 17%, 37%, 50% и 43% соответственно ( $p < 0,05$  в сравнении с плацебо для всех групп активного лечения). Во всех группах лечения не было выявлено значимой разницы практически по всем контрольным параметрам, за исключением того, что число пациентов, которые прервали участие в исследовании по какой-либо причине, было меньше в группе мелоксикама в дозе 22,5 мг в сутки (37%) по сравнению с группами мелоксикама в дозе 15 мг в сутки или пироксикама в дозе 20 мг в сутки (обе группы по 53%;  $p < 0,05$  по сравнению с группой мелоксикама в дозе 22,5 мг в сутки). К окончанию исследования связанные с приемом лекарства побочные реакции со стороны ЖКТ (язва, перфорирующая язва, кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, гастрит, боль в животе, диспепсия, тошнота и рвота) были отмечены у 13% пациентов группы плацебо, 32% — группы пироксикама, 18% — группы мелоксикама в дозе 15 мг в сутки и 20% — группы мелоксикама в дозе 22,5 мг в сутки. Число таких реакций в группе пироксикама было существенно выше

по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,01$ ) и обеими группами мелоксикама ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что некоторые побочные реакции возникали после первых 6 недель лечения. Исследователями был сделан вывод, что для выявления незначительных отличий в клинической эффективности применения различных НПВП в разных дозировках потребуются исследование на протяжении довольно длительного периода лечения. Также исследователями было поставлено под сомнение обоснование настоящего лечения НПВП среди пациентов с анкилозирующим спондилитом [44].

В международном двойном слепом исследовании, проводимом Vidal и соавторами [45], оценивалась эффективность применения мелоксикама для уменьшения острой околоушной боли в плече. В этом 2-недельном исследовании, где первичным показателем эффективности было уменьшение боли по оценке пациента после 7 дней лечения, 599 больных с ревматизмом мягких тканей плеча были рандомизированы на группы лечения мелоксикамом в дозах 7,5 мг и 15 мг в сутки внутрь и пироксикамом в дозе 20 мг в сутки внутрь. Во всех группах лечения наблюдалась сходная эффективность по снижению боли на 7-й день. Однако для мелоксикама, по сравнению с пироксикамом, было характерным более быстрое начало действия у значительно большего количества пациентов — у них наблюдалось купирование боли при движении на протяжении 1–3 дней (рис. 2). Обоснованием более раннего начала купирования боли, которое наблюдалось у пациентов в группе мелоксикама, является различие в фармакокинетике двух препаратов (мелоксикам достигает стабильной концентрации в плазме после 3–4 дней лечения по сравнению с 7–10 днями для пироксикама). Более того, в группе мелоксикама всего несколько пациентов прервали лечение из-за развития побочных реакций [45].

Острая боль в нижней части спины, которая обычно возникает вследствие нетипичных движений или растяжений в поясничной области позвоночника, является чрезвычайно мучительным состоянием, при котором требуется быстрая анальгезия. Лечение мелоксикамом в дозе 15 мг в сутки и пироксикамом в дозе 20 мг в сутки обеспечивает быстрое купирование боли — среднее время наступления анальгезии равно 40–45 минутам. Такое лечение стало объектом изучения в мультицентровом рандомизированном открытом исследовании, в котором принимали участие 160 пациентов с острой болью в нижней части спины [46]. Оба препарата вводились в/м в первый день, а затем принимались перорально на протяжении последующих 7 дней. К окончанию исследования у 82% и 81% пациентов, которые принимали мелоксикам и пироксикам соответственно, были отмечены отсутствие или незначительные болевые ощущения при движении; у 53% и 51% соответственно не наблюдалось никаких ограничений повседневной активности.

Результаты двух мультицентровых двойных слепых исследований показали, что прием мелоксикама в дозах 7,5 и 15 мг в сутки более эффективен, чем прием плацебо, и так же эффективен, как прием диклофенака в дозе 150 мг в сутки для снижения боли, связанной

с острой ишиалгией [47]. В плацебо-контролируемых исследованиях с диклофенаком принимали участие 532 и 489 пациента соответственно. Показатель снижения общей боли (оценивался пациентом по ВАШ) по сравнению с исходным уровнем и на 7-й день лечения был значительно большим у пациентов, принимавших мелоксикам (в обеих дозировках) по сравнению с теми, кто принимал плацебо, и этот показатель в группе мелоксикама в дозе 15 мг в сутки значительно превосходил показатель в группе плацебо после трех дней лечения. В контролируемом диклофенаком исследовании эффективность в группе мелоксикама была подобна эффективности в группе диклофенака. Разница по показателю общей боли (оценивалась по методу наименьших квадратов пределов среднего) для реципиентов диклофенака, мелоксикама в дозе 7,5 мг в сутки и мелоксикама в дозе 15 мг в сутки была  $-40 \pm 2$  (-54%),  $-40 \pm 2$  (-52%) и  $-41 \pm 2$  (-54%) соответственно на 7-й день и  $-57 \pm 2$  (-77%),  $-57 \pm 2$  (-75%) и  $-56 \pm 2$  (-73%) — на 14-й день.

### Послеоперационная боль

Неселективные НПВП часто используются для лечения послеоперационной боли. Однако пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, подвержены более высокому риску развития желудочно-кишечных, почечных или гемостатических побочных реакций. Избирательные ингибиторы ЦОГ-2 обладают преимуществом — улучшенным профилем переносимости и могут быть особенно полезны для таких пациентов.

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования мелоксикам является эффективным средством для купирования послеоперационной боли после абдоминальной гистерэктомии [48]. Тридцать шесть женщин, перенесших гистерэктомию, выполненную под общей анестезией, были рандомизированы на группы для ректального введения мелоксикама перед операцией в дозе 15 мг или плацебо. Им также вводился морфин внутривенно в начале операции и после операции при помощи системы анальгезии,

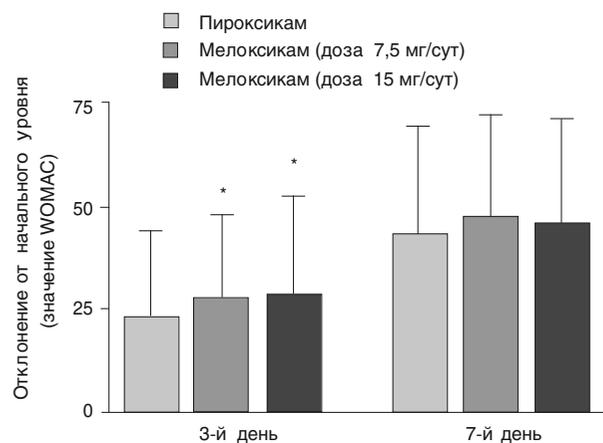


Рис. 2. Среднее отклонение от исходного уровня по ВАШ боли при движении у пациентов с острым внесуставным ревматизмом плеча, которые принимали мелоксикам в дозах 7,5 мг или 15 мг в сутки или пироксикам в дозе 20 мг в сутки (\* —  $p < 0,05$  по сравнению с пироксикамом) [45]



управляемой пациентом (АУП). Средние значения всех показателей боли в покое, при движении и откашливании (измерялись по ВАШ на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й и 24-й час после операции) были значительно меньше (на 46%, 29% и 23% соответственно) у пациентов, принимавших мелоксикам, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Однако значимой разницы в потреблении морфина при помощи системы АУП зафиксировано не было. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу паховой грыжи, было выявлено, что для предотвращения послеоперационной боли локальное инфилтративное введение мелоксикама в подфасциальное пространство пахового канала является столь же эффективным, как и внутривенное (в/в) введение этой же дозы (7,5 мг) препарата [49]. В двух группах не было обнаружено значительной разницы по показателям уровня боли или потребления дополнительных анальгетиков (парацетамол/кодеин или фентанил). Как и ожидалось, концентрация мелоксикама в плазме крови была значительно ниже после выполнения локальной инфилтрации.

### Потенциальная роль мелоксикама в сердечно-сосудистой протекции

По результатам недавно опубликованного второго пилотного исследования роли НПВП при лечении нестабильной стенокардии (NUT-2) были сделаны выводы, что мелоксикам может оказывать кардиопротекторное действие у пациентов с ишемической болезнью сердца [50]. Данные этого рандомизированного простого слепого исследования дали основание прийти к заключению, что назначение мелоксикама совместно со стандартной антитромботической терапией (аспирин и гепарин) больным с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST приводило к значительному сокращению числа сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с их количеством при отдельном применении только аспирина и гепарина. В исследовании принимали участие 120 пациентов, которые были рандомизированы на группы, в которых они получали либо только стандартную терапию, либо стандартную терапию плюс мелоксикам во время пребывания в больнице и на протяжении 30 дней после выписки. Лечение мелоксикамом проводилось путем внутривенного его введения (15 мг непосредственно в самом начале исследования), а затем в форме перорального применения (15 мг в сутки) на протяжении 30 дней. В течение периода пребывания в кардиологическом блоке интенсивной терапии было отмечено значительно меньшее количество случаев приступов стенокардии, инфарктов миокарда или смерти (первичный смешанный результат) среди пациентов, которые принимали мелоксикам, по сравнению с теми больными, которые получали только стандартную терапию (15% в сравнении с 38,3%;  $p=0,007$ ). В частности, у реципиентов мелоксикама значительно реже встречались случаи рецидивирующей стенокардии (15% в сравнении с 35%;  $p=0,02$ ). Аналогично, результаты в группе мелоксикама по вторичным показателям

были лучше по сравнению с контрольной группой, о чем свидетельствовало меньшее число необходимых процедур коронарной реваскуляризации, случаев инфарктов миокарда или смерти (10% против 26,7%;  $p=0,034$ ). Такая значительная разница между показателями в двух группах наблюдалась в течение 90-дневного периода последующего контроля. Значительные положительные эффекты, связываемые с приемом мелоксикама, могут быть обоснованы уменьшением сосудистого воспаления. Мелоксикам имел хорошую переносимость, в течение наблюдаемого периода не было отмечено случаев кровотечений или других осложнений.

Несмотря на ограничительные условия исследования (простой слепой метод, относительно малое число пациентов, «мягкие» конечные точки, на которые могло оказать влияние субъективное восприятие симптомов) [51], эти результаты являются обнадеживающими и ясно определяют необходимость дальнейших исследований потенциальных возможностей мелоксикама в терапии сердечно-сосудистой патологии.

### Переносимость

**Гастроинтестинальная переносимость.** Селективные ингибиторы ЦОГ-2 были разработаны с целью снижения риска возникновения побочных реакций со стороны ЖКТ, связанных с использованием неселективных НПВП, при сохранении их терапевтической эффективности [17]. Профиль GI переносимости избирательного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама, а также его клиническая эффективность изучались в серии исследований. В частности, два больших проспективных сравнительных исследования, проводимых с участием пациентов с ОА (международное крупномасштабное исследование безопасности мелоксикама — MELISSA и крупномасштабное оценивание безопасности и эффективности терапии ингибирования ЦОГ — SELECT), показали, что лечение мелоксикамом связано с меньшим уровнем GI токсичности в сравнении с лечением диклофенаком или пироксикамом [52, 53].

В исследовании MELISSA 4635 пациентов были рандомизированы (при помощи двойного слепого метода) в группу для лечения мелоксикамом в дозе 7,5 мг в сутки и 4688 пациентов — в группу для лечения диклофенаком в дозе 100 мг в сутки; в течение 28-дневного периода сравнивалась переносимость двух препаратов. В группе мелоксикама было зафиксировано значительно меньшее количество побочных реакций со стороны ЖКТ по сравнению с группой диклофенака (13% по сравнению с 19%;  $p<0,001$ ). В частности, мелоксикам был лучше переносим в отношении возникновения диспепсии, тошноты и рвоты, боли в животе и диареи. Кроме того, у значительно меньшего числа пациентов, принимавших мелоксикам, возникала необходимость в госпитализации (5 пациенто-дней пребывания в госпитале в сравнении со 121 пациенто-днем в группе диклофенака), и всего 3,02% пациентов группы мелоксикама по сравнению с 6,14% в группе диклофенака отказались от участия в исследовании по причине развития желудочно-кишечных побочных реакций ( $p<0,001$ ) [52].

В другом крупном рандомизированном двойном слепом исследовании SELECT длительностью 28 дней сравнивалась переносимость мелоксикама в дозе 7,5 мг в сутки (n=4320) и пироксикама в дозе 20 мг в сутки (n=4336). Результаты были подобны результатам, полученным в исследовании MELISSA, при этом число реципиентов мелоксикама, у которых возникли побочные ГИ реакции, было меньше, чем среди реципиентов пироксикама (10,3% в сравнении с 15,4%;  $p < 0,001$ ), такая же тенденция наблюдалась в отношении количества пациентов, которые отказались от участия в исследовании из-за побочных ГИ реакций (3,79% в сравнении с 5,26%;  $p < 0,01$ ) [53]. Таким образом, эти крупномасштабные проспективные контролируемые исследования показали, что прием мелоксикама связан с меньшим числом случаев побочных ГИ реакций, чем при лечении другими часто используемыми НПВП. В этих исследованиях предпочтительность профиля переносимости мелоксикама по сравнению с другими НПВП также подтверждалась данными о сочетанном приеме пациентами аспирина (табл. 1) [54].

Клинические исследования были подтверждены результатами проспективного двойного слепого исследования, в котором принимали участие 44 здоровых волонтера; в нем оценивался уровень повреждения слизистой оболочки в области пищевода, желудка и двенадцатиперстной зоны после 4 недель лечения мелоксикамом в дозе 15 мг в сутки, пироксикамом в дозе 20 мг в сутки или плацебо [55]. Пациенты прошли эндоскопическое исследование на начальном этапе и на 1-й, 7-й и 28-й день лечения. В эти периоды были получены биоптаты для оценивания микроскопических повреждений слизистой оболочки и определения содержания простагландина E2 (ПГЕ2). У пациентов из группы лечения пироксикамом наблюдались серьезные макроскопические повреждения слизистой оболочки желудка в 1-й день (с тенденцией к нормализации к 28-му дню), у реципиентов из группы мелоксикама или плацебо такие повреждения не наблюдались. Никаких значительных изменений концентрации ПГЕ2 в биоптатах слизистой оболочки во времени или между группами зафиксировано не было [55].

В ходе проведения в Великобритании исследования системы контроля безопасности назначаемых препаратов анализировалось возникновение побочных ГИ

реакций среди 19 087 пациентов, которым был прописан прием мелоксикама в качестве терапии в период между декабрем 1996 и мартом 1997 года. Согласно данным, полученным в результате выполнения этого исследования, число случаев возникновения серьезных ГИ осложнений у пациентов, которые не имели факторов риска, было низким [56]. Все участники получили опросники с просьбой предоставить информацию о побочных реакциях, которые возникали у них на протяжении 6 месяцев после первого приема мелоксикама; 50% этих анкет были получены обратно. В целом, у 203 (1,1%) пациентов были отмечены 252 предполагаемые побочные реакции на прием мелоксикама. Серьезные реакции возникали очень редко: в отчетах о ГИ реакциях было отмечено 20 случаев желудочно-кишечных кровотечений, 7 случаев мелены, 5 случаев неосложненной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и 4 случая перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки. На протяжении первого месяца наблюдения наиболее частой побочной реакцией была диспепсия с частотой проявления 28,3 на 1000 пациентов в месяц (частота снижалась на протяжении 2–6-го месяца наблюдения), тогда как частота возникновения кровотечений из верхнего отдела пищевого канала и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки во время наблюдения составляла 0,4 и 0,3 на 1000 пациентов в месяц соответственно. Эти результаты подтверждают данные о низкой частоте возникновения желудочно-кишечных заболеваний, полученные в клинических исследованиях. Однако у пациентов с заболеваниями пищевого канала в анамнезе и у тех, кому был назначен сопутствующий прием гастропротекторных препаратов, возросла частота возникновения диспепсии, желудочной боли и пептической язвы от 2 до 4 раз. Поэтому исследователи с осторожностью подходили к назначению мелоксикама пациентам, у которых присутствовали такие факторы риска со стороны ЖКТ [56].

В результате мета-анализа всех опубликованных в 1990–1998-х годах рандомизированных сравнительных исследований мелоксикама и других неселективных НПВП, в которых оценивалась ГИ переносимость проводимого лечения, было установлено, что мелоксикам продемонстрировал более предпочтительный профиль переносимости по сравнению с другими НПВП [57]. В общем, у пациентов, принимавших мелоксикам, наблюдалось

**Таблица 1. Частота случаев гастроинтестинальных побочных реакций у пациентов с ОА при лечении мелоксикамом, диклофенаком или пироксикамом в сочетании с приемом или без приема аспирина в течение 28 дней**

Показатель	MELISSA		SELECT	
	Группа лечения		Группа лечения	
	Мелоксикам, 7,5 мг в сутки	Диклофенак, 100 мг в сутки	Мелоксикам, 7,5 мг в сутки	Пироксикам, 20 мг в сутки
<b>Количество пациентов</b>				
Всего	4635	4688	4320	4336
Принимали аспирин	259	224	203	226
Не принимали аспирин	4376	4464	4117	4110
<b>Количество случаев побочных ГИ реакций, % числа пациентов</b>				
Общее	13,3	18,7	10,3	15,4
Принимали аспирин	15,3	23,3	13,3	19,9
Не принимали аспирин	13,2	18,6	10,2	15,2

Примечание: в целом, серьезность представляли всего 0,27% побочных реакций [54].

меньшее количество побочных ГИ реакций и снижался риск возникновения проблем ГИ токсичности, таких как диспепсия, прободение, язва и кровотечение. Относительный риск развития побочных ГИ реакций составлял 0,64 (95% ДИ 0,59–0,69) у пациентов, получавших лечение мелоксикамом, в сравнении с теми, кто принимал другие неселективные НПВП. В результате недавних мета-анализов были получены более точные оценки ГИ переносимости мелоксикама по сравнению с другими НПВП путем вовлечения в исследование очень большого числа пациентов [58, 59].

Singh и Triadafilopoulos оценивали количество случаев возникновения серьезных осложнений, со стороны ЖКТ (перфорации, обширные желудочно-кишечные кровотечения), у пациентов, которые принимали участие в клинических исследованиях. Были определены 35 исследований с участием 27 309 пациентов, получавших плацебо, мелоксикам и другие неселективные НПВП (табл. 2) [58]. Результаты этого мета-анализа подтвердили выводы о благоприятном профиле переносимости мелоксикама. Подобные выводы были получены Degner и соавторами, которые оценивали относительный риск возникновения побочных реакций, связанных с приемом мелоксикама, в сравнении с риском их развития при применении диклофенака или пироксикама, на основании обработки объединенных данных, полученных от 117 755 пациентов с ревматическими заболеваниями, которые принимали участие в 48 клинических испытаниях [59].

Необходимо отметить, что хотя при замене других неселективных НПВП мелоксикамом наблюдается относительное уменьшение числа побочных ГИ реакций, однако эти побочные эффекты полностью не исключаются, и для значительной части пациентов существует угроза возникновения проблем ГИ токсичности в случае назначения мелоксикама. Более того, большинство данных, касающихся ГИ переносимости мелоксикама, были получены в результате краткосрочных исследований. Для выяснения вопроса о том, будет ли лучше и до какой степени профиль ГИ переносимости мелоксикама по сравнению с другими НПВП в случае применения его в течение длительного периода, требуются дополнительные исследования.

**Гепатотоксичность.** При назначении НПВП необходимо учитывать возможность возникновения гепатотоксичных реакций, которые встречаются не так часто, как ГИ проблемы. В общем, число случаев возникновения поражений печени, связанных с приемом НПВП, составляют 5 на 100 000 человек в год, их клиническое проявление зависит от конкретного препарата, наибольший риск связывают с применением сулиндака [60]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают низким потенциалом возникновения заболеваний печени, возможно, даже меньшим, чем обычные НПВП [60, 61]. По нашим данным, мелоксикам был связан лишь с одним случаем печеночной токсичности (острый гепатит) [62].

**Ренальные побочные реакции.** При назначении НПВП возможно возникновение ренальных побочных реакций, таких как жидкостные и электролитные нарушения, тубулоинтерстициальный нефрит, сосочковый некроз и острая почечная недостаточность [63]. Ренальные побочные реакции вследствие лечения НПВП могут встречаться приблизительно в 5% случаев [64]. Как правило, эти осложнения развиваются по причине вызываемого НПВП снижения синтеза простагландина [65]. Известно, что в случаях таких патологий, как застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, гиповолемия, нефроз или хроническая почечная недостаточность, обеспечение почечного кровотока и клубочковой фильтрации зависит от компенсаторной активности локальных ЦОГ-связанных простагландинов. Ингибирование ЦОГ, вызываемое НПВП, может оказывать влияние на этот компенсаторный механизм и способствовать возникновению острой почечной недостаточности [65]. Исследования на животной модели и клинические исследования показали, что ЦОГ-1 и ЦОГ-2 конститутивно экспрессируются в почке, и обе изоформы участвуют в регулировании ренальной функции [66]. Однако до сих пор не определена роль селективного ингибирования ЦОГ-2 при возникновении почечных нарушений. Основываясь на результатах недавнего анализа данных, полученных из отчетов о нежелательных явлениях Управления по контролю за продуктами и лекарствами (США), а также опубликованных клинических данных о 122 и 142 случаях

Таблица 2. Возникновение гастроинтестинальных побочных реакций у пациентов, принимавших лечение плацебо, мелоксикамом в дозах 7,5–22,5 мг в сутки или другими неселективными НПВП

Лечение	Количество пациентов	Длительность лечения препаратом, дни	Количество пациентов в год	Число побочных ГИ реакций	Процентное соотношение на 100 пациентов в год
Плацебо	736	56	113	0	0
Мелоксикам в дозе 7,5 мг в сутки	10158	33	918	3	0,3
Мелоксикам в дозе 15 мг в сутки	2960	179	1451	9	0,6
Мелоксикам в дозе 22,5 мг в сутки	910	241	600	6	1
Диклофенак	5464	35	524	9	1,7
Напроксен	243	117	78	1	1,3
Пироксикам	5371	41	603	16	2,7

Примечание: большинство исследований были краткосрочными (28 дней), риск экстраполировался в расчете на год [58].

ренальных осложнений в США, связанных с применением цекоксиба и рофекоксиба соответственно, были сделаны выводы, что селективные ЦОГ-ингибиторы обладают таким же потенциалом ренальной токсичности, как и неселективные НПВП [67].

Согласно полученным в более отдаленные периоды данным, риск возникновения ренальных побочных реакций, связанных с приемом мелоксикама, не более высок, чем при приеме других НПВП, что подтверждается результатами мета-анализа, проведенного Degner и соавторами, в котором было выявлено, что относительный риск развития ренальных осложнений при лечении мелоксикамом в дозах 7,5 или 15 мг в сутки оценивался как 0,87 (95% ДИ 0,66–1,14) и 1,12 (95% ДИ 0,61–2,04) соответственно — в сравнении с использованием диклофенака в дозе 100 мг в сутки, а также 0,68 (95% ДИ 0,45–1,02) и 0,95 (95% ДИ 0,56–1,62) соответственно — в сравнении с применением пироксикама в дозе 20 мг в сутки [59].

Поскольку ренальные осложнения, связанные с приемом НПВП, имеют тенденцию наиболее часто проявляться в группе риска, Bevis и соавторы оценивали профиль переносимости лечения мелоксикамом в дозе 15 мг в сутки в течение 4 недель у 25 больных ревматизмом, у которых наблюдались ренальные формы патологии легкой тяжести [68]. Случаев ухудшения ренальной функции после лечения препаратом зафиксировано не было, что подтверждается отсутствием значительных изменений клиренса креатинина по сравнению с исходным его уровнем. Поэтому было сделано предположение о том, что мелоксикам существенно не влияет на компенсаторный механизм, вызываемый активностью простагландинов. Исследователями было высказано мнение, что фармакокинетические свойства мелоксикама, особенно отсутствие кумуляции, являются причиной его низкого потенциала нефротоксичности даже у пациентов с ренальными заболеваниями легкой тяжести. В течение фазы распределения фракция ограничения протеина превышает 99%. Также вещество подвергается в печени экстенсивной биотрансформации в неактивные метаболиты, которые выводятся через желчные и мочевые пути [22].

**Влияние на функции тромбоцитов и сердечно-сосудистую переносимость.** Ингибирование агрегации тромбоцитов при использовании обычных НПВП является одним из факторов ухудшения клинического течения ГИ поражений, которые, в свою очередь, повышают предрасположенность к геморрагическим осложнениям. Такое ингибирование вызывается способностью НПВП блокировать активность ЦОГ-1 тромбоцита, который отвечает за образование тромбоксана А<sub>2</sub> [69]. Поскольку ЦОГ-2 не экспрессируется в тромбоцитах, селективные ингибиторы ЦОГ-2 не оказывают влияния на агрегацию тромбоцитов и, таким образом, вызывают меньшее число геморрагических осложнений, в особенности в пищевом канале [17].

В некоторых исследованиях было установлено, что мелоксикам только частично воздействует на ЦОГ-1-зависимые функции тромбоцитов при концентрациях, которые явно ингибируют ЦОГ-2 [70–72]. De Meijer и соавторы исследовали параметры функции тромбоцитов у здоровых волонтеров, которые последовательно принимали мелоксикам в дозе 15 мг в сутки на протяжении 7 дней, а затем индометацин в дозе 75 мг в сутки в течение последующих 7 дней. Хотя уровни тромбоксана В<sub>2</sub> в сыворотке крови были значительно меньше начального уровня после лечения мелоксикамом (от 535±233 до 183±62 нмоль/л), однако значительных изменений в вызванной коллагеном или арахидоновой кислотой агрегации тромбоцитов (от 18,7±1,6 до 19±2,5 Ом и от 12,2±2 до 11±2,4 Ом соответственно) не наблюдалось, тогда как при лечении индометацином уменьшилось количество тромбоксана В<sub>2</sub> и значительно ингибировалась агрегация тромбоцитов.

Поскольку ингибирование тромбоксана В<sub>2</sub> не коррелирует со способностью НПВП воздействовать на функцию тромбоцитов, в недавних исследованиях изучалось прямое влияние мелоксикама на агрегацию тромбоцитов и на время кровотечения как у волонтеров, так и у пациентов с ОА [73, 74]. Результаты перекрестного исследования, которое проводили Knijff-Durtmer и соавторы с участием пациентов с РА, показали, что назначение мелоксикама в дозе 15 мг в сутки на протяжении 14 дней не оказало значительного влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения, тогда как при подобном лечении напроксен в дозе 1000 мг в сутки вызвал значительное ингибирование агрегации тромбоцитов и, как результат, сопутствующее значительное увеличение периода кровотечения [73]. В исследовании Rinder и соавторов добровольцы были рандомизированы на группы для лечения мелоксикамом в дозах 7,5; 15 или 30 мг в сутки, индометацином в дозе 75 мг в сутки или плацебо на протяжении 8 дней. Прием мелоксикама ни в одной из дозировок значительно не изменил агрегацию тромбоцитов и время кровотечения по сравнению с плацебо, тогда как после лечения индометацином наблюдались серьезные изменения обоих параметров (табл. 3) [74].

**Таблица 3. Период кровотечения и агрегация тромбоцитов у добровольцев при лечении плацебо, мелоксикамом или индометацином [74]. Значения представлены как среднее ± среднеквадратическая ошибка (СО)**

Лечение	Период кровотечения (отклонение от исходного уровня), мин	Вызванная арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов, %
Плацебо	0,2±0,4	71,7±2,3
Мелоксикам в дозе 7,5 мг в сутки	0,4±0,3	72,3±5,0
Мелоксикам в дозе 15 мг в сутки	-0,2±0,5	77,0±3,1
Мелоксикам в дозе 30 мг в сутки	0,7±0,5	76,5±2,4
Индометацин в дозе 75 мг в сутки	1,6±0,5	2,9±1,6

В сердечно-сосудистой системе биосинтез тромбосана в основном зависит от активности ЦОГ-1 тромбоцитов; ЦОГ-2 участвует в образовании эндотелиального простаглицина. Таким образом, селективная ингибция ЦОГ-2 может вызывать ингибирование биосинтеза простаглицина эндотелием сосудов, не оказывая при этом влияния на образование тромбоцитарного тромбосана [14]. Была выдвинута гипотеза, что у пациентов с высоким риском тромбообразования селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут влиять на анти-тромбоцитарную активность эндотелиального простаглицина, повышая, таким образом, риск тромботических осложнений [69]. Принимая во внимание широкий спектр биологической активности ингибиторов ЦОГ, Mukherjee и соавторы, расположив с одной стороны этого диапазона лучшую ГИ переносимость при протромботическом потенциале (представленные селективными ингибиторами ЦОГ-2) и повышенный риск ГИ осложнений при кардиопротективном воздействии — с другой (аспирин и напроксен), сделали предположение о том, что в идеале при выборе терапии должно определяться положение каждого НПВП в этом ряду [75].

Воздействие НПВП на параметры сердечно-сосудистой системы имеет довольно сложный механизм, который находится за пределами модуляции функции тромбоцитов. НПВП могут оказывать влияние на кровяное давление различными путями (путем воздействия на ренин-ангиотензиновую систему, почечный обмен натрия и сосудорасширяющие/сосудосуживающие факторы). По данным двух мета-анализов прием НПВП коррелирует с малым подъемом систолического артериального давления ( $\leq 5$  мм рт.ст.) и низким числом случаев артериальной гипертензии и перефирических отеков (1–9%). Количество случаев возникновения артериальной гипертензии, связанной с ингибиторами ЦОГ-2, было в пределах этого диапазона [76]. Другие авторы выявили существенные различия между целекоксибом и рофекоксибом в отношении возникновения отеков (число случаев составляет 9,5% для рофекоксиба по сравнению с 4,9% для целекоксиба;  $p=0,014$ ) или повышения систолического артериального давления (17% и 11% соответственно;  $p=0,032$ ) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией [77]. Использование НПВП также связывалось с удвоением риска госпитализации при застойной сердечной недостаточности [78].

Хотя мелоксикам и демонстрирует превосходные показатели ГИ переносимости, специальные исследования по изучению его сердечно-сосудистой переносимости в настоящее время предоставляют слишком мало данных для точного определения места препарата в спектре биологической активности. Мета-анализ данных, полученных от 27 000 пациентов, показал, что частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений при использовании мелоксикама находится приблизительно на одном уровне с частотой при применении неселективных НПВП [79]. Как уже упоминалось, по данным пилотного исследования мелоксикам продемонстрировал благотворные эффекты при остром коронарном синдроме [50].

## Литература

1. Brooks P.M., Day R.O. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: differences and similarities // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1716-1725.
2. Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 112. — P. 1000-1016.
3. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 594-606.
4. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nature.* — 1971. — Vol. 231. — P. 232-235.
5. Malmberg A.B., Yaksh T.L. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1992. — Vol. 263. — P. 136-146.
6. Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. Cyclooxygenase 1 and 2 // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1998. — Vol. 38. — P. 97-120.
7. Tilley S.L., Coffman T.M., Koller B.H. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 15-23.
8. Xie W.L., Chipman J.G., Robertson D.L. et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88. — P. 2692-2696.
9. Dequeker J., Degner F. Editorial (meloxicam) // *Inflamm. Res.* — 2001. — Vol. 50 (Suppl. 1). — P. S3-4.
10. Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al. Cyclooxygenase in biology and disease // *FASEB. J.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1063-1073.
11. Jouzeau J.Y., Terlain B., Abid A. et al. Cyclo-oxygenase isoenzymes: how recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Drugs.* — 1997. — Vol. 53. — P. 563-582.
12. O'Banion M.K. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology // *Crit. Rev. Neurobiol.* — 1999. — Vol. 13. — P. 45-82.
13. Siegle I., Klein T., Backman J.T. et al. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase-2 in inflammatory joint diseases // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 122-129.
14. Fitzgerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 433-442.
15. Wallace J.L. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107 (Suppl. 6A). — P. 11-17S.
16. Noble S., Balfour J.A. Meloxicam // *Drugs.* — 1996. — Vol. 51. — P. 424-430.
17. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 307-314.
18. Van Hecken A., Schwartz J.I., Depré M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 40. — P. 1109-1120.
19. Tsubouchi Y., Sano H., Yamada R. et al. Preferential inhibition of cyclooxygenase-2 by meloxicam in human rheumatoid synoviocytes // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 395. — P. 255-263.
20. Lapique F., Vergne P., Jouzeau J.-I. et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclo-oxygenase inhibition in synovial cells // *Clin. Pharmacokinet.* — 2000. — Vol. 39. — P. 369-382.
21. Tavares I.A. The effects of meloxicam, indomethacin or NS-398 on eicosanoid synthesis by fresh human gastric mucosa // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 795-799.
22. Davies N.M., Skjoldt N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug // *Clin. Pharmacokinet.* — 1999. — Vol. 36. — P. 115-126.
23. Hochberg M.C., Altman R.D., Brandt K.D. et al. Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 792-794.

*Полный список литературы, включающий 82 пункта, находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Перевод Д. Квитчастого.*

І.З. Самосюк, Н.І. Самосюк, С.М. Федоров,  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

# Застосування Фастум гелю в лікуванні захворювань опорно-рухової системи, що супроводжуються больовими синдромами

## Сучасні погляди на механізми виникнення больових синдромів при захворюваннях опорно-рухової системи

**Б**іль являє собою еволюційно зумовлений процес, який виникає при впливі на організм ноцицептивних стимулів або у результаті пригнічення ендогенної протибольової системи з характерною інтеграцією дискримінативно-сенситивного, мотиваційно-афективного, нейроендокринного та когнітивного компонентів адаптаційної відповіді [9, 11, 12].

Больові подразнення можуть виникати у шкірі, глибоких тканинах та внутрішніх органах. Ці подразнення сприймаються ноцицепторами — первинна рецепція. Рецепція — це передача та аналіз ноцицептивної інформації, а також формування больового відчуття, що забезпечуються центральними та периферичними нейрональними утвореннями і складаються з ланцюга послідовних процесів: трансдукції, трансмісії, обробки інформації та формування больового відчуття.

Знання рівнів формування болю допомагає використанню протибольових заходів. Сучасна класифікація больових синдромів наводиться у таблиці 1.

На сьогодні при всіх видах болю широко використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

При захворюваннях опорно-рухового апарату лікар має справу, як правило, з гострим болем (загостренням), рідше — з хронічним. Останній розглядається як біль, що «відірвався» від основного захворювання і набув

«надорганного» характеру. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає хронічний біль як «біль, що продовжується понад нормальний період загоєння» і має «виснажуючий характер» [8].

Хронічний біль можна запідозрити, якщо він триває не менше 3 місяців. Однак головною відмінністю хронічного болю від гострого є не тривалість, а якісні психофізіологічні і клінічні співвідношення. При хронічному болі завжди є так звані «психічні нашарування» чи явища прихованої (можливо явної) депресії.

При захворюваннях опорно-рухового апарату частіше всього спостерігається соматогенний «ноцицептивний» запальний (післятравматичний), гострий (загострення) біль з можливими вегетативними чи психогенними нашаруваннями, особливо при тривалому перебігу захворювання без значних ремісій.

Пусковим моментом у виникненні болю при захворюваннях опорно-рухової системи є дегенеративно-дистрофічні зміни в окремих ділянках чи більш значних зонах з приєднанням запальних процесів. У таблиці 2 наводяться можливі варіанти виникнення болю у суглобах при остеоартрозі (ОА) за А.В. Курята і співавторами [5].

Підкреслимо, що зазначені запальні процеси при ОА розцінюються як «асептичні». Схожі механізми реєструються при болю в спині (дорсалгії) [12].

Дегенеративний та асептичний запальні процеси у міжхребцевому диску активують ноцицептори на периферії фіброзного кільця, у сухожилках, фасціях, м'язах

Таблиця 1. Класифікація больових синдромів

Класифікаційні ознаки	Вид болю
За тривалістю	Гострий, хронічний
За типом	Соматогенний, неврогенний, вегетативний, психогенний поєднаний (психогенно-ноцицептивний)
За механізмом формування больових відчуттів	Ноцицептивний, нейропатичний (невропатичний)
За характером етіологічного фактора чи механізму, що викликає біль	Післятравматичний, запальний, ішемічний, компресійний, інтоксикаційний тощо
За місцем локалізації	Дорсалгії, біль у суглобах, цефалгії, м'язовий біль
За інтенсивністю і характером	Від помірного до непереносимого (пекучий, колючий, стріляючий)

Таблиця 2. Походження болю в суглобах у хворих на остеоартроз

Тканини	Механізм болю
Субхондральний відділ кістки	Кістковомозкова гіпертензія, мікропереломи
Остеофіти	Розтягнення рецепторів у періості
Зв'язочний апарат	Диспозиція
Ентезита	Запалення
Суглобова капсула	Запалення, розтягнення
Наволокусуглобові м'язи	Спазм
Синовія	Запалення

із подальшою передачею імпульсу в спинний мозок. При цьому запускаються імунні та біохімічні реакції, що завершують формування нейрогенного запалення. Навіть за відсутності інфекційного компонента виникає хибне коло нейрогенного запалення.

Зони запалення чи травмування тканин призводять до формування периферичної сенситизації (підвищення чутливості) з утворенням ділянок гіпералгезії [7].

Сенситизація ноцицепторів виникає у результаті виділення в зоні пошкодження медіаторів запалення та аллогенних хімічних агентів:

- тканинних (серотонін, гістамін, ацетилхолін, іони  $K^+$  та  $H^+$ , простагландини, лейкотрієни), останні 2 субстанції — метаболіти арахідонової кислоти;
- плазменних (каллідін, брадикінін);
- нейрогенних.

Після появи стану сенситизації стимули низької інтенсивності, які у звичайних умовах не викликали би болю, починають сприйматись як больові.

Для зменшення периферичної сенситизації необхідно зменшити активність хімічних медіаторів і аллогенних субстанцій (запально-аллогенного коктейлю) і тим самим запобігати централізації болю (трансмисії, перцепції тощо). У зменшенні периферичної сенситизації серед лікарських засобів найбільшого поширення набули НПЗП, місцеві анестетики та фізіотерапевтичні методики.

Отже, сучасні концепції болю розглядають його як єдиний процес, що включає чотири основних взаємодоповнюючих рівня:

- ноцицепція чи трансдукція (процес формування та сприйняття болю);
- власне трансмісія і перцепція (сегментарний і супрасегментарний рівні);
- емоції болю (таламокортикальний рівень);
- больова поведінка (інтегральний показник моторно-мотиваційного ефекторного відображення).

### Роль НПЗП у лікуванні захворювань опорно-рухової системи

НПЗП використовують для лікування найрізноманітніших станів та захворювань, у генезі яких бере участь запальний компонент, а в проявах хвороби є біль і підвищена температура. Досить згадати, що їх приймають близько 20% стаціонарних хворих із різними захворюваннями внутрішніх органів і суглобів.

За хімічною будовою НПЗП є неоднорідною групою, що включає понад 100 представників [10, 13].

Для НПЗП характерні три основні клініко-фармакологічні властивості:

- протизапальна (обмежують розвиток ексудативної та проліферативної фаз запалення);
- анальгезуюча (зменшують невралгічний біль);
- жарознижувальна (знижують підвищену температуру тіла різного генезу).

НПЗП характеризуються неспецифічністю дії, тобто протизапальний ефект виражений при запаленні будь-якого генезу і локалізації процесу.

Запальний процес може бути індукований бактеріями, вірусами, паразитами, при локальному пошкодженні тканин, аутоантигенами, які впливають на систему фагоцитуючих мононуклеарів.

Реакція організму залежить від «доз» патогенних факторів та реактивності організму і може обмежитися місцевою чи загальною реакцією. При місцевій реакції розвивається відома пентада: підвищення температури тіла, почервоніння, припухлість, біль і як наслідок — порушення функції. Це пов'язується з підвищеним синтезом (у відповідь на патогенні фактори) простагландинів (ПГ), насамперед ПГЕ-1, з арахідонової кислоти під впливом ферменту циклооксигенази-1 і -2 (ЦОГ-1, -2).

ЦОГ-1 є конститутивним ферментом, тобто синтезується під впливом фізіологічних стимулів і постійно є в клітинах, каталізує синтез простагландинів, простацикліну і тромбоксану, які регулюють тонус судин і інтенсивність мікроциркуляції, розподіл клітин слизової оболонки травного каналу, видільну функцію нирок тощо.

Інгібуванням ЦОГ-1 і послабленням фізіологічної ролі простагландинів в основному і зумовлені побічні ефекти НПЗП, насамперед травного каналу. Вони зумовлені усуненням гастропротективної функції простагландину Е.

На відміну від ЦОГ-1, ЦОГ-2 є в здоровому організмі, але в дуже малих кількостях. Її синтез відбувається у макрофагах, моноцитах, синовіоцитах, фібробластах під дією факторів, що активуються в умовах запалення.

Саме ЦОГ-2 відіграє ключову роль у утворенні так званих прозапальних ПГ, тому з її гальмуванням, в основному, пов'язана терапевтична дія НПЗП. Ідея вибіркового пригнічення цієї ізоформи ЦОГ і прицільного гальмування синтезу ПГ в осередку запалення з мінімізацією побічних ефектів знайшла своє втілення у створенні селективних і специфічних інгібіторів ЦОГ-2.

НПЗП гальмують вільнорадикальні реакції, пригнічуючи цим активність вільних радикалів кисню, які ушкоджують клітинні мембрани у вогнищах запалення і сприяють його поширенню.

НПЗП блокують утворення ангіотензинперетворюючого ферменту (АТФ) і цим зменшують забезпечення енергією запальної реакції.

Механізм анальгезуючої дії НПЗП полягає у зменшенні сенсibilізуючого впливу ПГ на рецептори і підвищенні порогу збудливості таламуса. Зниження під впливом НПЗП інтенсивності запальної реакції, набряку тканин також супроводжується зменшенням больових відчуттів.

Жарознижувальна дія НПЗП розвивається внаслідок збільшення тепловіддачі та зміни збудливості теплорегулюючих центрів проміжного мозку.

### Можливі ускладнення

#### і побічні реакції при використанні НПЗП

Незважаючи на величезну популярність і ефективність НПЗП, їх використання може супроводжуватися широким спектром побічних дій майже у третини хворих.

Основна категорія хворих, які вимушені довго (роками) приймати НПЗП, — це люди з хронічною запальною та дегенеративною патологією опорно-рухового апарату (ревматологічні хворі, люди похилого віку з ОА, артритами). Це викликає необхідність особливого відношення до безпечності прийому НПЗП. На жаль, у цьому плані НПЗП — далеко не ідеальна група ліків.

Тому на сьогодні не припиняються дослідження у сфері пошуку нових, більш безпечних НПЗП, а також постмаркетинговий моніторинг побічних ефектів відомих препаратів.

Для зниження ризику різних ускладнень необхідно ретельно оцінювати співвідношення можливої користі і ризику появи побічних ефектів, враховувати протипоказання [1–4].

Рекомендують також зміну шляхів введення препарату — перехід від таблеток до внутрішньовенних і внутрішньом'язових ін'єкцій, капсул, свічок та трансдермальних аплікаційних (місцевих, локальних) методик.

Застосування НПЗП для місцевого впливу при патології опорно-рухового апарату пов'язане насамперед з метою безпеки, тобто для запобігання різним ускладненням при інших варіантах прийому НПЗП [14]. Широке використання місцевих аплікацій НПЗП зумовлене також простотою, безболісністю процедур, за яких не пошкоджується шкіра. Розроблені спеціальні вимоги до засобів, що призначаються локально. Препарат для місцевого застосування має бути ефективним при патології, яку потрібно лікувати; не повинен викликати місцевих токсичних і алергічних реакцій; повинен досягати органа-мішені; концентрація препарату у сироватці крові не повинна досягати рівня, що призводить до залежних від дози побічних ефектів; метаболізм і виведення препарату мають бути такими самими, як при системному застосуванні. При аплікаційному застосуванні НПЗП припускається створення терапевтичної концентрації препарату у тканинах у місці нанесення, при цьому до загального кровообігу потрапляє лише незначна кількість речовини, що дозволяє практично уникнути системних побічних ефектів.

Застосування локальної (місцевої) терапії (ЛТ) НПЗП має певні особливості:

- впливає безпосередньо на вогнище ураження — «орган-мішень» (суглоб, місце забою, запалення тощо);
- досягається оптимальна концентрація лікарської речовини у зоні ураження з незначним надходженням її до системи кровообігу, а отже — практично виключається токсичний вплив на організм;
- більшість лікарських форм НПЗП для ЛТ випускаються в концентрації від 1 до 5%, до системи кровообігу із них потрапляє до 5%, що сприяє запобіганню розвитку ускладнень;
- зменшується необхідність чи взагалі виключається необхідність системного призначення НПЗП (*per os* тощо).

В останні роки проведено ряд контрольованих досліджень, які підтвердили досить високу ефективність застосування місцевої терапії НПЗП при ОА, травматичному пошкодженні м'язів тканин, розтягненні зв'язок, тендиніті, епіконділіті. Після локального використання гелю з НПЗП висока концентрація препарату відмічалася у підшкірному жирі, м'язах і фасціях, яка зберігалася там і через 15 годин.

Найбільш вдалою формою для локальної терапії є гель. Порівняльне вивчення ефективності НПЗП у вигляді гелю, гідрофільної мазі та емульсійного крему показало, що абсорбція гелю була кращою. Наявність спиртових розчинників, які використовували при виготовленні гелю, забезпечує швидке всмоктування лікарського засобу через шкіру. Крім того, застосування гелю є найбільш гігієнічним порівняно з мазями та кремами, а також економічним, тому що максимальна кількість нанесеного препарату проходить через шкірний бар'єр.

За останні роки було проведено ряд досліджень ефективності локальної терапії НПЗП при найбільш частих захворюваннях опорно-рухової системи.

Два рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження за участі 70 та 155 хворих продемонстрували значні переваги місцевих аплікацій НПЗП перед плацебо у плані зменшення больового синдрому (EULAR Recommendations, 2003). Крім того, за гастроінтестинальною безпечністю локальне використання НПЗП порівняне з плацебо.

Місцеве лікування краще системного, особливо якщо больовий синдром слабкої чи помірної сили та до процесу залучена невелика кількість суглобів. Місцеве застосування НПЗП є ефективним (рівень доказовості 1A) та безпечним порівняно з плацебо (EULAR Recommendations, 2006).

### Використання Фастум гелю для локальної терапії

Вибір препарату змовлений тим, що основною діючою речовиною Фастум гелю (ФГ) є кетопрофен. Кетопрофен — один із найбільш ефективних препаратів групи неселективних НПЗП [9, 12]. Механізм реалізації фармакологічної дії кетопрофену, як і групи НПЗП у цілому, полягає в інгібуванні циклооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. Пригнічення циклооксигенази запобігає утворенню низки ключових медіаторів запалення — ПГ, а також супероксидів і вільних гідроксильних радикалів. Результати досліджень знеболювальної активності кетопрофену за різної етіології дали змогу віднести його до групи периферичних анальгетиків. Неопіодний механізм знеболювальної дії підтверджено відсутністю спорідненості з опіодними рецепторами.

Кетопрофен не пригнічує кровотворення, має більш низьку ульцерогенність, ніж багато НПЗП; більш безпечний для пацієнтів похилого віку [6].

Особливістю ефективності кетопрофену є його певною мірою рівнозначна дія на дві ізоформи циклооксигенази (ЦОГ) — ЦОГ-1, ЦОГ-2, що зумовлює його взаємодоповнюючу активність, а можливо — і дію на ліпоксигеназний шлях, з чим й пов'язана його висока анальгетична і протизапальна активність.

Кетопрофен — хондронейтрален, для нього характерна відсутність негативної дії на метаболізм суглобового хряща [1]. Він випускається у різних формах: розчин для ін'єкцій, таблетки, свічки та у вигляді гелів для зовнішнього застосування.

Кожна лікарська форма має свої показання та переваги. Зокрема, застосування кетопрофену у вигляді гелів дозволяє запобігти його прямій подразнюючій дії на слизову оболонку травного каналу, допомагає накопиченню діючої речовини безпосередньо у місці ураження і знижує при цьому появу системних побічних ефектів.

Крім того, гелі, які містять кетопрофен, можна використовувати при ультрафоно- та електрофорезі, що збільшує ефективність місцевого лікування. Не менш важливо те, що гелі з кетопрофеном не подразнюють шкіру. При місцевому застосуванні шляхом прямої дифузії препарат глибоко проникає у тканини і структури та концентрується в них. Слід також зазначити, що молекула кетопрофену має масу 254,29 Да, тоді

як диклофенаку — 296,16 Да, а піроксикаму — 331,35 Да. Це означає, чим менша маса молекули НПЗП — тим вищий ступінь проникнення вглиб шкіри при місцевій терапії.

Важливим для забезпечення лікувального ефекту є склад ФГ:

- 1 г гелю для зовнішнього використання містить 0,025 г кетопрофену (2,5%);
- допоміжні речовини: карбомер 940, етанол, неролієва та лавандова олія, триетаноламін, вода очищена.

Олія неролієва та лавандова забезпечують гелю відносно повільне всмоктування та мають антиоксидантну дію. Інші компоненти гелю, в першу чергу — етанол, забезпечують достатньо глибоке його проникнення.

Гелі з подібними комбінаціями компонентів добре переносяться. При місцевому застосуванні всмоктується та попадає у системний кровообіг дуже незначна кількість НПЗП (близько 5%), при достатній його концентрації у місці використання, що в десятки разів знижує ймовірність розвитку побічних дій, характерних для НПЗП. Кетопрофен у вигляді гелю є відносно безпечним і призначається дорослим і дітям старше 12 років. Препарат наносять на необхідну ділянку (больові зони, місце запалення, дистрофічні зміни тощо), але на нешкоджені ділянки шкіри. Гель наносять тонким шаром, витискаючи з туби 3–5 см або більше залежно від розмірів необхідної ділянки і втирають його до повного всмоктування. Така процедура виконується 1–2 рази на добу протягом 10–15 днів.

Широке застосування гелю, який містить кетопрофен, зумовлене як властивостями його діючої речовини, так і формою випуску препарату. За даними Оксфордського дослідження болю клінічна ефективність застосування кетопрофену становила 74%, що значно переважає ефективність плацебо і вірогідно більше інших НПЗП [15]. Тому гель, який містить кетопрофен, позитивно оцінюється багатьма пацієнтами з ревматичними захворюваннями, травмами і больовим синдромом (періартрит, артросиновіт, тендиніт, тендосиновіт, бурсит, міозит, остеохондроз хребта, вивихи, забої, розтягнення або розриви зв'язок та сухожиль, післятравматичний та післяопераційний біль, невралгія, радикуліт, люмбаго тощо).

Переваги лікарських форм для місцевого застосування:

- відносна простота та надійність;
- поєднання місцевої та резорбтивної дії при слабкому (незначному) системному впливі;
- значно менша кількість і тяжкість побічних ефектів (насамперед з боку травного каналу).

Однак слід зазначити, що ЛТ ефективна при досить легкому перебігу захворювання (помірно виражений біль), невеликих вогнищах чи невеликій кількості залучених у патологічний процес суглобів.

Недоліком звичайного аплікаційного методу ЛТ є те, що крізь шкіру досить неглибоко проникає невелика кількість лікарської речовини (у середньому до 5% від загальної використаної). Збільшення концентрації лікарської речовини у гелях чи мазях не зумовлює збільшення проникнення НПЗП. У зв'язку з цим активно проводяться дослідження і практично використовуються поєднані методики ЛТ — ультрафонофорез і електрофонофорез НПЗП.

### Електрофорез і механізми біофізичного впливу електричного струму на організм

Лікарський електрофорез (ЛЕФ) — фізіотерапевтичний метод електрофармакологічного поєднання впливу на організм двох факторів — постійного струму (випрямленого, імпульсного, однополюсного, однієї полярності) та введених за його допомогою лікарських речовин.

При цьому на фоні постійного струму як біологічного подразника (активного лікувального фактора) має місце специфічна дія кожної лікарської речовини. Лікарська речовина вводиться у вигляді іонів чи окремих інгредієнтів, активізованих електричним струмом, завдяки чому набуває підвищеної фармакологічної активності. Електрофорезом є феномен спрямованого руху дисперсних часточок чи іонів відносно рідкої фази під впливом сил електричного струму (поля). Депонування активованої струмом лікарської речовини в малих концентраціях у шкірі, підшкірній клітковині та м'язах триває від кількох годин до 5–15 днів з поступовим його розсмоктуванням і має всі ознаки «потенційованої гомеопатії».

Техніка проведення електрофорезу ФГ: ФГ наноситься на обрану ділянку шкіри у співвідношенні 10 г/100 см<sup>2</sup> площини прокладки (наприклад, при площі прокладки 50 см<sup>2</sup> необхідно 5 г ФГ). На цю ділянку накладається катод (активний електрод), анод накладається на іншу ділянку залежно від методики. Сила струму регулюється за його щільністю і становить від 0,01 до 0,1 мА/см<sup>2</sup>, сама процедура триває від 10 до 30 хвилин. Курс лікування — від 7 до 15 процедур, що залежить від їх ефективності. Апаратура для проведення електрофорезу: «Поток-1», «АЕСТ-01», «МИТ-ЕФ2», «Ампліпульс-5» тощо.

Нижче наведені методики проведення ЛЕФ ФГ.

Методика локального впливу на зону болю передбачає накладання катода з ФГ безпосередньо на ділянку болю, анод розташовується з протилежного боку. Така методика отримала назву «поперечної» і може використовуватися при процедурах на кінцівках.

За наявності больових зон на тулубі використовується так звана «поздовжня» методика. Активний електрод (-) накладається на зону болю, а анод (+) — вище чи нижче його на необхідній відстані.

Сегментарно-локальні методики. Їх використання доцільне при поєднанні болю і вегетативно-трофічних розладів, наприклад при артрозі плечевого суглоба, люмбаго тощо. Особливість проведення таких методик полягає у наступному. На зону болю в кінцівці (суглоб, м'язи) розташовуються активний електрод (катод) з ФГ, а на відповідну сегментарну зону — анод. Так, при патології у верхній кінцівці сегментарними зонами, що забезпечують вегетативну іннервацію, є Th4-Th6, тулуба — Th7-Th9, нижньої кінцівки — Th10-L2.

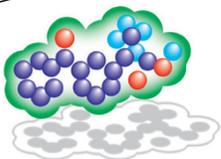
За наявності кількох зон болю іноді виникає потреба використовувати роздвоєний активний електрод. Наприклад, для одночасного ЛЕФ ФГ на плечовий і променево-зап'ястний суглоби. Анод розташовується в такому випадку у верхньо-грудному відділі хребта (сегменти Th4-Th6).

При застосуванні імпульсного постійного струму лікувальний ефект його значно збільшується, тому що з'являється можливість впливати на ендogenous коливальні процеси залежно від обраної частоти струму. Наприклад,

**ЧИМ МЕНША** маса молекули НПЗП та її поляризація,  
**ТИМ ВИЩИЙ** ступінь проникнення  
 вглиб шару шкіри в місцевій терапії НПЗП  
 і **ТИМ ВИЩА** ефективність топікального препарату



**№ 1**  
 OXFORD'S  
 PAIN  
 STUDY



# Фастум®гель

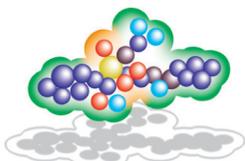
**КЕТОПРОФЕН**

**КЕТОПРОФЕН** ★  
 ★ компактна та легка молекула – 254,29 Да

Для порівняння:



**ДИКЛОФЕНАК**  
 вага молекули – 296,16 Да



**ПІРОКСИКАМ**  
 вага молекули – 331,35 Да

- Атом вуглецю
- Атом азоту
- Атом кисню
- Атом сірки
- Атом водню



\*За даними системи дослідження ринку "Фармстандарт" компанії "МОРІОН" із січня по грудень 2005 р.

R A Moore, M R Tramer, D Carroll, P J Wiffen,  
 H J McQuay. Quantitative systematic review of topically  
 applied NSAIDs - British Medical Journal, 31 /01/1998,vol. 316, p.333-338



У 100 г гелю міститься 2,5 г кетопрофену.  
 Виробник: "А. Менаріні Індустріє Фармасьютіче Ріуніте", Італія.  
 РП МОЗ України № UA/10841/01/01 від 30.07.2010



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

застосування струму частотою 10 Гц буде активно впливати на мікроциркуляцію крові, адже ендogenous коливальні процеси капілярів є також 10 Гц. Частота 10 Гц є резонансною відносно  $\alpha$ -ритму та коливань іонів  $K^+$ , частота 37,5 Гц — відносно іонів  $Ca^{2+}$ , частота струму 77 Гц (можливо і кратні частоти 0,77 Гц; 7,7 Гц; 770 Гц) є найбільш докладною для стимуляції ендogenous опіоїдів. Наведені факти свідчать, що при електрофорезі слід надавати перевагу імпульсним постійним струмам і отримувати цілеспрямований лікувальний ефект (лікувальний синергізм фармакологічної речовини та відомих параметрів струму).

Зазначимо також, що використання імпульсних струмів дозволяє збільшити введення лікарської речовини шляхом електрофорезу на 5–7%. При класичному електрофорезі в організм вводиться від 3 до 10% від кількості використаної речовини, при імпульсному електрофорезі — до 15%. За даними досліджень для електрофорезу не слід використовувати розчини більше 5%, тому що виникають електрофоретичні і релаксаційні сили гальмування (феномен Дебая–Хюккеля).

Отже, під впливом постійного електричного струму (імпульсного, випрямленого) реєструються такі ефекти чи зміни у тканинах, що зазнають дії струму:

- біофізичні — зміни іонних співвідношень у клітинах та тканинах, електроліз, явища поляризації та ін.;
- біологічні — подразнення периферичних нервових рецепторів, зміни співвідношення  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$  у клітинах, зміни рН оточуючого середовища, зміни проникнення мембрани клітин, ступеня гідратації та їх дисперсності, стимуляція утворення біологічно активних речовин;
- фізіологічні — розширення мікроциркуляторного русла, зміни збудливості тканин та процесів у центральній та вегетативній нервовій системі тощо;
- лікувальні — протизапальна, анагетична, метаболічна, міорелаксуюча, вегетативно-трофічна дія.

При електрофорезі окрім струму на організм людини впливає також застосована лікарська речовина, а отже:

- лікарська речовина діє на фоні зміненого під впливом струму електрохімічного режиму клітин та тканин;
- лікарська речовина надходить у вигляді іонів чи окремих інгредієнтів, що підвищує її фармакологічну активність;
- висока концентрація лікарської речовини виникає безпосередньо у патологічному вогнищі;
- утворюється «шкіряне депо», що збільшує тривалість дії лікарської речовини;
- не подразнюється слизова оболонка травного каналу;
- забезпечується можливість одночасного введення кількох (з різних полюсів) лікарських речовин.

Завдяки цим перевагам розширюється сфера застосування ЛЕФ у клінічній практиці, у тому числі в неврології та ревматології, а самі методики ЛЕФ продовжують вдосконалюватися.

Не менш популярним серед лікарів і пацієнтів є використання ультрафонофорезу лікарських речовин, зокрема ФГ, особливо при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях суглобів з больовими проявами.

Використання ультрафонофорезу з ФГ ґрунтується на принципі поєднаного впливу на організм ультразвукових коливань та введенні за їх допомогою лікарського

препарату. Під впливом ультразвуку значно підвищується проникні й абсорбційні властивості шкіри, підвищуються резорбційно-дифузні процеси, знижується клітинний бар'єр до лікарських речовин. Тому підвищується кількість та глибина проникнення медикаментозного препарату, який вводиться. Проте неодмінною умовою є введення за допомогою ультразвуку лікарської речовини у певній терапевтичній дозі, а спрямованість лікувальної дії ультразвуку та введеного за його допомогою медикаментозного препарату повинні співпадати.

Методика ультрафонофорезу препарату ФГ:

- визначення місця і характеру больового синдрому, нанесення на визначену ділянку тіла, що підлягає озвученню, близько 2,5 г гелю;
- ультразвуковий опромінювач від ультразвукового апарату встановлюється на шкіру хворого контактено і повільними повздовжніми переміщеннями, без відриву від шкіри, проводиться озвучення через контактне середовище — препарат ФГ.

Апаратура для проведення ультрафонофорезу:

- терапевтичний ультразвуковий апарат УЗТ-101. Генерує ультразвук частотою 880 кГц у безперервному або імпульсному режимі. Потужність озвучення — 0,2–0,4 Вт/см<sup>2</sup>, тривалість впливу — 5–7 хвилин щоденно або через день, 10–12 процедур на курс;
- терапевтичний ультразвуковий апарат МИТ-11. Генерує ультразвук низької частоти (44 кГц) у безперервному або імпульсному режимі. Потужність озвучення — від 0,2 до 1 Вт/см<sup>2</sup>, тривалість впливу — 3–5 хвилин щоденно або через день, 10–12 процедур на курс.

Озвучення ультразвуковим опромінювачем проводиться по зонах болю, обходячи кісткові поверхні, що виступають.

#### Показання та протипоказання

##### до місцевого застосування Фастум гелю

Найбільш доцільним є використання ФГ для локальної терапії при поєднанні запалення і болю, локальних набряках і болю, самостійних варіантах болю без суттєвих ознак запалення, багатьох захворюваннях опорно-рухової і нервової систем, вертеброгенній патології, ревматологічній практиці тощо. Практично ФГ може використовуватися у всіх тих випадках, коли доцільне призначення НПЗП *per os* чи у вигляді ін'єкцій, особливо в тих випадках, коли є протипоказання для продовження прийому НПЗП *per os* чи ін'єкційно.

Основні показання до проведення ЛТ:

- біль травматичного походження: забиті місця, розтягнення, вивихи (після вправлення);
- дорсалгія та дорсопатія;
- міофасціальні больові синдроми;
- ОА та періартрози, інші ревматологічні захворювання;
- люмбаго та люмбоішіалгія;
- корінцеві та корінцево-судинні синдроми (за відсутності показань для оперативного втручання);
- остеохондроз хребта та його неврологічні прояви (м'язово-тонічні больові синдроми, нейродистрофічні, вегетативно-судинні тощо);

- наслідки оперативних втручань на хребті, суглобах, м'язах, зв'язках, сухожиллях, судинах, нервах тощо;
- цервікалгії, цервікобрахіалгії, торакалгії;
- епіконділози, у тому числі — лікоть тенісиста (лотковий періартроз);
- деякі варіанти лицьового болю, пов'язаного із загостренням гаймориту, артозом верхньо-нижньощелепного суглоба.

Протипоказання до електро- та ультрафонофорезу:

- патологія серцево-судинної системи (мерехтлива аритмія, пароксизмальна тахікардія, атріовентрикулярна блокада, екстрасистолія, недостатність кровообігу ступенів 2б–3, висока та постійна артеріальна гіпертензія);
- захворювання крові;
- злоякісні пухлини;
- захворювання шкіри у зоні впливу (екзема, псоріаз, грибкові ураження);
- виражена кахексія;
- епілепсія з частими нападами та психічні захворювання.

Протипоказання до проведення ЛТ за допомогою ФГ без використання фізичних чинників є відносними, тобто не абсолютними (вирішує лікар).

### Дослідження

З метою теоретичного обґрунтування і визначення особливостей використання ФГ при захворюваннях опорно-рухової системи, що супроводжуються больовими синдромами, ми провели спостереження за 142 хворими (89 чоловіків і 53 жінки, середній вік — 77±9 років), які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Київському міському клінічному шпиталі інвалідів Великої Вітчизняної війни протягом 2007–2010 років.

За результатами клінічного обстеження, у хворих діагностовано:

- артроз кульшових суглобів (n=35);
- гонартроз (n=29);
- періартроз суглобів верхніх кінцівок (n=20);
- наслідки переломів верхніх (n=4) і нижніх кінцівок (n=7);
- спонділоартроз переважно попереково-крижового відділу (n=38);
- інші захворювання опорно-рухової системи (n=9).

Всі 142 хворих методом випадкової вибірки були розділені на 4 групи:

1-ша (n=72) отримувала втирання ФГ 1 раз на день у необхідні зони, всього 10–15 процедур на курс лікування. Лікування було щоденним, крім суботи і неділі;

2-га група (n=28) отримувала електрофорез ФГ за розробленими методиками, також 10–15 процедур на курс лікування;

хворим 3-ї групи (n=27) проводився ультрафонофорез ФГ, 10–15 процедур на курс лікування;

4-та група, контрольна (n=15) — пацієнти не отримували процедур з ФГ, проводилося загальноприйняте лікування, фізпроцедури включно.

Для оцінки ефективності лікування використовували візуальну аналогову шкалу болю; опитувач Мак–Гілла для визначення якості болю, шестихвилинний тест ходи, тобто яку відстань може пройти пацієнт за 6 хвилин.

Враховувалися інші показники стану хворих (артеріальний тиск, кількість серцевих скорочень, реовазографія тощо).

З усіх 142 хворих, у яких в комплексному лікуванні використовувався ФГ, повний курс отримали 122 хворих. У 2 пацієнтів виникла місцева реакція у вигляді почервоніння, свербіж після 3 процедур, ще 2 хворих відмовилися від електрофорезу ФГ. У останніх реєструвалися помірні когнітивні порушення. За кількістю процедур, що зумовили зменшення болю на 5 балів (вихідні параметри в балах ВАШ суттєво не відрізнялися між групами і становили 7,5±0,4 балу, p>0,05) на першому місці були процедури ультрафонофорезу, у середньому 4±1,0 процедури, а при використанні місцевого впливу ФГ без фізичних чинників кількість процедур становила 6,5±0,5. Місцеве використання ФГ без фізичних чинників мало важливу перевагу — можливість проведення процедури безпосередньо у палаті. Зазначимо, що не слід використовувати ультрафонофорез ФГ за наявності супутніх набряків в місцях болю, синовітах, свіжих травмах (до 5 діб), а також у молодому віці (до 25 років) на росткову частину хряща суглоба.

### Висновки

Місцеве (локальне) застосування ФГ є ефективним методом лікування хворих із патологією опорно-рухової системи, що супроводжується помірними запальними процесами та больовими проявами, вікові обмеження при цьому є мінімальними.

Поєднаний вплив електричного струму і ФГ (електрофорез) чи ультрафонофорез ФГ викликає більш швидкий і стійкий знеболювальний ефект порівняно з використанням зазначеного гелю у вигляді місцевих аплікацій.

Процедури електро- чи ультрафонофорезу ФГ можуть проводитися в умовах фізіотерапевтичного кабінету стаціонару або поліклініки, а місцеві аплікації ФГ без зазначених фізичних чинників — в умовах палати чи вдома.

Місцеве застосування ФГ не викликало побічних ефектів, притаманних системному (*per os*) прийому НПЗП.

### Література

1. Борткевич О.П. Остеоартроз: возможности хондропротекторной терапии // Здоров'я України. — 2007. — №22 (179). — С. 38.
2. Бурда И. Остеоартроз // Medicus Amicus. — 2007. — №6–7. — С. 17–18.
3. Гнилорыбов А.М. Местное лечение боли в эпоху доказательной медицины: актуальность или пережиток? // Medicus Amicus. — 2007. — №8. — С. 16–18.
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.Б., Проценко Г.А. НПВП: роль и место в современной ревматологической практике на основании данных доказательной медицины // УМЖ. — 2006. — №1. — С. 23–28.
5. Курята А.В., Хижазі Ф.Х., Аллау Г.М., Легкобыт А.С. Проблема острой боли в ревматологии // Новости медицины и фармации. — 2006. — №18. — С. 3–6.
6. Осипова Н.А., Берсенева В.А., Петрова В.В. Мультиформальная системная фармакотерапия послеоперационного болевого синдрома // Новости медицины и фармации. — 2007. — №17. — С. 12–14.
7. Рушай А.К., Богданова Л.В., Чучварев Р.В., Валюшко В.А. Гнойные поражения дистальных отделов голени: оптимизация реабилитации // Consilium medicum Ukraina. — 2008. — №11 (т. 2). — С. 34–37.

Повний список літератури, що включає 15 пунктів, знаходиться в редакції.



А.Л. Верткин, О.Б. Талибов,  
ННПО скорой медицинской помощи МГМСУ, г. Москва, РФ

## Ведение синкопальных состояний на догоспитальном этапе

Слово «синкопе» имеет греческое происхождение («*syn*» — «с, вместе»; «*koptein*» — «прерывать»). Синкопальными называются такие состояния, которые характеризуются спонтанно возникающими, преходящими нарушениями сознания, как правило, приводящими к падению. В ряде случаев развитию синкопального состояния предшествует разнообразная симптоматика (слабость, потливость, головная боль, головокружение, нарушения зрения), но чаще синкопальные состояния развиваются внезапно, порой на фоне полного «благополучия».

Длительность потери сознания при синкопе, как правило, составляет 15–30 секунд, реже — затягивается до нескольких минут. Затяжные синкопальные состояния могут вызывать существенные затруднения при дифференциальной диагностике с иными состояниями, характеризующимися расстройствами сознания.

Причиной синкопе является внезапно развивающееся нарушение перфузии головного мозга. В норме минутный кровоток по церебральным артериям составляет 60–100 мл/100 г. Быстрое его снижение (менее 20 мл/100 г в минуту), так же как и быстрое снижение оксигенации крови, приводит к потере сознания.

Причинами резкого падения оксигенации мозга могут быть:

- рефлекторное снижение тонуса артерий и/или уменьшение сердечного выброса;
- нарушения сердечного ритма (бради- и тахикардии, эпизоды асистолии);
- патологические изменения в миокарде, приводящие к значительным нарушениям внутрисердечной гемодинамики.

Ортостатический механизм развития синкопе основан на том, что автономная нервная система оказывается неспособной поддерживать достаточный сосудистый тонус либо является следствием снижения объема циркулирующей крови (ОЦК). Часто такие явления наблюдаются при болезни Паркинсона, диабетической и амилоидной нейропатии.

Снижение ОЦК может возникать при рвоте, поносах, болезни Аддисона, после кровотечений и при беременности.

Ортостатические реакции могут развиваться на фоне приема алкоголя и при применении ряда гипотензивных препаратов — как блокирующих симпатическое влияние на сосуды (блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов, антагонисты кальция, препараты центрального действия), так и вызывающих уменьшение ОЦК (диуретики) или депонирующих кровь в венозном русле (доноры NO-группы, в том числе нитраты). Кроме того, ортостатические реакции возможны при применении психотропных препаратов (нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы — МАО).

Отсутствие видимых причин развития ортостатической гипотензии может навести на мысль о наличии идиопатической первичной автономной недостаточности, а сочетание с тремором и экстрапирамидными нарушениями — о синдроме Шая-Дрейжера.

В основе «нейрорефлекторного синкопального синдрома» лежит активация различных рефлекторных зон, вызывающая брадикардию и вазодилатацию.

В таблице 1 приведен перечень наиболее часто встречающихся локализаций рецепторов и ситуаций, приводящих к их активации.

Правильный сбор жалоб и анамнеза во многом может помочь установлению причин развития синкопальных состояний.

1. Установление позиции, в которой развилось синкопе (стоя, лежа, сидя).
2. Уточнение характера действий, которые привели к синкопе (стояние, ходьба, повороты шеи, физическое напряжение, дефекация, мочеиспускание, кашель, чихание, глотание). Такой, например, «эксклюзивный» диагноз, как миксома, нельзя исключить, если синкопе развилось при повороте с боку на бок. При синкопальных состояниях, стереотипно возникающих при дефекации, мочеиспускании, кашле или глотании, речь может идти о ситуационных обмороках.

**Таблица 1. Причины нейрорефлекторного синкопального синдрома**

Локализация рецепторов	Причины активации рецепторов
Головной мозг	Боль, эмоциональные переживания. Так называемый вазовагальный обморок
Глаза, уши, нос, глотка	Поражение черепных нервов (языко-глоточный, лицевой, тройничный), оперативные вмешательства на лице, глотание, чихание
Трахея, бронхи, легкие	Кашель, повышение внутригрудного давления (проба Вальсальвы, поднятие тяжестей, плавание брассом), бронхоскопия, пневмоторакс
Сердечно-сосудистая система	Длительный ортостаз, стимуляция синокаротидной области, тромбоз эмболия легочной артерии, поражение миокарда
Органы брюшной полости и малого таза	Холецистит, панкреатит, прободение язвы, переиздание (вплоть до привычных постпрандиальных синкопе), перерасдутие кишечных петель газами, запор, почечная колика, затрудненное мочеиспускание, катетеризация мочевого пузыря

3. Предшествовавшие события (переедание, эмоциональные реакции).
4. Выявление предвестников синкопе (головная боль, головокружение, «аура», слабость, нарушения зрения и т.д.).
5. Уточнение обстоятельств развития самого синкопального эпизода — длительность, характер падения (навзничь, «сползание», медленное опускание на колени), цвет кожного покрова, наличие или отсутствие судорог и прикусывания языка, наличие расстройств внешнего дыхания.
6. Характеристики разрешения синкопе — наличие заторможенности или спутанности сознания, непроизвольное мочеиспускание или дефекация, изменение цвета кожного покрова, тошнота и рвота, сердцебиение.
7. Анамнестические факторы — семейный анамнез внезапной смерти, заболеваний сердца, обмороков; наличие в анамнезе заболеваний сердца, легких, метаболических расстройств (в первую очередь — сахарного диабета и патологии надпочечников); прием лекарственных препаратов; данные о предыдущих синкопе и результатах обследования (если проводилось).

На догоспитальном этапе всем больным показано проведение электрокардиографии (ЭКГ), которое часто позволяет подтвердить (но не исключить!) аритмическое или миокардиальное происхождение синкопе.

Для исключения/подтверждения ортостатического происхождения синкопе можно провести элементарную пробу при измерении артериального давления (АД). Первое измерение проводится после пятиминутного пребывания пациента в положении лежа на спине. Затем пациент встает, и измерение повторяют через 1 и 3 минуты. В случаях, когда снижение систолического АД (САД) более чем на 20 мм рт.ст. (либо ниже 90 мм рт.ст.) фиксируется на 1-й или 3-й минуте, пробу следует считать положительной. Если показатели снижения давления не достигают указанных величин, но к 3-й минуте давление продолжает снижаться, следует продолжать измерения каждые 2 минуты — до стабилизации показателей или до достижения критических цифр.

Измерение АД следует проводить на обеих руках. В случае если разница превышает 10 мм рт.ст., можно заподозрить наличие аортоартериита, синдрома подключичной артерии или расслоение аневризмы в области дуги аорты.

Аускультация тонов сердца может дать информацию в отношении наличия клапанных пороков, а непостоянный шум, зависящий от положения тела, позволяет заподозрить миксому.

В связи с риском нарушений мозгового кровообращения пробу с массажем каротидного синуса на догоспитальном этапе проводить не следует, хотя при обследовании в стационаре она с большой степенью достоверности позволяет выявить так называемый «синдром каротидного синуса» — заболевание, при котором обморочные состояния могут быть спровоцированы бытовыми причинами (тугой воротник, галстук, раздражение рефлекторной зоны при бритье и т.д.).

Большинство синкопальных состояний не требует специфической фармакотерапии на догоспитальном этапе. Применение лекарственных средств показано только для лечения основных заболеваний, являющихся непосредственной причиной расстройства сознания: 40–60 мл 40% глюкозы при гипогликемии; подкожное введение 0,5–1,0 мл атропина сульфата при выраженной брадикардии; глюкокортикоиды при надпочечниковой недостаточности и т.д.

Вазовагальные обмороки и другие проявления нейрорефлекторного синдрома требуют мер исключительно общего характера — следует поместить пациента в место с открытым доступом свежего воздуха (не должно быть жарко!), расстегнуть тесную одежду (ремень, ворот, корсет, бюстгальтер, галстук), ноги положить на возвышенность. Поворачивать голову на бок, чтобы не западал язык, можно, только если вы абсолютно уверены, что поражения подключичных, сонных и позвоночных артерий отсутствуют.

Болевых раздражителей, как правило, не требуется — пациент вскоре сам приходит в сознание. Иногда ускорить возвращение сознания может помочь ватка с раствором нашатырного спирта, поднесенная к носу, либо сбрызгивание лица холодной водой. Последние два воздействия приводят к активации сосудодвигательного и дыхательного центров.

Развитие ортостатической гипотензии может потребовать мер по устранению ее причин — выраженную гиповолемию корректируют путем внутривенного введения плазмозамещающих растворов; при передозировке  $\alpha$ -адреноблолирующих препаратов с осторожностью может быть введен мидадрин (гутрон) 5–20 мг внутривенно (в/в) струйно. Доза титруется под контролем АД, при этом принимается во внимание, что введение 5 мг препарата повышает САД приблизительно на 10 мм рт.ст. При тяжелом медикаментозном коллапсе возможно введение фенилэфрина (мезатона) — до 1 мл 1% раствора подкожно или 0,1–0,5 мл в/в струйно.

Как правило, синкопальные состояния не характеризуются длительными расстройствами дыхания, поэтому терапия дыхательными analeптиками практически не показана.

Следует иметь в виду, что недифференцированное применение прессорных аминов (допамин, норадреналин) не только не показано, но и может оказаться потенциально опасным: например, у пациентов с нарушениями ритма или синдромом мозгового обкрадывания.

Глюкокортикоиды применяются только при первичном или вторичном аддисонизме либо при подозрении на анафилактикоидный генез синкопе.

Госпитализации с целью уточнения диагноза подлежат пациенты с подозрением на заболевание сердца; с изменениями на ЭКГ; с развитием синкопе во время нагрузки; с семейным анамнезом внезапной смерти; с ощущениями аритмии/перебоев в работе сердца непосредственно перед синкопе; с рецидивирующими синкопе; с развитием синкопе в положении лежа.

Госпитализации с целью лечения подлежат пациенты с нарушениями ритма и проводимости, приведшими к развитию синкопе; вторичными синкопальными состояниями при заболеваниях сердца и легких; при наличии острой неврологической симптоматики; нарушениями в работе постоянного пейсмейкера; повреждениями, возникшими вследствие падения при синкопе.

Первичной причиной аритмических синкопе могут являться: нарушения функции синусового узла и атрио-вентрикулярного проведения, пароксизмальные тахикардии, сопровождающиеся критическим снижением сердечного выброса, в том числе аритмии, возникающие при врожденных синдромах (удлиненного QT, Бругарда, WPW и т.д.), нарушения работоспособности имплантированного ранее кардиостимулятора.

К распространенным кардиальным причинам синкопе относятся: патология клапанного аппарата сердца, гипертрофическая кардиомиопатия и субаортальный мышечный стеноз, миксома, острая ишемия миокарда, перикардальный выпот с острой тампонадой, расслаивающая аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии и легочная гипертензия.

К цереброваскулярным причинам синкопе относится синдром обкрадывания, возникающий как вследствие парциального расширения сосудов и повышения мозаичности мозгового кровотока, так и в результате артериальной гипотензии, вызванной иными причинами. Достаточно редко причиной может быть так называемый «синдром подключичной артерии».

С собственно синкопальными состояниями следует дифференцировать иные причины кратковременных нарушений сознания (табл. 2).

**Таблица 2. Причины расстройств сознания «несинкопальной» природы**

Состояния, характеризующиеся потерей сознания	Состояния, не всегда сопровождающиеся потерей сознания
Метаболические расстройства (гипогликемия, гипоксия, гипокапния вследствие гипервентиляции, гипо- и гиперкалиемия)	Катаплексия
Эпилепсия	Тепловой и солнечный удар
Интоксикация	Психические нарушения
Вертебробазилярные транзиторные ишемические атаки	Транзиторные ишемические атаки «каротидного» происхождения
«Синкопальная мигрень»	Дроп-атаки

*Статья впервые была опубликована в журнале «Лечащий врач».*

дайджест

дайджест

дайджест

## Профилактика сердечной недостаточности — весомый повод для употребления в пищу шоколада

В проведенных ранее рандомизированных клинических исследованиях было показано, что употребление шоколада, в особенности темного шоколада, обогащенного флавоноидами, снижает уровни систолического и диастолического артериального давления и в целом благоприятно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы.

В исследовании приняли участие 31 823 женщины в возрасте от 48 до 83 лет, включенные в шведскую маммографическую когорту, у которых на момент начала исследования не было зарегистрировано сахарного диабета и отсутствовали указания в анамнезе на сердечную недостаточность или инфаркт миокарда. Все участницы исследования заполняли анкеты, включавшие в себя вопросы о состоянии здоровья, образе жизни, а также о частоте питания. Кроме того, проводился анализ других показателей, которые могут способствовать развитию сердечной недостаточности (употребление других продуктов питания, индекс массы тела — ИМТ, уровень физической активности, особенности семейного анамнеза и т.д.).

За женщинами проводилось наблюдение с января 1998 года по 31 декабря 2006 года, в ходе которого учитывались частота госпитализаций и смертельных исходов вследствие сердечной недостаточности на основании данных шведских регистров относительно причин госпитализаций и смерти.

Средний возраст участниц составил 62 года, ИМТ — 25 кг/м<sup>2</sup>, более половины опрошенных никогда не курили, четверть — курили в прошлом, еще четверть — курили на момент исследования. Одинокими были 70% участниц, половина участниц принимали гормональные препараты в постменопаузальный период.

В течение девяти лет врачебного наблюдения заболеваемость и смертность по причине развития сердечной недостаточности

составила 15,1 на 10 000 человеко-лет. У 419 женщин была зарегистрирована сердечная недостаточность, из них 379 были госпитализированы, 40 умерли. В сравнении с нерегулярным потреблением шоколада мультивариантное отношение шансов развития сердечной недостаточности составило 0,74 (95% ДИ, 0,58–0,95) для женщин, потреблявших от одной до трех порций шоколада в месяц; 0,68 (95% ДИ, 0,50–0,93) — для употреблявших от одной до двух порций в неделю; 1,09 (95% ДИ, 0,74–1,62) — для употреблявших от 3 до 6 порций в неделю; 1,23 (95% ДИ, 0,73–2,08) — для употреблявших более одной порции в день (p=0,0005 для квадратичной зависимости). Скорректированный риск развития сердечной недостаточности за девятилетний период наблюдения снизился на 26% среди женщин, употреблявших от одной до трех порций шоколада в месяц, и на 32% — у лиц, употреблявших 1–2 порции в неделю.

Данный эффект шоколада определяется его типом. Флавоноиды, за счет которых, в основном, и реализуется положительное кардиоваскулярное влияние, сконцентрированы в сухом остатке какао (так называемый «чистый» шоколад, не содержащий какао-масла). Поэтому чем больше концентрация какао, тем более выражен положительный эффект от употребления шоколада.

Таким образом, в исследованной популяции регулярное употребление шоколада в умеренных количествах способствовало снижению частоты госпитализаций и смертельных исходов вследствие развития сердечной недостаточности. Однако при употреблении более одной порции шоколада в день подобного протективного эффекта получено не было.

*Mostofsky E., Levitan E.B., Wolk A., Mittleman M.A. // Circ. Heart Fail. — 2010.*

И.А. Строков, Л.Т. Ахметжанова, О.А. Солоха,  
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, РФ

## Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

**А**ксональная дегенерация волокон периферических нервов при сахарном диабете (СД) приводит к нарушениям чувствительности, снижению или исчезновению рефлексов, формированию слабости мышц и развитию на поздних стадиях заболевания типичных язв стоп [2]. Типичным для диабетической полиневропатии (ДПН) является симметричность поражения, дистальное нарушение иннервации (в первую очередь – в ногах), преобладание сенсорных изменений над двигательными и развитие клинической картины через 5–10 лет от начала гипергликемии.

Основной причиной развития поражения периферических нервов при СД являются метаболические нарушения, связанные с гипергликемией, и изменения в сосудах микроциркуляторного русла, приводящие к эндоневральной гипоксии. По современным представлениям метаболические и сосудистые нарушения при СД обусловлены, в первую очередь, оксидативным стрессом. Митохондриальная патология, возникающая из-за действия свободного радикала супероксида, активирует регенеративные полимеразы, реагирующие на деструкцию митохондриальной ДНК. Это блокирует нормальную утилизацию глюкозы и запускает основные механизмы, определяющие патологию нервных и эндотелиальных клеток при СД [7, 8].

Для ДПН характерно наличие у больных типичных неприятных ощущений (боль, жжение, онемение, парестезии) и симптомов поражения периферических нервов (снижение чувствительности различных модальностей, рефлексов, силы мышц). Подтверждается диагноз ДПН результатами электромиографического исследования и выявлением нарушений variability сердечного ритма.

Нормализация гликемии при интенсивной терапии больных СД инсулином может только уменьшить риск развития метаболических и сосудистых нарушений, но не исключает вероятность развития ДПН [22, 23]. Экспериментальные данные показывают, что нормализация уровня глюкозы в крови после длительного периода ее существования не предотвращает развитие ДПН. Хороший контроль СД с достижением целевых цифр

гликемии необходим, однако этого недостаточно, следует проводить специфическую фармакотерапию с целью лечения непосредственно ДПН. Вместе с тем, не вызывает сомнения, что достижение уровня содержания глюкозы в крови, близком к эугликемии, является приоритетным в профилактике развития и обеспечении максимальной эффективности патогенетической терапии ДПН.

Ключевая роль оксидативного стресса в развитии ДПН предполагает, что основными препаратами для лечения ДПН являются антиоксиданты. Во всем мире для лечения ДПН наиболее широко используется альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) [27], которая относится к естественным липофильным антиоксидантам [16, 18]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК воздействует на основные механизмы развития ДПН: улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает оксидативный стресс, улучшает состояния сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов [4, 6, 12, 15, 17, 20].

Во многочисленных клинических исследованиях показано, что у больных СД с ДПН внутривенное введение АЛК уменьшает выраженность неприятных ощущений, неврологического дефицита, улучшает функциональное состояние периферических нервов по данным электрофизиологического обследования [31]. С 1993 года по настоящее время с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) проведено изучение эффективности внутривенного введения АЛК в нескольких работах (ALADIN I, Германия; ALADIN III, Германия; SYDNEY 2, Россия; NATAN II, международное — США, Канада, Европа) [5, 27–29]. Основным показателем выраженности ДПН служили баллы по шкале Total Symptom Score (TSS), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 часов основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и

парестезии [3]. Показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной, так как доза 1200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. Стандартный метод оценки эффективности и сроки введения АЛК в этих четырех исследованиях позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [24, 26]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК при оценке динамики баллов по шкале TSS в сравнении с плацебо ( $p < 0,05$ ). Снижение баллов по шкале TSS более чем вдвое наблюдалось у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Мета-анализ динамики шкалы NIS (Neuropathy Symptom Score — Шкала невропатических симптомов, т.е. шкала неврологического дефицита) проводился только для трех исследований, в исследовании «ALADIN I» шкала NIS не использовалась. Результаты мета-анализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих диабетическую полиневропатию, внутривенным введением АЛК. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала), АЛК обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва; такие циклы повторяются 3 раза. Вместе с тем, использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. При инфузиях АЛК не следует забывать о необходимости затемнения емкости с раствором, так как АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Для этого обычно используется стандартное обертывание флакона с раствором АЛК фольгой. Наблюдение за больными, получившими полный курс инфузий АЛК в течение трех недель, показало, что уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) достоверно сохраняется в течение 6 месяцев [21].

Клинических исследований эффективности таблетированной формы АЛК несравненно меньше. Имеет смысл рассмотреть их подробно, так как во многих случаях больные СД пожилого и старческого возраста с ДПН могут иметь противопоказания к применению инфузий АЛК (например, плохое состояние вен). Кроме того, существует опасность местных реакций при введении препарата в вену в виде болевых ощущений или развития флебита. При лечении в амбулаторных условиях несомненные преимущества имеет применение таблетированной формы АЛК.

Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует от 27 до 55%, а максимальная концентрация достигается через 40–90 минут. При исследовании фармакокинетики АЛК у здоровых добровольцев и больных СД, получавших таблетки АЛК, показана линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме крови и дозой препарата в диапазоне от 200 до 600 мг [13]. Из плазмы крови АЛК поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата; через 24 часа в плазме не остается АЛК. При приеме таблеток у больных СД концентрация АЛК оказалась выше на 30–40%, чем у здоровых людей, что объясняют задержкой опорожнения желудка из-за автономной гастроинтестинальной невропатии. Это предположение имеет основание, но исследование больных СД с нормальной и сниженной скоростью опорожнения желудка не показало значительной разницы между ними в уровне концентрации АЛК. Показано, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме крови и увеличивать время установления пика концентрации, поэтому таблетки АЛК следует принимать сразу после сна за 30–45 минут до приема пищи [11, 13]. Состояние печени не влияет на фармакокинетику АЛК у больных СД 2-го типа. Не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами, например, глибенкламидом и акарбозой [10]. АЛК подвергается b-окислительной деградации и выводится с мочой в виде различных метаболитов.

Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к 1988 году, когда было проведено двойное слепое исследование влияния перорального приема 600 мг АЛК в течение 84 дней у 35 больных СД с оценкой неврологического статуса и ЭМГ-показателей [14]. Не было отмечено положительного эффекта по сравнению с группой больных СД, получавших витамины группы В. Дизайн исследования нельзя считать адекватным, так как в настоящее время известно, что тиамин, активируя транскетолазу, может патогенетически влиять на течение ДПН, улучшая состояние больных, поэтому применять его в группе контроля было некорректно.

Исследования фармакокинетики АЛК показали, что при пероральном приеме в дозе 1800 мг концентрация препарата в плазме крови была аналогична определяемой при внутривенном введении 600 мг тиоктовой кислоты [10]. В этой связи в исследовании Oral Pilot (ORPIL) Study, результаты которого опубликованы в 1999 году, доза АЛК при приеме в виде таблеток была выбрана не случайно. Проведено изучение эффективности приема в течение 3 недель таблеток АЛК в дозе 600 мг, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза — 1800 мг) в группе из 12 больных СД 2-го типа с ДПН в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ( $p = 0,021$ ). Счет по шкале NDS (Neuropathy Disability Score) достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,025$ ). Болевые симптомы, одни из основных при ДПН, оцениваемые

по болевой шкале НРАЛ (Humburg Pain Adjective List), уменьшились на 60% в группе больных, получавших АЛК, и только на 29% — в группе пациентов, получавших плацебо. Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось [19]. Результаты исследования показали, что при необходимости лечение ДПН можно начинать не с внутривенного введения препаратов, а с приема таблеток в виде короткого курса, что приведет к существенному уменьшению позитивной и негативной невропатической симптоматики. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет оценку достоверности при статистической обработке.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [27]. Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1-го и 2-го типов: одна группа (n=18) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день, вторая (n=27) — в дозе 600 мг один раз в день, третья группа (n=20) получала таблетки плацебо. ЭМГ-тестирование показало увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n. suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших АЛК. Потенциал действия *n. suralis* достоверно увеличился только в группе больных, получавших 600 мг АЛК ( $p < 0,05$ ), а СРВ по двигательному *n. tibialis* достоверно возросло по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS. Полученные результаты свидетельствовали о потенциальной способности таблеток АЛК задерживать прогрессирование ДПН и улучшать состояние больных.

При ДПН поражаются не только соматические волокна, обеспечивающие чувствительность и движение, но и автономные, преимущественно симпатические волокна. Поражение автономных волокон, иннервирующих сердце, в 5 раз увеличивает риск смертности и, возможно, объясняет случаи внезапной смерти больных СД. Способность препарата улучшать функцию автономных волокон важна при оценке его эффективности при ДПН. В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) у 73 больных СД 2-го типа с нарушением variability сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 месяцев. Проведен анализ динамики на фоне лечения variability сердечного ритма в покое, при дыхании и при суточном мониторинге ЭКГ (спектр мощности высоких и низких частот). Выявлено достоверное увеличение variability сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась [27]. Таким образом, показано, что хорошо переносимая пациентами доза АЛК в 800 мг при приеме препарата в виде таблеток способна улучшить автономную иннервацию сердца.

В исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2-го типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа (n=167) получала внутривенно 600 мг

АЛК в течение 3 недель, затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев. Вторая группа (n=174) — внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 месяцев. Третья группа (n=168) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Не было получено достоверной разницы через 7 месяцев между 1-й и 3-й группами. В исследовании, проведенном в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев [21]. Таким образом, назначение после окончания курса внутривенного введения АЛК приема таблеток АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении. Вместе с тем, вопрос о целесообразности дальнейшего приема АЛК в таблетированной форме остается открытым, так как не проведено исследования в течение полугодия после курса инфузий динамики негативной невропатической симптоматики (сила мышц, рефлексы, состояние чувствительности различных модальностей) и электромиографических показателей. В этой связи можно считать обоснованным предложение по приему после окончания курса инфузий в течение 2–3 месяцев таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1200–1800 мг) в виде таблеток, судя по результатам исследования Sydney 2, не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Sydney 2 принимал участие 181 пациент из 5 эндокринологических и неврологических медицинских центров России и Израиля. Они получали АЛК один раз в день в дозе 600 мг (45 больных), 1200 мг (47 больных), 1800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 недель после получения в течение одной недели плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) [25]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51%), во второй группе — на 4,5 балла (48%), в третьей — на 4,7 балла (52%). В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения риск/улучшение. Данное исследование по дизайну напоминало исследование ORPIL, но отличалось по режиму приема дозы 1800 мг АЛК. В исследовании ORPIL препарат назначался по 600 мг 3 раза в день, а в исследовании Sydney 2 вся доза принималась однократно утром. Такая разница в дизайне исследования ставит несколько вопросов. Достигаемая концентрация АЛК в плазме крови при приеме 1800 мг однократно должна быть выше, чем при приеме 600 мг три раза в день, однако и элиминация АЛК из плазмы при однократном

приеме должна происходить быстрее. Что лучше? Быстрое достижение высокой концентрации или длительное поддержание ее в течение дня при трехкратном приеме? Известно, что при приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме крови от дозы препарата находилась в границах 600 мг и терялась при приеме более высоких доз. Вовсе не факт, что при приеме 600 мг и 1800 мг АЛК была очень существенная разница в концентрации препарата в крови. При приеме таблетированной формы в дозе 200 мг АЛК быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40–90 минут, причем концентрация АЛК в плазме может иметь двойной пик; а что происходит при использовании таблетированной формы в дозе 1800 мг — точно неизвестно. Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует, по данным разных авторов, от 27 до 55%, и АЛК быстро элиминируется из плазмы. Как при внутривенном введении, так и при приеме таблеток, через 24 часа в плазме крови не остается АЛК. Из плазмы АЛК поступает в ткани, где аккумулируется. В этой связи профиль кинетики АЛК в плазме крови не коррелирует с кинетикой препарата в тканях. Может быть, полученные результаты в исследовании Sydney 2 связаны именно с однократным приемом АЛК и именно это привело к отсутствию различия в клиническом эффекте дозы 600 мг и 1800 мг. На определенные размышления в этой связи наводят результаты оценки эффективности внутривенного введения АЛК в исследовании ALADIN 1, когда не было получено различия в клиническом действии дозы 600 мг и 1200 мг. Интересными в связи с этим представляются выводы открытого исследования, в котором сравнивались клинические эффекты доз 600 мг и 1800 мг (прием по 600 мг три раза в день) в двух группах по 15 больных с СД и ДПН [1]. По мнению авторов, клинический эффект развивается значительно раньше при использовании дозы 1800 мг АЛК.

В исследовании Nathan-1 попытались ответить на еще один крайне важный нерешенный вопрос. Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании таблеток АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способна ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании Nathan-1 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NISLL, 5 электрофизиологических тестов, вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NISLL + 7 score) согласно разработкам P.J. Dyck из клиники Mayo. Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения [29]. Таким образом, таблетированная форма АЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома «диабетической стопы».

В исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endotelial Dysfunction) прием таблеток АЛК в дозе 300 мг в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом в течение 4 недель приводил к значительному увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации брахиальной артерии, которая сопровождалась уменьшением содержания в плазме крови интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1, что показывало действие АЛК на эндотелиальную дисфункцию, реализуемое через противовоспалительные и антитромботические механизмы [30].

Побочные эффекты таблеток АЛК обычно не являются тяжелыми, их частота дозозависима. В исследовании Sydney 2 побочные явления (тошнота, диарея и головокружение), наиболее часто — тошнота, отмечены при дозе АЛК 600 мг в 13% случаев, при дозе 1200 мг — в 21% случаев, при дозе 1800 мг — в 48%. При внутривенном введении АЛК в исследовании ALADIN побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозе 1200 мг (32,6%), чем при дозе 600 мг (19,8%) и введении плацебо (20,7%). Показано, что прием таблеток АЛК в дозе 1800 мг не увеличивает риск прогрессирования ретинопатии при лечении ДПН.

**Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что клиническое улучшение состояния больных СД с ДПН при лечении таблетками альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты является доказанным.**

## Литература

1. Комелягина Е., Волкова А., Мыскина Н. и др. Сравнительная оценка эффективности различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // Фарматека. — 2006. — №17. — С. 81–86.
2. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Рус. мед. журн. — 1998. — №12. — С. 797–801.
3. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Невролог журн. — 2000. — №5. — С. 14–19.
4. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. — 2000. — №130 (10). — С. 437–441.
5. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with a-lipoic acid // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26 (3). — P. 770–776.
6. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 22. — P. 1495–1500.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 813–820.
8. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. — 1997. — Vol. 46 (Suppl. 2). — P. S31–S37.
9. Fu I A. // Der Kassenarzt. — 2000. — Vol. 15. — P. 44–45.
10. Gleiter C.H., Schreeb K.H., Freudenthaler S. et al. Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 48. — P. 819–825.

*Полный список литературы, включающий 32 пункта, находится в редакции.*

*Статья впервые была опубликована в журнале «Трудный пациент», №3, 2010.*



α – ліпоєва (тіоктова) кислота

# еспа-ліпон

- Гепатопротектор
- Антиоксидант
- Детоксикант
- Джерело клітинної енергії



**Найкращий вибір для лікування полінейропатій різного генезу**

## Діабетична полінейропатія

- Відновлює чутливість<sup>(1-3)</sup>
- Знімає іритативно-больовий синдром<sup>(7, 8)</sup>
- Знижує об'єм ампутації при синдромі діабетичної стопи<sup>(3)</sup>
- Чинить нейрозахисну дію<sup>(2, 4, 7, 8)</sup>
- Збільшує швидкість проведення нервового імпульсу<sup>(1, 11)</sup>

## Гострі та хронічні інтоксикації

- Хелатор важких металів<sup>(3, 10)</sup>
- Потужний антиоксидант, знімає оксидативний стрес<sup>(10)</sup>
- Відновлює редокс-системи<sup>(5, 11)</sup>

## Діабетична автономна нейропатія серця (ДАНС)

- Значно знижує ризик раптової коронарної смерті<sup>(1, 2)</sup>
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень<sup>(1, 2)</sup>
- Відновлює рівень АТФ та нейтралізує дефіцит енергії у тканинах<sup>(5, 7)</sup>

## Гепатити

- Нормалізація активності амінотрансфераз<sup>(3)</sup>
- Зниження вірусного навантаження<sup>(3)</sup>
- Нормалізує метаболізм холестерину<sup>(6, 9)</sup>

(1) Ziegler D., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy // Diabetes. 1997 Sep; 46 Suppl. 2: S62-6.

(2) Пригожан В.М. Пораження нервової системи при сахарному діабеті (основи нейродіабетології). – М.: Медицина, 1981. – 296 с.

(3) Ларин О.С., Савран О.В., Скібун В.М., Когут Д.Г. Результати лікування діабетичної полінейропатії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет // Ліки, 2002, № 5-6, с. 98-103.

(4) Ziegler D., Hanefeld M., Ruhlman et al. // Diabetologie, 1995, 38, 1425-1433.

(5) Щербак А.В. Мультифакторные эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (еспа-липона) в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии и других патологических состояний // Ліки, № 5, 2001, с. 45-54.

(6) Bustamante J., Lodge J., Marocci L. et al. Alpha-lipoic Acid in liver metabolism et disease // Free Radical Biology & Medicine, 1998, vol. 24, № 6, p. 1023-1039.

(7) Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М., Кремінська В.М. Альфа-липоевая кислота в комплексном лечении диабетической нейропатии // Клиническая фармакология и терапия, 1998, том 7.

(8) Звягина Л.А. Применение эспа-липона для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения // Фармакол. вісник, 2000, № 6, с. 22-24.

(9) Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сичинава И.Г. и др. // Проблемы эндокринологии, 2000, т. 46, № 1, с. 3-7.

(10) Клиническая фармакология / Под ред. В.В. Закусова. – М.: Медицина, 1978, 608 с.

(11) Altenkirch H., Stollenburg-Dibinger G., Wagner H.M. et al. // Neurotoxicology, teratology, 1990, № 12, p. 619-622.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
 Державний експертний центр  
 МОЗ України  
 Одеський національний  
 медичний університет  
 Одеське відділення  
 Асоціації фармакологів України



## ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА регіональний конгрес ОДЕСА

### 9 грудня 2010

Будинок офіцерів (Одеса, вул. Пироговська, 7/9)

#### ОСНОВНІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ:

- Кардіологія (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність)
- Гастроентерологія (функціональна диспепсія, виразкова хвороба шлунка, запальні захворювання кишечника)
  - Метаболічний синдром
- Лікування та профілактика захворювань дихальних шляхів
  - Антибіотикотерапія: досягнення та перспективи
  - Сучасні методи діагностики в медицині
  - Сучасні принципи терапії неврологічних розладів

Наукова програма буде містити лекції, доповіді, майстер-класи провідних вчених, наукові тематичні симпозиуми та сесії, а також неформальні зустрічі та інтерв'ю.

Відеоматеріали будуть розміщені на медичному навчальному порталі [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Учасники конгресу отримають Сертифікат

Реєстрація на сайті [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Спонсори

**Cilag GmbH**



**ZENTIVA**

У складі групи санофі-авентіс

Інформаційні партнери

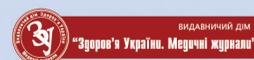
Організатор



ВІТ-А-ПОЛ



Здоров'я України®



Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікаейшн Груп» тел/факс +38 044 200-17-73,  
 адреса: а/с 72, Київ, 03150, e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)

В.Л. Голубев, А.Б. Данилов,  
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, РФ

# Психологические установки пациента и переживание боли

## Обзор

**В** клинической практике и во многочисленных экспериментальных исследованиях встречается различная реакция на идентичное лечение у пациентов со сходными биомедицинскими показателями (степень повреждения, длительность заболевания, интенсивность боли). Более того, в ряде случаев выявленная физическая патология не коррелирует с интенсивностью боли или степенью нетрудоспособности [14, 20]. Что определяет выраженность боли и различную реакцию пациентов на идентичное лечение?

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что на восприятие, поддержание и усиление боли существенное влияние оказывают психологические и социокультурные факторы (уровень тревожности, депрессии, удовлетворенность семейными отношениями, гендерная, профессиональная и финансовая состоятельность и др.) [1, 18, 19]. Одним из факторов, от которых зависит успех лечения, являются психологические установки пациентов.

### Что такое установка?

Явление установки впервые было открыто немецким психологом Л. Ланге в 1888 году в экспериментальной психологии при изучении ошибок восприятия, а вскоре стало активно изучаться в различных областях общей и социальной психологии [3]. В настоящее время нет общепринятого определения установки. Зарубежные авторы определяют установки (англ. *set*) как личностно сформированные или распространенные в определенной культуре когнитивные образования.

Среди отечественных ученых наиболее фундаментально проблемой установки занимался грузинский психолог Д.Н. Узнадзе (1966), который дал следующее определение: «Установка субъекта — это неосознаваемая и обусловленная прошлым опытом детерминирующая тенденция, внутреннее состояние готовности человека определенным образом воспринимать, оценивать и действовать по отношению к явлениям и объектам действительности». Опираясь на это определение и привнося некоторые изменения, можно было бы предложить

следующее определение: «Установка — это неосознанная склонность к реагированию на ситуацию определенным образом, с помощью которой может быть удовлетворена та или иная потребность, сложившаяся в результате предшествующего опыта».

Примером установки может служить поведение человека, идущего вечером по узкой незнакомой лесной дорожке. Он прислушивается к любому шороху, всматривается в едва заметный просвет между деревьями, шагает осторожно и бесшумно. Он начеку. Наблюдая за его поведением, мы понимаем, что установка поддерживает органы чувств в состоянии полной готовности к любой неожиданности. Такое поведение обусловлено прошлым опытом реагирования в незнакомой обстановке. Следовательно, установка — это готовность к определенному поведению или действию.

От установки следует отличать такие понятия, как «отношение» и «ожидание». Отношение предполагает ту или иную эмоционально окрашенную реакцию какому-либо событию (симпатия, антипатия). Ожидание — это представление о связи определенных действий с их последствиями.

### Установка и мотивация

Установка в широком смысле понимается как готовность к той или иной деятельности. Поэтому понятие установки очень близко понятию мотива поведения. Мотив определяется как связанное с удовлетворением определенных потребностей побуждение к деятельности [3]. Таким образом, установки относятся к мотивационной сфере (мотивационной направленности) личности.

Важно деление мотивов на осознанные и неосознанные, а также понимание связи между ними. К осознанным мотивам относят интересы, убеждения и стремления. К неосознанным — влечения и установки. Неосознанные побуждения порождают произвольные действия. Они имеют импульсивный характер, лишены четкого плана. Примером произвольных действий могут служить поступки человека в состоянии аффекта, растерянности, страха, изумления. Однако неосознанные

мотивы проявляются не только в произвольных действиях. Более или менее длительная и ярко выраженная установка возникает при большинстве поведенческих реакций организма. Длительность и устойчивость установки у человека определяется под влиянием индивидуального прошлого опыта.

Экспериментальная психология подчеркивает связь и взаимопереходы между осознанными и неосознанными побуждениями, обусловленность и тех, и других социокультурными условиями развития личности. Нередко первоначально неосознанная установка, которая внешне выглядит как предубежденность, в дальнейшем может проявляться уже как глубоко осознанное убеждение, т.е. как вполне осознанный мотив деятельности. Это очень важно, поскольку свидетельствует о принципиальной возможности (например, с помощью когнитивно-бихевиористской терапии) выводить неосознанные установки на сознательный уровень и целенаправленно влиять на них, т.е. изменять в соответствии с конкретными задачами психотерапии.

### Некоторые закономерности установок

В работе Д.Н. Узнадзе «Экспериментальные исследования по психологии установки» были выявлены закономерности закрепления определенной готовности, позволяющей удовлетворить данную потребность, при неоднократном повторении ситуаций [6]. Приведем примеры некоторых экспериментальных методик, которые использовал в работе Д.Н. Узнадзе.

Испытуемому предлагалось несколько раз подряд (10–15 раз) сравнить между собой на ощупь два шара, из которых один был больше, а другой меньше. После этого в очередном предъявлении их подменяли двумя равными. В этой последней экспозиции, которая составляла критическую часть опыта, у испытуемого возникала иллюзия неравности одинаковых шаров, объясняемая тем, что восприятие объективно равных шаров осуществлялось в условиях субъективной готовности к тому, что шары опять будут неравными, т.е. при установке, как потребности определенным образом осуществить акт сравнения.

Таким образом, установка чаще всего складывается в результате неоднократного повторения ситуаций, в которых человек реагировал определенным образом (установочные ситуации). Повторение ситуации неосознанно предвосхищает отношение человека к ее объектам и определяет характер поведения человека.

Д.Н. Узнадзе обнаружил, что установка формируется в центральной нервной системе (ЦНС). Это доказали следующие опыты. Испытуемому последовательно давали в правую руку сначала больший, а затем меньший шар. Это повторялось 10–15 раз. В заключительной части опыта испытуемый получал последовательно пару равновеликих шаров, но уже в левую руку. Тем не менее, у испытуемого возникала иллюзия того, что один шар больше другого, несмотря на то, что левая рука в установочных опытах не участвовала. Аналогичные факты были получены и в отношении зрения. Установка, которая возникала при фиксировании двух неравных объектов левым глазом, распространялась и на правый глаз. Эти опыты позволили сделать вывод, что установка — это

особенность деятельности личности в целом. В результате повторения установочных ситуаций, моделью которых являются приведенные эксперименты, постепенно складывается ряд фиксированных установок, которые в различных случаях неприметно для человека определяют стереотипы его поведения, его жизненную позицию [2].

Установки, по мнению Д.Н. Узнадзе, обеспечивают не только состояние готовности к определенной деятельности, направленной на удовлетворение потребности, но и являются фактором, направляющим и определяющим содержание сознания. Таким образом, развитие личности во многом зависит от приобретаемых по мере накопления жизненного опыта установок. С другой стороны, существует возможность влияния на установки (соответственно, и на последующие реакции и поведение) через механизмы осознания.

### Виды установок и их структура

Установки отличаются большим разнообразием: целевые, социальные, смысловые, профессиональные, ожидательные (экспектации), установки на врача, на болезнь и т.д.

Одни установки являются настолько широкими, что определяют особенности личности, другие строго специфичны по отношению к конкретной ситуации.

Установки по отношению к событиям, людям могут быть позитивными (больной, охотно и точно выполняющий все указания врача, придерживается установки, вытекающей из положительного отношения к медицине вообще и к доктору, который его лечит, в частности) и негативными, принимающими характер предубеждения.

Психологическими исследованиями в структуре установки выделены три составляющие [3]:

- когнитивная — образ того, что готов познать и воспринять человек;
- эмоционально-оценочная — комплекс симпатий и антипатий к объекту установки;
- поведенческая — готовность определенным образом действовать в отношении объекта установки, осуществлять волевые усилия.

Таким образом, у каждого человека существует огромное многообразие самых разных установок, касающихся всех сфер его повседневной жизни (работы, учебы, семьи, спорта, денег, любви, дружбы, здоровья, болезни и т.д.).

Для врачей важно изучение установок в отношении здоровья и болезни человека. В данной статье мы рассмотрим установки пациентов, связанные с хронической болью, — болевые установки (БУ).

### Болевые установки

При работе с пациентами, страдающими хронической болью, было отмечено, что у них довольно часто возникали изменения настроения, проблемы с приемом лекарственных препаратов, снижение активности, трудности при устройстве на работу, семейные конфликты. Кроме того, нередко такие пациенты неадекватно относились к диагнозу и назначенному лечению. К примеру, они ожидали и даже требовали повторения инвазивных диагностических и

лечебных мероприятий, несмотря на то, что последние уже были проведены и оказались неинформативными или неэффективными. Так, предложение проанализировать уже проведенные диагностические исследования и на их основе подобрать консервативную терапию вместо хирургического лечения нередко вызывало у этих больных разочарование, скептицизм и недовольство. Рекомендации увеличить физическую активность, использовать меньше препаратов, практиковать техники релаксации не устраивали пациентов. Многие из них считали, что их случай — особенный, а доктор просто недооценивает всю тяжесть ситуации. Кроме того, нередкими являлись жалобы на то, что «никто ни разу не смог им объяснить причину их боли», и они вынуждены продолжать этот бесконечный поиск врача, «который скажет им, наконец, в чем же проблема».

Такие примеры не единичны. Для многих пациентов «неудобно» верить в то, что терапия типа гипноза может им помочь. Ведь в таком случае окажется, что их боль имеет не физическое, а психическое происхождение, что может скомпрометировать, по мнению пациента, серьезность его заболевания и обоснованность его жалоб. Даже если такие пациенты приходят к психотерапевту, то, скорее, не за лечением, а за подтверждением собственной правоты. В итоге симптомы лишь нарастают, а человек начинает искать новые, часто небезопасные способы лечения. Ретроспективный анализ таких ситуаций позволяет сказать, что они являются примером дезадаптивных БУ, что приводит к непониманию пациентом врача и к неэффективности предложенной терапии [10].

Таким образом, очевидна необходимость изучения БУ с целью их коррекции в случае такой необходимости и получения максимально возможного эффекта от лечения.

БУ могут служить основой хронизации боли. Было обнаружено, что при боли в пояснице одним из основных факторов риска перехода острой боли в хроническую и развития долговременных расстройств являются «неадекватные установки по отношению к поясничной боли» [15].

Установки пациента относительно боли могут быть разделены на три группы:

- базовые философские представления о себе и мире;
- достаточно общие и стабильные установки, которые входят в структуру личности;
- установки, касающиеся непосредственного отношения человека к боли (собственно БУ).

Первая группа установок касается весьма разрозненных, но глубоких этических и философских убеждений относительно таких категорий, как справедливость, страдание и личная ответственность. Если пациент считает, что в жизни не должно быть боли, его страдания по поводу развития у него хронической боли будут глубже. Поскольку установки из данной категории очень индивидуальны, непоследовательны и противоречивы, оценка их весьма затруднительна.

Установки второй категории обычно более четкие и связаны с повседневной жизнью. Они стабильны независимо от ситуации и мало изменяются с течением времени, поэтому их можно назвать индивидуальными личностными особенностями. Среди них Lazarus (1991) описал установки, которые имеют негативный оттенок.

Он считает, что «люди создают и хранят в себе различные установки и смыслы, которые ведут к неадекватному ответу на ситуацию, что в итоге усиливает ощущение покинутости, отверженности, ощущения себя жертвой и т.п.». Естественно, существуют и адаптивные установки, которые относятся к этой группе, включая такие установки, как устойчивость, локус контроля, стиль представления и самоэффективность [7, 8].

При лечении пациентов с хронической болью изучение установок второй группы имеет большое значение, однако наиболее ценную информацию можно получить при оценке БУ (третья группа). Именно она может стать ключом к диагностике и поиску пути достижения контроля над болью. БУ пациента, в том числе его твердая убежденность в необходимости продолжения диагностических исследований, оказывают существенное влияние на эффективность проводимой терапии. Так, пациенты с паническими атаками (с установкой на органическое заболевание) долгое время проводят в бесплодных поисках причины своего страдания, сменяя один за другим кабинеты специалистов, подвергаясь множеству диагностических процедур и не получая ответа на вопрос, что же с ними происходит. В результате эффективность проводимой терапии часто оказывается низкой.

#### Методики выявления болевых установок

Как можно выявить БУ? В настоящее время существует несколько методик, рекомендуемых для клинического применения и научных исследований в данной области.

1. Анкета для изучения отношения к боли (the Survey of Pain Attitudes, SOPA).
2. Опросник по БУ и восприятию боли (The Pain Beliefs and Perceptions Inventory, PBAPI).
3. Профиль когнитивного риска (the Cognitive Risk Profile, CRP).
4. Опросник, посвященный стадиям изменения боли (The Pain Stages of Change Questionnaire, PSOCQ).

**Анкета «Отношение к боли»** (The Survey of Pain Attitudes, SOPA). Первая версия этой анкеты впервые была разработана в 1987 году [16]. За последующие несколько лет она претерпела ряд изменений, а в 1994 году была предложена третья версия SOPA [17], которая используется в настоящее время. Данная шкала содержит 57 пунктов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале. Измеряются 7 аспектов БУ:

- контроль (ощущение контроля над болью);
- нетрудоспособность (установки пациента по отношению к возможности развития нетрудоспособности);
- медицинское излечение (вера в возможность излечения с помощью медицинских мероприятий);
- попечение (оценка пациентом степени заботы о нем со стороны окружающих);
- лекарственная терапия (отношение пациента к лекарственной терапии);
- эмоции (установки пациента по поводу влияния эмоций на выраженность боли);
- повреждение (вера в то, что боль является отражением какого-то физического повреждения).

Проведенные исследования подтвердили логичность, стройность, валидность теста, а также надежность получаемых с его помощью результатов.

Данный тест позволяет провести достоверную оценку психометрических показателей и находит широкое клиническое применение при лечении пациентов с хронической болью. Изучение установок пациента по отношению к боли позволяет оптимизировать лечение, что приводит к лучшим результатам.

**Опросник «Болевые установки и восприятие боли»** (The Pain Beliefs and Perceptions Inventory, РВАPI). Данный опросник содержит 16 пунктов, с помощью которых исследуются 3 категории установок пациента:

- самообвинение;
- восприятие боли как необъяснимой;
- стабильность (т.е. установки о стабильности, неизменности боли с течением времени).

Исследования показали, что данные шкалы хорошо обоснованы и валидны. Установка на то, что боль является постоянной и не уйдет в результате лечения, коррелировала с действительно худшим ответом на консервативное лечение. Вера пациента в то, что его боль не имеет физиологической причины, была ассоциирована с более редким развитием психологической дезадаптации и соматизации после лечения. Наконец, вера в стабильность и необъяснимость природы боли была связана с негативным отношением к себе и меньшим контролем над болью. Исследование, проведенное Williams и Keefe (1991), подтвердило объективность и пригодность РВАPI [21]. Данный опросник получил признание и обнаруживает тенденцию к широкому распространению для клинического применения не только в англоязычных, но и в других странах.

**Опросник «Профиль когнитивного риска»** (the Cognitive Risk Profile, CRP, DeGood, 1996). Данный инструмент, предложенный DeGood и сотрудниками, позволяет более широко изучить БУ пациента. Последняя версия опросника содержит 68 пунктов, каждый из которых оценивается по 6-балльной шкале. Пациенту предлагается указать степень своего согласия с различными утверждениями, касающимися его боли. Каждое такое утверждение считается адаптивным или дезадаптивным и тем самым потенциально связано с ответом на лечение [13]. Оценка в опроснике проводится по 9 категориям:

- философские установки;
- влияние настроения на интенсивность боли;
- влияние боли на настроение;
- восприятие вины;
- недостаточность социальной поддержки;
- вид расстройства;
- вера в успех медицинской помощи;
- скептицизм по поводу эффективности многокомпонентного лечения;
- убежденность в безнадежности.

Была отмечена умеренная корреляция результатов данного опросника с результатами клинической беседы и уровнем депрессии/активности [9]. В небольшом исследовании на 45 пациентах выявлена ценность данного опросника для определения прогноза [13]. Тем не менее, между результатами разных категорий отмечается корреляция. Это означает, что изучаемые факторы риска частично взаимосвязаны.

**Опросник «Стадии изменения боли»** (The Pain Stages of Change Questionnaire, PSOCQ). В данном опроснике реализован принципиально иной подход к оценке БУ. Исследуется готовность пациента к изменениям, его способность принимать активное участие в лечении хронической боли, в том числе психологическими методами. Опросник основан на модели, изучающей стадии психологических изменений при хронической боли. Основываясь на этой модели, удалось успешно предсказать ответ на лечение, оценивая роль многих поведенческих факторов риска.

Опросник включает 30 пунктов и оценивает установки пациента, касающиеся 4 категорий:

- ожидание;
- намерение;
- действие;
- поддержание результата.

Надежность опросника подтверждается целым рядом работ. В процессе исследований был обнаружен интересный факт: пациенты, которые бросили лечение, обычно имели высокие баллы по показателю «Ожидание» и низкие баллы по показателю «Намерение». Изменение результатов опросника у одного и того же пациента до и после лечения обычно коррелировало с хорошим исходом.

Данный опросник удобен в применении и достаточно надежен. Плюсом является также то, что он позволяет определять прогноз лечения. Тем не менее, на данный момент работ, посвященных его использованию, немного, и требуются дополнительные исследования, которые позволят определить предсказательную ценность опросника при различных болевых синдромах.

### Заключение

Многочисленные исследования указывают на важную роль психологических и социокультурных факторов, определяющих эффективность лечения и исход терапии у пациентов с хронической болью. Одним из важных факторов риска плохого ответа на проводимую терапию являются дезадаптивные БУ. Получены доказательства того, что своевременное выявление дезадаптивных установок и их успешная коррекция позволяют добиваться лучших результатов при лечении.

В связи с этим необходимость выявления дезадаптивных установок для клинициста становится очевидной. Нередко установки пациента прослеживаются уже в личной беседе с лечащим доктором, без использования специальных методов. Однако применение стандартизированных методик позволяет более полно и объективно оценить психологические установки, определить их характер и устойчивость, обосновать оптимальную терапевтическую тактику. Не менее важно теоретическое изучение БУ, что открывает перспективы более успешного психотерапевтического контроля над ними и оптимизации лечения пациентов с хронической болью.

*Список литературы находится в редакции.  
Статья впервые была опубликована в РМЖ, т. 18, 2010.*

О.И. Костюкевич,  
Городская клиническая больница №4, г. Москва, РФ

# Терапия артериальной гипертензии: трудности, с которыми сталкивается практикующий врач, и пути их преодоления

**П**роблема артериальной гипертензии (АГ), так остро обозначившаяся в XX веке, перешла в век XXI. Несмотря на существенные достижения фармакологии, открытие новых лекарственных средств и новых классов препаратов, разработку национальных и международных рекомендаций и стандартов, число пациентов, страдающих от АГ и погибающих от ее осложнений, продолжает расти. Широкая распространенность — до 40% всей популяции (а среди пожилых пациентов — более 50%) — делают АГ одной из самых важных проблем современной медицины. В докладе Всемирной организации здравоохранения АГ названа первой причиной смертности во всем мире [1].

В чем же причина неэффективности борьбы современной медицины с эпидемией АГ?

В данной статье мы постараемся обозначить те проблемы, с которыми сталкивается практикующий врач при лечении АГ, и наметить пути их решения.

## Проблема 1. Низкая выявляемость артериальной гипертензии

С момента изобретения Н.С. Коротковым метода бескровного измерения артериального давления (АД) прошло уже более 100 лет. Современные тонометры достигли совершенства в своей простоте и удобстве применения. Каждый желающий сегодня может без труда измерять АД в домашних условиях, ну а наличие данного прибора у врача уже давно не обсуждается. Парадокс заключается в том, что при очевидной простоте диагностики и по сей день всего лишь около 30% пациентов с АГ осведомлены о своей болезни!

Многие пациенты, измеряющие АД, имеют ошибочные представления о его оптимальных значениях. Очень важно разъяснить, что нужно считать артериальной гипертензией и к какому АД надо стремиться. Известно, что диагноз АГ имеет право на существование при повышении АД до 140/90 мм рт.ст. и более. Тем не менее, было показано, что возможность развития АГ выше у пациентов, у которых АД >120/80 мм рт.ст. по сравнению с АД <120/80 мм рт.ст. (нормальное артериальное давление) [2]. Таким образом, стремиться надо к оптимальному показателю АД <120/80 мм рт.ст., хотя мы знаем, что

на практике у большинства пациентов с АГ такие цифры редко достижимы.

Путь решения данной проблемы следующий: необходимо донести до сознания пациентов (и некоторых врачей!) необходимость контроля АД у всех без исключения больных, в особенности у пациентов групп риска. Если учесть чрезвычайно высокую распространенность таких факторов риска, как курение (в России курит до 65% мужчин), избыточная масса тела (30–40% населения), неблагоприятная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям — ССЗ (до 40% населения), гиподинамия (почти у всех) и т.д., очевидно, что к группам риска можно причислить практически каждого. А в возрасте старше 55 лет риск развития АГ даже у человека с нормальным АД составляет 90%!

Таким образом, необходимо проводить измерения АД при любой возможности, ведь 2 минуты затраченного времени могут сэкономить годы лечения: «пожар легче предотвратить, чем потушить».

## Проблема 2. Низкая приверженность пациентов к лечению

Многочисленные исследования показали, что значительное число пациентов, знающих о своей АГ, не лечатся, а если и лечатся — то неадекватно, так и не достигая целевого уровня АД [3, 4]. Известно «правило третей»:

- 1/3 пациентов знают о своей АГ;
- 1/3 из тех, кто знает, лечится;
- 1/3 из тех, кто лечится, лечится адекватно.

Таким образом, желаемого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) достигает ничтожно малое число пациентов, а более низкие значения уровня (<130 мм рт.ст.), рекомендованные при сахарном диабете и пациентам с очень высоким риском, достигаются вообще в исключительных случаях [5]. По данным ГНИЦ профилактической медицины в России эффективно лечатся не более 18% женщин и 6% мужчин с АГ. Ниже представлены **причины низкой эффективности лечения АГ**.

1. Низкая приверженность пациентов к терапии.
2. Несоблюдение рекомендаций по изменению образа жизни:

- увеличение массы тела;
  - злоупотребление алкоголем;
  - курение;
  - избыточное употребление соли;
  - отсутствие адекватных физических нагрузок.
3. Употребление лекарств, повышающих АД (глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты и т.д.).
  4. Синдром ночного апноэ.
  5. Чрезмерное употребление жидкости (перегрузка объемом).
  6. Невыявленная вторичная АГ.
  7. Необратимые повреждения органов-мишеней.
  8. Неадекватная медикаментозная терапия:
    - нерациональная комбинация гипотензивных препаратов;
    - монотерапия при высокой степени АГ;
    - неоправданно низкие дозы препаратов;
    - развитие побочных эффектов без адекватной коррекции лечения.
  9. Ложная АГ.

Как видим, большая часть причин недостаточного контроля АГ потенциально устранима, очень многое в этой ситуации зависит от врача и доверия к нему.

Одной из главных причин неадекватного лечения АГ является низкая приверженность к терапии (комплаентность). Пациенты не выполняют предписанные рекомендации по изменению образа жизни, нерегулярно принимают назначенные препараты или вообще самостоятельно прекращают лечение после стабилизации АД. В таких условиях даже идеально подобранная врачом терапия не обеспечит желаемого эффекта. Поэтому одно из важнейших направлений в лечении АГ — это повышение приверженности пациентов к лечению. И здесь очень важно найти время и моральные силы донести до пациентов всю необходимую информацию об АГ. В рекомендациях ESH/ESC по диагностике и лечению АГ 2007 г. есть целая глава, посвященная этой проблеме [6]. Ниже представлены **основные рекомендации по повышению приверженности пациентов к лечению**.

1. Информировать пациента о риске АГ и о пользе эффективного лечения.
2. Обеспечьте пациента понятными письменными и устными инструкциями о процессе лечения.

3. Адаптируйте режим лечения к образу жизни пациента и его потребностям.

4. По возможности упростите схему лечения пациента, уменьшив количество ежедневно принимаемых препаратов.

5. Ознакомьте семью пациента с информацией относительно заболевания и планов дальнейшего лечения.

6. Научите пациента самостоятельно измерять АД в домашних условиях.

7. Обратите внимание на побочные эффекты и будьте готовы своевременно корректировать дозы или даже заменять препараты при необходимости.

8. Обсуждайте с пациентом важность соблюдения им указаний и будьте в курсе всех его проблем.

9. Обеспечьте надежную систему поддержки и выбор лекарств, доступных по цене для данного пациента.

Известно, что комплаенс резко снижается при увеличении кратности приема препарата, а также при приеме нескольких разных препаратов. Чем большее количество таблеток должен выпить в сутки пациент — тем ниже будет комплаенс, а следовательно — и эффективность лечения.

Оптимальным решением является подбор при возможности такой терапии, когда пациент принимает 1 таблетку 1 раз в сутки. Упрощение лечения улучшает приверженность к терапии, а эффективный 24-часовой контроль уменьшает возможность колебаний АД [7].

### Проблема 3. Трудности изменения образа жизни

Изменение образа жизни необходимо рекомендовать абсолютно всем пациентам, в том числе тем, кто имеет высокое нормальное АД. Согласно рекомендациям ESH/ESC и ВНОК всем пациентам следует [6, 8]:

- прекратить курить;
- снизить массу тела до нормального уровня;
- ограничить употребление спиртных напитков;
- усилить физическую активность;
- сократить потребление соли;
- увеличить потребление фруктов и овощей, снизить потребление насыщенных жиров и жира вообще [9].

Соблюдение вышеуказанных рекомендаций может привести к существенному снижению АД — до 20–30 мм рт.ст. (табл. 1).

Таблица 1. Немедикаментозное лечение артериальной гипертензии

Изменение	Рекомендации	Примерное снижение систолического артериального давления
Снижение массы тела	Поддерживать нормальную массу тела (индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> )	5–20 мм рт.ст. на 10 кг
Питание в соответствии со схемой DASH	Питание должно быть богатым фруктами, овощами и маложирными молочными продуктами с уменьшенным содержанием как насыщенного, так и общего жира	8–14 мм рт.ст.
Уменьшение потребления натрия с пищей	Потреблять не более 100 ммоль натрия (2–4 г натрия или 6 г хлорида натрия)	2–8 мм рт.ст.
Расширение физической активности	Регулярная аэробная физическая активность (например, быстрая ходьба, по крайней мере, 30 минут в день большую часть недели)	4–9 мм рт.ст.
Ограничение потребления алкоголя	Ограничить потребление алкоголя. Для большинства мужчин — 30 мл этанола в сутки (т.е. около 700 мл пива, 300 мл сухого вина, 90 мл виски или водки), для женщин и мужчин с небольшой массой тела — максимум 15 мл этанола в сутки	2–4 мм рт.ст.
Прекращение курения	Необходимо для уменьшения общего сердечно-сосудистого риска	

Примечание: DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) — «Диетические подходы к устранению гипертензии», система питания, способствующая снижению АД [10].

Алкоголь снижает эффективность гипотензивной медикаментозной терапии, но эта эффективность частично восстанавливается при ограничении употребления алкоголя [11].

Умеренная потеря массы тела может предотвратить АГ у пациентов с высоким нормальным АД, масса тела которых превышает норму [12], и может привести к уменьшению интенсивности лечения и даже прекращению приема медикаментов [13].

Из физических упражнений следует рекомендовать аэробные нагрузки на выносливость (ходьба, бег трусцой, плавание) [14].

Столь выраженный эффект от модификации образа жизни обязывает практикующих врачей (при всей «нехватке» времени) уделять максимум внимания разъяснению сути вышеуказанных рекомендаций и контролю их выполнения. Важно не ограничиваться общими словами, а дать конкретные, выполнимые советы по модификации образа жизни и оказать всяческую поддержку в их выполнении.

#### Проблема 4. Трудность подбора медикаментозной терапии

Современный арсенал лекарственных средств дает много возможностей как для монотерапии, так и для комбинированного гипотензивного лечения.

В настоящее время существует 8 групп препаратов, рекомендованных для лечения АГ.

1. Диуретики:
  - тиазидные и тиазидоподобные (ТД);
  - антагонисты альдостерона;
  - петлевые.
2. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов (ББА,  $\beta$ -адреноблокатор).
3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).
4. Антагонисты  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов (АРА).
5. Антагонисты кальция (АК).
6. Блокаторы  $\alpha_1$ -адренорецепторов.
7. Агонисты центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов.
8. Агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов.

Каждая группа включает множество препаратов, различных по биодоступности, эффективности,

длительности действия и др. Кроме того, важно помнить, что лекарства-генерики не всегда соответствуют по эффективности оригинальным формулам, т.е. необходимо учитывать производителя. Таким образом, в каждом конкретном случае практикующий врач оказывается перед непростым выбором. Важно, чтобы этот выбор был осознанным, а не стереотипным.

При *выборе определенного препарата* необходимо учитывать:

- влияние на имеющиеся факторы риска, органы-мишени и ССЗ у конкретного пациента;
- наличие сопутствующей патологии;
- возможные взаимодействия с другими препаратами;
- побочные эффекты;
- длительность действия и эффективность контроля АД (предпочтение отдавать препаратам 24-часового действия);
- стоимость лечения или возможность получения льготного рецепта.

Состояния, при которых следует предпочитать одни препараты другим, обобщены в таблице 2.

**Монотерапия** эффективна лишь у небольшого числа пациентов, преимущественно с АГ 1-й степени. Примерно в 70–80% случаев требуется назначение двух и более препаратов [15], а при АГ с высоким сердечно-сосудистым риском число пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии, превышает 90% [16].

**Комбинированная гипотензивная терапия** обладает рядом неоспоримых преимуществ, которые необходимо учитывать при назначении лечения конкретному пациенту. При этом необходимо осознанно подходить к выбору препаратов, выбирая рациональные комбинации. Рациональной комбинация признается, если препараты дополняют гипотензивный эффект друг друга и взаимно нивелируют некоторые побочные эффекты.

#### Преимущества рациональной комбинированной терапии

1. При комбинации препаратов различного механизма действия происходит потенцирование их гипотензивного эффекта за счет нивелирования компенсаторных

Таблица 2. Выбор гипотензивного препарата

Группа	Предпочтение	Противопоказания
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	ИСАГ (у пожилых), хроническая сердечная недостаточность	Подагра
Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов	Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда), тахикардия, тахиаритмии, глаукома	Антриовентрикулярная блокада 2-3, бронхиальная астма
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда, нефропатия, сахарный диабет, метаболический синдром	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий
Антагонисты $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов	То же, что и ИАПФ + кашель как реакция на ИАПФ	То же, что и для ИАПФ
Антагонисты кальция — дигидропиридины	ИСАГ (у пожилых), хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, атеросклероз	Тахиаритмии, хроническая сердечная недостаточность (относительные)
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия, каротидный атеросклероз, тахикардия	Антриовентрикулярная блокада 2-3, хроническая сердечная недостаточность
Блокаторы $\alpha_1$ -адренорецепторов	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	—
Антагонисты альдостерона	Перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность	Хроническая почечная недостаточность, гиперкалиемия
Петлевые диуретики	Терминальная хроническая почечная недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности	—

Примечания: ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

механизмов, что приводит к быстрому и стойкому достижению целевого АД.

2. За счет более выраженного гипотензивного действия как первый, так и второй препарат могут приниматься в низких дозах, такой подход с большей вероятностью позволит избежать побочных эффектов в сравнении с полной дозой при монотерапии.

3. Стартовое назначение комбинации из двух препаратов позволяет достичь целевого АД раньше, чем при монотерапии. Такой результат может иметь решающее значение, особенно для пациентов с высоким риском.

4. Хорошая переносимость и быстрый эффект позволяют значительно увеличить приверженность пациентов к терапии, что, несомненно, важно для успешного лечения. Еще большего комплаенса позволяет достичь использование низкодозовых фиксированных комбинаций, которые стали доступны в настоящее время.

Следовательно, комбинированное лечение нужно рассматривать и как терапию первого выбора, особенно при наличии высокого сердечно-сосудистого риска.

#### Требования к комбинированной терапии

Гипотензивные препараты различных классов могут комбинироваться при условии:

- они имеют различные и дополняющие друг друга механизмы действия;
- суммарный гипотензивный эффект комбинации больше, чем каждого отдельно взятого компонента;
- комбинация имеет хорошую переносимость, побочные эффекты минимизируются.

Рациональными считаются следующие комбинации:

1. ТД + ББА.
2. ТД + ИАПФ.
3. ТД + АРА.
4. ТД + АК.
5. АК + ИАПФ.
6. АК + АРА.
7. АК (дигидропиридиновый) + ББА.

#### Комбинация ТД и $\beta$ -адреноблокатора

Эта комбинация отвечает всем требованиям рациональной комбинированной терапии. ББА и ТД усиливают гипотензивный эффект и нивелируют побочные эффекты друг друга. Так,  $\beta$ -адреноблокаторы действуют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), которая компенсаторно активизируется в ответ на применение ТД. Диуретики, в свою очередь, предупреждают развитие нежелательных эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов за счет вазодилатирующего и натрийуретического эффектов.

Единственным минусом данной комбинации является неблагоприятное влияние на липидный и углеводный спектры. Однако показано, что не все  $\beta$ -адреноблокаторы обладают отрицательным действием на метаболизм. Современные  $\beta_1$ -селективные препараты (бисопролол) не оказывают какого-либо значимого метаболического эффекта. То же самое касается низких доз ТД. Показано, что в дозах до 12,5 мг гидрохлортиазид не изменяет липидный и углеводный профиль крови.

В настоящее время единственной фиксированной низкодозовой комбинацией  $\beta$ -адреноблокатора и ТД, отвечающей всем современным требованиям, является лодоз. В его состав входит высокоселективный

$\beta_1$ -адреноблокатор бисопролол (2,5/5/10 мг) и ТД гидрохлортиазид (6,5 мг).

Среди всех известных  $\beta$ -адреноблокаторов бисопролол отличается максимальной селективностью и силой действия, а потому в достаточно широком диапазоне доз (2,5–10 мг) не влияет на бронхиальную проходимость, углеводный обмен и липидный спектр крови.

Гидрохлортиазид остается одним из наиболее часто назначаемых препаратов при лечении АГ. Эффективность и безопасность его как при раздельном применении, так и в различных комбинациях доказана и не подлежит сомнению. Многие работы показали, что неблагоприятного влияния на углеводный и липидный спектр можно избежать, если применять препарат в дозах 6,5–12,5 мг в сутки. Клиническая эффективность лодоза подтверждена во многих клинических исследованиях. В ряде исследований была доказана высокая антигипертензивная эффективность и безопасность этой низкодозовой комбинации [17, 18]. Лодоз обеспечивает достижение целевого АД у большинства больных независимо от их возраста и пола. Данная терапия хорошо переносится пациентами, частота побочных эффектов сопоставима с плацебо [19].

Низкодозовая комбинация бисопролола и гидрохлортиазида имеет ряд важных преимуществ.

1. Простота и удобство применения. Прием препарата 1 раз в сутки значительно увеличивает приверженность пациентов к терапии.

2. За счет 24-часового пролонгированного действия эффективно снижается и дневное, и ночное АД, сохраняется суточный ритм АД. Особенно важно снижение АД в ранние утренние часы, что актуально для предотвращения серьезных осложнений АГ.

3. Выраженный гипотензивный эффект лодоза приводит к увеличению числа пациентов с достигнутым целевым АД.

4. Уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов как за счет снижения дозы препаратов, так и за счет компенсирования нежелательного действия одного препарата на другой.

5. Возможность индивидуального подбора дозы за счет различных вариантов дозирования (2,5/5/10 мг бисопролола), возможность постепенного наращивания дозы, что особенно важно для пожилых пациентов.

6. Снижение стоимости лечения.

Лодоз может назначаться в качестве стартовой терапии и являться альтернативой монотерапии. Его применение возможно у всех пациентов с АГ, у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом лодоз должен комбинироваться с ИАПФ, или АРА, или АК. Особенно показан данный препарат для следующих групп пациентов:

- пожилые пациенты;
- изолированная систолическая АГ (отдельно или в сочетании с АК);
- сочетания АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

#### Комбинация ТД + ИАПФ

Эта комбинация является наиболее часто назначаемой из всех комбинаций лекарственных препаратов. Отмечена хорошая эффективность и безопасность данной комбинации при лечении АГ. Эффективность ТД во многом лимитирована реактивной гиперренинемией, связанной



с активацией РААС, активность которой подавляется ИАПФ. Они, в свою очередь, предотвращают развитие гиперкалиемии при применении ТД за счет активации обратного всасывания калия. Кроме того, эта комбинация способствует усиленному выведению натрия, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Важным моментом является ослабление негативного влияния ТД на углеводный и липидный спектр при совместном применении с ИАПФ. Данная комбинация показана пациентам с сахарным диабетом, гипертрофией левого желудочка, нефропатией различного генеза, ХСН.

Некоторые фиксированные комбинации ТД и ИАПФ:

- эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг;
- эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 25/12,5 мг;
- периндоприл 2/4 мг + индапамид 0,625/1,25 мг (низкодозовая комбинация).

#### Комбинация ТД и АРА

По механизму действия АРА близки к ИАПФ. Поэтому их комбинация с мочегонными средствами обладает практически теми же преимуществами, что и комбинация ТД и ИАПФ. Особенно показана она пациентам с плохой переносимостью последних (кашель).

Фиксированные комбинированные лекарственные формы, содержащие АРА и диуретик:

- лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг;
- валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг;
- телмисартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг.

#### Комбинация АК и ИАПФ

Ингибиторы АПФ подавляют активность РААС и симпатно-адреналовой системы, активация которых снижает эффективность АК. В свою очередь, АК вызывают отрицательный баланс натрия, что усиливает действие ИАПФ. Такие частые побочные эффекты дигидропиридиновых АК, как тахикардия и периферические отеки, при присоединении к лечению ИАПФ не возникают или выраженность их значительно уменьшается. Помимо высокой эффективности и отличной переносимости совместное применение ИАПФ и АК имеет выраженное органопротективное действие. Совместное применение препаратов этих двух классов приводит к уменьшению внутриклубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть рекомендована пациентам с диабетической нефропатией. Также она используется у пациентов с метаболическим синдромом и изолированной систолической артериальной гипертензией.

К фиксированным комбинациям относятся:

- трандолаприл 1/2/4 мг + верапамил SR 180/240 мг;
- эналаприл 5 мг + фелодипин 5 мг.

#### Стартовая терапия: комбинированная или монотерапия?

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2007 г. и ВНОК 2008 г. в качестве стартовой терапии можно выбрать монотерапию или низкодозовую комбинацию препаратов [6, 8].

Однако монотерапия на начальном этапе лечения показана только при высоком нормальном АД и АГ I степени у пациентов с низким или средним сердечно-сосудистым риском, а комбинация из двух препаратов в низких дозах предпочтительна в качестве первого выбора при АГ II и III степени у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Учитывая то, что при монотерапии достижение целевого АД возможно у 50% больных АГ I степени, назначение стартовой низкодозовой комбинации оправдано также при АГ I степени.

#### Проблема 5. Поддержание длительного гипотензивного эффекта

В лечении АГ важно не только достичь целевого АД, но и поддерживать его на протяжении всей жизни. Порой вторая задача является более сложной, чем первая. Многие пациенты со временем самостоятельно отменяют лечение, у кого-то развивается резистентность к терапии за счет включения контррегуляторных механизмов. Поэтому крайне важным является регулярный контроль со стороны врача — как на этапе подбора терапии, так и в течение дальнейшего периода.

На этапе титрации дозы пациенты должны наблюдаться каждые 2–4 недели, для того чтобы регулировать режим терапии в соответствии с цифрами АД и переносимостью лечения. У пожилых пациентов скорость наращивания дозы обычно ниже, чем у молодых.

Согласно Европейским рекомендациям ESH/ESC пациенты с низким риском и АГ I степени должны наблюдаться каждые 6 месяцев, при высоком и очень высоком риске частота визитов должна быть увеличена и подбираться индивидуально. Всем пациентам рекомендуется ежедневно контролировать АД дома.

Важно разъяснить пациентам, что лечение АГ должно осуществляться на протяжении всей жизни, ни в коем случае нельзя самостоятельно прерывать терапию. Пациенты, находящиеся на немедикаментозном лечении АГ, должны наблюдаться чаще, так как приверженность к здоровому образу жизни еще ниже, чем к медикаментозной терапии, да и реакция АД на такое лечение может со временем измениться [20, 21].

#### Заключение

Итак, практикующий врач при лечении пациентов с АГ сталкивается с широким спектром проблем. Однако большинство из них преодолимы. При этом от врача требуется не стереотипный подход, а внимательный, осознанный подбор терапии для каждого конкретного пациента, внимательное и терпеливое отношение к больному, а от пациента, в свою очередь, — доверие к специалисту. На помощь современному врачу приходят достижения фармакологической промышленности. Сегодня гипотензивная терапия достигла больших успехов: современные препараты отличаются хорошей переносимостью, высокой эффективностью, простотой и удобством применения. Одно из самых перспективных направлений в лечении АГ — комбинированная низкодозовая терапия (особенно фиксированные комбинации), которая обеспечивает высокую приверженность к терапии и хороший контроль АД. Назначаемая на старте лечения, данная терапия может стать гарантом эффективного контроля АД на протяжении всей жизни.

*Список литературы находится в редакции.*

*Статья впервые была опубликована в журнале РМЖ, т. 18, №9, 2010.*



О.Г. Гапонова, ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой  
НАМН Украины», г. Харьков

## Карциноидный синдром в гастроэнтерологии

**Д**иарея — один из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике гастроэнтеролога. Причины развития диареи многообразны и не обязательно связаны с патологией пищеварительной системы. Незнание возможных причин и механизмов развития диареи нередко приводит к диагностическим ошибкам и, соответственно, к тяжелым осложнениям своевременно не установленного заболевания. Так, к секреторной диарее могут приводить не только кишечные инфекции, но и нейроэндокринные опухоли (НЭО).

По своей сути НЭО — это гетерогенная группа эпителиальных опухолей с эндокринно-клеточной дифференцировкой и наличием ряда антигенов нервной ткани. НЭО пищевого канала можно представить в виде двух больших групп: 1 — карциноиды; 2 — опухоли поджелудочной железы, к которым относятся гастринома, соматостатинома, глюкагонома, випома, инсулинома [1, 2].

Среди собирательного понятия «нейроэндокринные опухоли» карциноиды следует рассматривать отдельно. Они составляют около 55% всех НЭО [3].

Эта нозология также объединяет достаточно разнообразные опухоли, что определяет необходимость применения различных вариантов лечения. Обычно морфологи описывают либо типичный карциноид — высокодифференцированную нейроэндокринную опухоль, либо атипичный, или анапластический карциноид, являющийся по своей сути нейроэндокринным раком, для которого характерна более выраженная клеточная атипия с высокой митотической активностью и наличием очагов некроза. Уже исходя из этого видно, что до сих пор не определена грань между карциноидом и НЭО (раком), что зачастую является причиной проведения неадекватного лечения.

Для характеристики многочисленных клинических проявлений карциноида используется термин «карциноидная болезнь». Описаны различные варианты клиники карциноидной болезни. Эти синдромы можно считать эпонимическими: карциноидный синдром, карциноидный спектр, энтеродерматокардиопатия, милиарный ангиоматоз, синдромы Кессиди—Шольте,

Штейнера—Фернера, Хедингера, Бьйорк—Торсона, Жюля Верна, барона Мюнхгаузена [4].

Карциноидные опухоли, развивающиеся из энтерохромаффинных клеток, в 80–90% случаев являются доброкачественными, поскольку в основе их лежит трансформация специализированных зрелых клеток [1].

Карциноидные опухоли встречаются с частотой 1,09–5,25 на 100 тысяч человек. Карциноиды чаще встречаются у лиц в возрасте 50–60 лет и почти одинаково часто — среди мужчин и женщин [4, 5].

Первичная опухоль в 74% случаев выявляется в пищевом канале; чаще всего в тонкой (42%) и прямой кишках (27%), желудке (9%) [2].

Самая частая локализация карциноидных опухолей — червеобразный отросток и тонкая кишка (чаще всего подвздошная, очень редко — тощая). По частоте локализации карциноиды можно расположить следующим образом: тонкая кишка — 39%, аппендикс — 26%, прямая кишка — 15%, толстая кишка — 5–1%, желудок — 2–4%, поджелудочная железа — 2–3%, печень — менее 1%, бронхи — 10%. В 20% случаев карциноиды пищевого канала сопровождаются другими опухолями толстой кишки.

Карциноиды толстой и прямой кишок редко сопровождаются карциноидным синдромом, на их долю приходится 1–2% всех раков этой локализации.

В желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) карциноид диагностируется лишь в 3–6% случаев, поэтому среди НЭО билиопанкреатодуоденальной области встречается всего в 3–4% случаев [1, 4].

Карциноиды классифицируют по эмбриогенезу относительно отделов эмбриональной кишечной трубки: из передней (foregut), средней (midgut) и задней (hindgut) кишки.

К НЭО передней кишки относят опухоли легких, тимуса, желудка, ДПК и поджелудочной железы; к НЭО средней кишки — опухоли тонкой кишки, аппендикса, правых отделов толстой кишки; к НЭО задней кишки — опухоли левой половины ободочной и прямой кишки. В этих подгруппах для опухолей характерны определенные общие биологические и клинические характеристики.

Так, НЭО передней кишки отличает низкое содержание серотонина, частая секреция гистамина и различных гормонов, определяющих клинику и онтогенез опухоли. Эта группа опухолей характеризуется высоким потенциалом метастазирования в кости и атипичным течением карциноидного синдрома.

НЭО средней кишки редко секретируют гормоны, но секреция серотонина и других вазоактивных субстанций (кинины, простагландины, субстанция Р) обуславливает высокую частоту карциноидного синдрома.

В то же время, при локализации НЭО в дистальных отделах толстой кишки карциноидный синдром практически не встречается, поскольку они редко содержат серотонин и адренкортикотропный гормон (АКТГ). При этом отмечается высокая частота метастазирования в печень и очень редкое поражение костей [1, 2, 4].

С учетом клинических проявлений, особенностей течения и осложнений болезни, строения опухоли различают функционирующий и нефункционирующий карциноид. Для нефункционирующего карциноида в большинстве случаев характерен медленный, малосимптомный рост и манифестация болезни опухолевой массой. В зависимости от локализации, последняя определяет и первые клинические проявления (обструкцию или перфорацию полого органа, сдавление подлежащих структур, кровотечение). Как правило, диагноз устанавливают после морфологического исследования [1, 2].

При функционирующем карциноиде продуцируется ряд биологически активных субстанций, включая серотонин, гистамин, простагландины, АКТГ, гастрин, кальцитонин, гормоны роста, нейронспецифическую энолазу, 5 гидрокситриптофан, синаптофизин, хромогранины А и С, инсулин, панкреатический полипептид, нейротензин, меланоцитстимулирующий гормон, различные тахикинины, рилизинг гормон, фактор роста тромбоцитарного происхождения, бомбезин, трансформирующий фактор роста Р и другие биоактивные пептиды. Присутствие в крови той или иной комбинации нейропептидов и определяет клинику карциноидного синдрома [1, 2, 6].

Принято считать, что ключевую роль в клинике и патогенезе карциноидного синдрома играет серотонин — продукт превращения аминокислоты триптофана. Серотонин был выделен в чистом виде из энтерохромаффинных клеток пищевого канала. Большая часть вещества связывается тромбоцитами и разносится по органам и тканям. Другая часть действует паракринно в виде местного гормона, модулируя эпителиальную секрецию и всасывание в кишечнике. Кроме того, серотонин является активным нейромедиатором.

Другой моноамин — нейромедиатор дофамин, продуцируемый карциноидом, играет не меньшую роль в патофизиологии заболевания. Дофамин образуется в результате последовательных биохимических превращений аминокислоты фенилаланина и является предшественником норадреналина и адреналина. В центральной нервной системе (ЦНС) выполняет самостоятельную и очень важную медиаторную функцию. Приведенные структурно-функциональные соотношения в некоторой степени объясняют выраженную вегетативную дисфункцию, характерную для больных с гормонально-активными опухолями. Дофаминергические системы

обеспечивают также реализацию моторной функции. Известна тесная связь дофаминергических нейронов и эндокринной системы: она объединяет тело нейрона в гипоталамусе с гипофизом, составляя функциональную основу гипоталамо-гипофизарной системы [1, 2, 4].

Карциноидный синдром является специфическим клиническим проявлением заболевания. Типичная форма синдрома отмечается в 95% случаев и чаще всего манифестирует при метастазах в печень. Для него характерны следующие симптомы: приливы (90%), понос (70%), боль в животе (40%), поражение клапанов сердца (45%), телеангиэктазии (25%), диспноэ (15%), пеллагра (5%).

Приливы крови в сочетании с цианозом, неприятными кожными ощущениями в зоне покраснения, внезапным сердцебиением обычно проявляются на коже лица и груди, однако могут возникать на коже спины, живота, рук. Этот процесс объясняется перераспределением крови в коже и нарушением ее оксигенации. Часто возникновение приливов провоцируется эмоциями, приемом горячей еды, жидкости, алкоголя.

Появление приступов диареи и схваткообразной боли в животе, в тяжелых случаях — несколько раз в день, вызывая дегидратацию и деминерализацию, может приводить к аритмиям и сердечной недостаточности. Абдоминальный синдром обусловлен влиянием серотонина на моторику и секрецию в пищевом канале. Чаще это схваткообразная боль в животе, имитирующая приступ холецистита, аппендицита, прободную язву желудка и другие проявления острого живота. Как правило, боль сопровождается теми или иными диспептическими и функциональными нарушениями (тошнота, рвота, понос). Диарею при карциноидной опухоли едва ли можно отличить от подобного нарушения другого происхождения. В тяжелых случаях диарея сопровождается стеатореей [4, 7].

Типичный синдром обусловлен, в первую очередь, выработкой серотонина, тахикининов, калликрейна, простагландинов.

Атипичный синдром регистрируется в 5% случаев, характеризуется приливами, головной болью, слезотечением, бронхоспазмами. Атипичный синдром является следствием опухолевой секреции 5 гидрокситриптофана, гистамина и других пептидов и гормонов. Характерен для карциноидов желудка и ДПК. Приливы при атипичном синдроме проявляются кратковременным покраснением лица, шеи, туловища по сосковым линиям. Основными жалобами являются ощущение жара, слезотечение, потливость, зуд. Кожа при атипичном синдроме приобретает пурпурно-фиолетовый цвет, на месте эритемы возникают множественные телеангиэктазии. Эти изменения более длительные, чем при типичном синдроме. Больные с карциноидным синдромом страдают от белковой недостаточности, поскольку 50% пищевого триптофана расходуется на синтез серотонина [1, 2, 6].

Примерно у половины больных карциноидом, особенно при наличии синдрома, наблюдается избыточное образование фиброзной ткани с развитием интраабдоминального и ретроперитонеального фиброза, болезни Пейрони, артропатий и тромбоза мезентериальных сосудов. Интраабдоминальный фиброз может вести к внутрибрюшным спайкам и кишечной непроходимости; является причиной кишечной непроходимости чаще, чем

сама карциноидная опухоль. В некоторых случаях интраабдоминальный фиброз вызывает так называемую фарфоризацию брюшной полости, что ограничивает возможность хирургического лечения кишечной непроходимости. Ретроперитонеальный фиброз в некоторых случаях может вызвать задержку мочи с азотемией. Нередко наблюдается мезентериальная сосудистая ишемия, вызванная интенсивным местным фиброзом [2, 4].

Одним из осложнений функционирующего карциноида, угрожающим жизни больного, является карциноидный криз. Клиническая картина такого криза включает резкие изменения артериального давления, стридорозное дыхание, приливы, спутанность сознания вплоть до развития комы. Криз может возникнуть спонтанно, чаще — во время выполнения диагностической манипуляции, при оперативном вмешательстве и анестезии, а также в стрессовых ситуациях.

Все симптомы в этот период обостряются в связи с выбросом в кровь большого количества биологически активных веществ. Карциноидный криз является неотложным жизнеугрожающим состоянием [1, 2, 4, 8].

Выраженность проявлений синдрома прямо коррелирует с размером опухоли и наличием метастазов (особенно при их локализации в печени).

К моменту постановки первичного диагноза метастазы определяют у 13–45% больных. По частоте метастазирования первое место занимает поджелудочная железа — 76%, затем идет тонкая и толстая кишки — 71%. В целом у пациентов с карциноидными опухолями прогноз относительно хороший — 5-летняя выживаемость для всех стадий заболевания составляет 50–67%. Пятилетняя выживаемость после появления карциноидного синдрома составляет 30–47%, так как данный синдром является признаком поздних стадий заболевания.

Лучшая медиана выживаемости наблюдается при локализации опухоли в прямой кишке (88%), бронхах (74%), аппендиксе (71%). В ряде случаев наблюдается агрессивное течение процесса с первичной резистентностью к лечению. Возможно, эту ситуацию следует интерпретировать как нейроэндокринный рак, что должно определить дальнейшую тактику лечения [1, 2, 9].

Некоторые особенности клинических проявлений, течения заболевания и прогноз связаны с локализацией опухоли.

Карциноид пищевода (злокачественный) впервые был описан Мак-Клауном в 1952 году. В дальнейшем появлялись новые сообщения о карциноиде этой локализации. Среди всех опухолей пищевода низкодифференцированный карциноид встречается в 1,3–2,4% случаев. Различают фунгозную, папиллярную и изъязвленную формы поражения. При иммуногистохимическом исследовании в карциноидах пищевода обнаруживают АКТГ, кальцитонин, серотонин.

Карциноид желудка наблюдается редко — 0,3% всех опухолей желудка и от 2 до 5% карциноидов пищевого канала. Преимущественная локализация опухоли — малая кривизна, пилорический отдел или тело желудка. Часто сочетается с атрофическим гастритом. Патномоничные признаки отсутствуют, могут наблюдаться такие осложнения, как желудочное кровотечение, стеноз [4, 10].

Распространенность карциноидов ДПК невелика — от 1,3 до 5,2% всех карциноидов пищевого канала. Некоторые карциноидные опухоли ДПК продуцируют гастрин, вызывая развитие синдрома Золлингера–Эллисона. Описано сочетание карциноида с дуоденальной язвой. Как и другие поражения тонкой кишки, карциноид ДПК при жизни диагностируют с трудом, примерно в 10–15% случаев.

Карциноид тонкой кишки наблюдается в 30% случаев всех карциноидов пищевого канала, наиболее частая локализация — подвздошная кишка (от 1 до 8%). Эти карциноиды (солитарные или множественные) наиболее часто встречаются в среднем и старшем возрасте. Указывают, что в случаях, когда размер опухоли тонкой кишки не превышает 1 см, метастазирование не наблюдается, при размере 1–2 см метастазы отмечены у 29% пациентов, а в далеко зашедших случаях — у 88%. При прогрессирующем росте опухоли возможна кишечная непроходимость, кишечное кровотечение (распад опухоли); в редких случаях собственно симптомы опухоли как объемного образования выступают как наиболее ранние проявления заболевания. Вокруг опухоли можно наблюдать обширный спаечный процесс, фиброзные инфильтраты (склерогенное действие серотонина).

Карциноидные опухоли, происходящие из дивертикула Меккеля, не ведут себя агрессивно и обычно не обладают выраженной нейроэндокринной активностью, однако опухоли могут сопутствовать типичный карциноидный синдром.

Чаще всего карциноиды обнаруживаются в червеобразном отростке — 50–60% всех карциноидов пищевого канала. Клиническая картина соответствует картине остроуго или хронического аппендицита, а само поражение устанавливается лишь при гистологическом исследовании. Количество метастазирующих карциноидов этой локализации невелико (1–3,5%), а отдаленные метастазы наблюдаются крайне редко. Даже интраоперационная диагностика карциноида аппендикса затруднительна. Впрочем, по мнению некоторых авторов, булавоколбовидное утолщение в отростке является настораживающим симптомом.

Сравнительно редко карциноид локализован в толстой кишке — до 4% случаев. Эти опухоли наблюдают в основном в пожилом возрасте, чаще у женщин, преимущественно в области восходящей кишки. Клиника карциноидов толстой кишки весьма неспецифична. Карциноиды толстой кишки — самые злокачественные из карциноидов пищевого канала, дают метастазы в регионарные лимфатические узлы и отдаленные метастазы.

Карциноид прямой кишки — редкая локализация опухоли, примерно 0,03–0,04% случаев ректосигмоидоскопий. Специфическая клиническая картина отсутствует, признаки карциноида такие же, как и при других опухолевых поражениях прямой кишки (кровь в кале, нарушение стула и др.). Метастазы в печени находят в 12% случаев. Гормональная активность опухоли не выражена, карциноидный синдром обычно не наблюдается.

Карциноидные опухоли билиарного дерева и желчного пузыря относительно редки — описано 23 случая. У 17 больных опухоль исходила из желчного пузыря, у 6 — из внепеченочных желчных протоков.

Ни у одного больного не было гиперпродукции серотонина, карциноидный синдром не наблюдался. У 9 больных были обнаружены метастазы, у 7 из них — с вовлечением печени.

Больные с карциноидом фатерова сосочка обычно обрабатываются за помощью в связи с механической желтухой. После оперативного вмешательства опухоль исследуют гистологически и гистохимически. Некоторые холангиокарциномы, исходящие из печени, в действительности могут быть карциноидами, происходящими из клеток билиарного дерева. Иногда они напоминают гепатому. Сложность состоит в том, что некоторые карциноидные опухоли секретируют  $\alpha$ -фетопротеин — классический маркер гепатомы [4].

Диагноз функционирующего карциноида базируется на определении специфических биохимических маркеров, каковыми являются 5-гидроксииндолилуксусная кислота (5-ГИУК) и хромогранин А (ХГ-А).

По уровню 5-ГИУК в суточной моче можно судить об уровне циркулирующего в крови серотонина. Если содержание в моче 5-ГИУК  $>150$  мкмоль за 24 часа — это несомненное свидетельство карциноидного синдрома [1, 2].

В диагностике карциноида чувствительность метода составляет 73%, специфичность — 100%. Уровень 5-ГИУК прямо коррелирует с выраженностью симптомов карциноида и является маркером эффективности лечения. Выявление повышенного уровня 5 ГИУК у больных со скрытым карциноидным синдромом позволяет своевременно назначить лекарственное лечение и предотвратить или приостановить развитие фиброзных изменений.

Определение уровня 5-ГИУК у всех больных карциноидом считается обязательным. При стабильном течении болезни уровень 5-ГИУК определяется до начала лечения, каждые 3–4 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в течение второго года, при нестабильном — в зависимости от клинической ситуации. Если у больного выполнена радикальная операция, достаточным считается проведения исследования один раз в год.

ХГ-А при карциноиде повышен в 85–100% случаев и не зависит от функционального статуса опухоли. Его уровень, как правило, коррелирует с размером опухоли и не связан с выраженностью симптомов болезни. Чувствительность метода — 63%, специфичность — 98%. Определение маркера имеет особенно большое значение в случаях отсутствия экспрессии 5-ГИУК. При стабильном течении болезни исследование ХГ-А выполняется каждые 3 месяца в течение первого года.

Необходимо помнить, что экспрессия ХГ-А не столь специфична, как 5-ГИУК, что повышенный уровень ХГ-А может выявляться при воспалительных изменениях и/или почечной недостаточности. Атрофический гастрит и прием ингибиторов протонной помпы могут также влиять на повышение уровня ХГ-А. Помимо этого возможно наличие труднообъяснимых временных колебаний уровня ХГ-А.

В целом, на основе определения только ХГ-А интерпретация клинической ситуации неправомерна. Для рутинной практики доступность теста также составляет проблему.

К другому маркеру, принципиально влияющему на тактику лечения, необходимо отнести Ki-67 — белок ядра клетки, экспрессируемый активно пролиферирующими клетками. Он определяется при иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли и расценивается как надежный индекс пролиферации клеток. При экспрессии Ki-67 более 2% уровень считается высоким, а опухоль — активно пролиферирующей и потенциально чувствительной к химиотерапии. При низком уровне пролиферации (Ki-67  $<2\%$ ) назначение химиотерапии не оправдано. Таким образом, экспрессия Ki-67 является фактором, влияющим на выбор лечения, и должна быть определена в обязательном порядке у всех больных [1, 2].

Комплексная топическая диагностика карциноидов предусматривает рентгенологическое исследование, компьютерную томографию, ультразвуковое сканирование, применение иммуноауторадиографических методов определения гормонов в крови, селективную артерио- и флебографию, сцинтиграфию с индием-111-октреотидом и морфологическое исследование биоптата [4].

В конечном итоге решающую роль в определении тактики лечения играет адекватное морфологическое исследование опухоли, позволяющее дифференцировать карциноид, НЭО и нейроэндокринный рак; определить степень дифференцировки и злокачественности опухолевых клеток, их принадлежность к типу и т.д.

Основная цель лечения карциноида — контроль симптомов болезни, биохимический контроль (в частности серотонина), достижение объективного ответа со стороны опухоли и сохранение качества жизни больного. К настоящему времени оперативное лечение является единственным излечивающим методом. Было показано, что у радикально оперированных больных 10-летняя безрецидивная выживаемость составляет 94%.

Однако в связи с распространенностью болезни на момент установления диагноза частота выполнения радикальной операции не превышает 20%. Последнее никаким образом не снижает ведущую роль хирургического лечения.

Если резекция не может быть радикальной, ее следует выполнять в паллиативных целях. Циторедуктивные операции снижают число рецепторов серотонина, что улучшает клиническую ситуацию. Мета-анализ циторедуктивных резекций печени при карциноиде показал, что пять лет переживают 30–71% больных, при этом в 86–90% случаев была отмечена полная регрессия проявлений карциноидного синдрома на сроки от 4 до 120 месяцев.

Если проведение хирургического вмешательства при метастазах в печень нецелесообразно, рассматривают возможность выполнения эмболизации (или хемэмболизации) сосудов печени в сочетании с химиотерапией или без нее. В качестве последней используют 5-фторурацил, доксорубин, митомицин С. Биохимический эффект достигается у 70–90% больных, контроль симптомов болезни — у 50–75%, значимая редукция опухоли с симптоматическим эффектом — у 30–50% пациентов длительностью 15–30 месяцев.

Несмотря на привлекательность метода, необходимо помнить, что развившиеся осложнения приводят к летальному исходу как минимум в 7% случаев.

Таким образом, с учетом значимого влияния на общую выживаемость больных, хирургическая тактика должна быть максимально агрессивной.

В настоящее время лекарственное лечение карциноида направлено на увеличение продолжительности жизни больного, снижение выраженности проявлений болезни, купирование и профилактику развития жизнеугрожающих состояний, связанных с опухолевым ростом.

Первыми препаратами, оказавшими при карциноиде существенное лечебное действие, были аналоги соматостатина — сандостатин (октреотид) и его пролонгированные формы. Их применение контролирует симптомы болезни у 65–85% больных, снижает риск развития карциноидных кризов, специфического фиброза и других осложнений.

Сандостатин, взаимодействуя с рецепторами соматостатина, подавляет продукцию активных веществ опухолью. Известно его ингибирующее влияние на секрецию следующих соединений: серотонин, vasoактивный интестинальный пептид, гастрин, гастринингибирующий пептид, глюкагон, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1, инсулин, панкреатический полипептид, мотилин, нейротензин, холецистокинин, пепсин, секретин, амилаза, липаза, трипсин, тиреотропин. Подавляя секрецию биологически активных соединений, сандостатин устраняет симптомы НЭО у 50–90% больных [1, 2, 7].

Рекомендуемый режим использования сандостатина при лечении карциноидного и нейроэндокринного синдромов — по 150–500 мкг подкожно 3 раза в сутки. Препарат увеличивает выживаемость больных с карциноидными опухолями и наличием метастазов, улучшает качество жизни больных, облегчая или устраняя приливы, моторную дисфункцию кишечника, диарею. Высокие дозы сандостатина (более 3000 мкг в сутки) могут индуцировать апоптоз клеток НЭО. В настоящее время накапливаются данные о непосредственном антипролиферативном эффекте сандостатина, который объясняется прямым цитотоксическим или цитостатическим действием при взаимодействии с рецепторами соматостатина на клетках опухоли, ингибированием высвобождения различных гормонов и уменьшением неоваскуляризации [4].

Введение сандостатина снижает темпы опухолевого роста, особенно в случаях длительного использования высоких доз. Так, введение сандостатина по 500 мкг трижды в день у 43% больных приводило к стабилизации болезни в течение года.

В целом, эффективность терапии аналогами соматостатина нельзя признать удовлетворительной. Обобщенные данные 14 исследований, включивших 400 больных, показали низкую непосредственную эффективность сандостатина: объективный эффект не превышал 9%, биохимический ответ достигал 37%. Наилучший эффект заключался в снижении степени выраженности симптомов болезни — диареи и приливов — у 71% больных.

При плохой переносимости сандостатина назначают его пролонгированные аналоги, обладающие равной

с ним эффективностью: октреотид-депо, сандостатин ЛАР, ланреотид каждые 10–14 дней.

В среднем частота биохимического эффекта ланреотида достигает 42% и объективного — порядка 9%. В сравнении с октреотидом ланреотид несколько чаще приводит к стабилизации опухоли (46% против 81%) и в равной степени уменьшает выраженность карциноидного синдрома — диареи и приливов (75% против 80%).

Препараты «короткого» и пролонгированного действия не обладают перекрестной резистентностью и с успехом заменяют друг друга. Показано также, что резистентность опухоли к сандостатину не определяет такую же к другим видам лекарственного лечения.

Развитие резистентности к аналогам соматостатина наблюдается, как правило, к 12 месяцам лечения. Возможно, этот эффект удастся преодолеть при замене его на пролонгированные формы.

Выполнение хирургического вмешательства или эмболизации на фоне терапии пролонгированной формой сандостатина требует введения дополнительной дозы препарата за 1–2 часа до вмешательства. В случае возникновения неотложной хирургической ситуации за 1–2 часа перед операцией вводят болюсно октреотид 500–1000 мкг или 500 мкг подкожно с последующей (во время операции) внутривенной инфузией 50–200 мг в час.

Во время удаления опухоли в брюшной полости выполнение профилактической холецистэктомии снижает риск осложнений со стороны билиарного тракта при последующем применении аналогов соматостатина.

Учитывая значимое снижение риска развития специфического фиброза, сандостатин следует назначать всем больным, у которых содержание в суточной моче 5-ГИУК превышает 50 мг.

Обычно аналоги соматостатина «короткого действия» назначают каждые 6–12 часов: сандостатин (октреотид) 100–150 мкг 3 раза в день. Пролонгированные формы (октреотид-депо или сандостатин-ЛАР) применяют в дозе 10–30 мг (до 60 мг) каждые 3–4 недели.

Стандартный режим выглядит следующим образом: в течение первых двух недель октреотид вводят по 100 мкг 3 раза в день. При удовлетворительной переносимости (и наличии эффекта) вводят октреотид-депо или сандостатин-ЛАР 20 мг и в течение ближайших двух недель продолжают введение октреотида в прежней дозе. При сохранении эффекта октреотид отменяют и продолжают лечение пролонгированной формой [1, 2].

Необходимо упомянуть о новом методе лечения радиоактивным октреотидом ( $^{111}\text{In}$  октреотид), который избирательно захватывается опухолевой клеткой и подавляет ее пролиферативную активность. Подобная избирательность позволяет отнести данный метод к целевой, или таргетной терапии. Приведены данные о 50% пятилетней выживаемости у 400 больных, получавших радиоактивный октреотид. Недостатком метода является его малая доступность [2].

Также исследуется эффективность нового мультилигандного аналога соматостатина — пазиреотида, обладающего более высокой аффинностью к рецепторам соматостатина, чем октреотид. Пазиреотид в дозе 600–1200 мкг подкожно 2 раза в день оказался

эффективным в контроле симптомов диареи и приливов у 25% с метастатическими карциноидными опухолями, у которых сандостатин-ЛАР был неэффективным. Профиль безопасности пазиреотида подобен таковому для сандостатина-ЛАР [11].

LX1032 — новый пероральный биодоступный ингибитор триптофан-гидроксилазы — фермента, необходимого для биосинтеза серотонина. LX1032 продемонстрировал системное ингибирование синтеза серотонина без влияния на уровень серотонина в головном мозге при хорошем профиле переносимости. Прием LX1032 приводил к достоверному снижению концентрации 5-ГИУК в моче и уровня серотонина в крови, что доказывает его эффективность в коррекции гиперсеротонинемии у больных с карциноидными опухолями [12].

Другая группа препаратов, обладающих клинической эффективностью при карциноиде, — интерфероны. В отличие от октреотида, интерфероны несколько чаще индуцируют объективный противоопухолевый эффект, который достигается примерно в 15% случаев. При этом симптоматический эффект лечения наблюдается в 40–60% случаев, биохимический — в 30–60%, стабилизация роста опухоли (на срок более 36 месяцев) — у 40–60% больных. Медиана выживаемости при применении интерферона составляет примерно 20 месяцев.

Интерферон- $\alpha$  показан в первой линии лечения при низкой пролиферативной активности карциноида из средних отделов кишечной трубки. Помимо этого имеются сообщения о 77% эффективности интерферона во второй линии при неэффективности цитостатической химиотерапии.

При совместном применении аналоги соматостатина и интерферон обладают аддитивным эффектом и, возможно, синергизмом. Было показано, что интерферон стимулирует экспрессию рецепторов к соматостатину, повышая вероятность лечебного эффекта октреотида. Аналоги соматостатина, в свою очередь, снижают частоту побочных эффектов  $\alpha$ -интерферона.

Тем не менее, небольшое число исследований и достаточно противоречивые результаты не позволяют рекомендовать совместное применение препаратов для повседневной практики. Возможно, комбинация целесообразна при опухолях с низкой пролиферативной активностью при функционирующем карциноиде. Стандартным принято назначение  $\alpha$ -интерферона в дозе 3–5 МЕ от 3 до 5 раз в неделю. Более высокие дозы не приводили к увеличению эффективности.

С учетом удобства для больного представляется перспективным применение пегилированных форм интерферона (обычно 75–150 мг в неделю), самостоятельно или в комбинации с пролонгированными формами октреотида и/или производными 5-фторурацила для приема внутрь. Учитывая отсутствие перекрестной резистентности с аналогами соматостатина, интерферон является препаратом выбора второй линии лекарственной терапии.

До настоящего времени нет единого мнения о месте химиотерапии в лечении карциноида. Обычно химиотерапия назначается при высокой пролиферативной активности (Ki-67 >5–10%). Многие придерживаются той

точки зрения, что химиотерапия должна проводиться при генерализации процесса, а также после оперативного вмешательства при наличии прогностически неблагоприятных симптомов: нарушения функции печени, высокой экскреции 5-ГИУК, поражении сердца [4].

Химиотерапия в первой линии консервативного лечения улучшает прогноз и показана при карциноиде из верхнего отдела кишечной трубки — тимуса, бронхов, желудка и поджелудочной железы, если Ki-67 превышает 10%. В противном случае — при карциноидах из средних отделов кишечной трубки — лечебный эффект химиотерапии незначительный.

Несмотря на успешное внедрение в онкологическую практику химиопрепаратов нового поколения, существенных сдвигов в химиотерапии карциноида не наблюдается. Сохраняет свои позиции стрептозотоцин, имеющий лечебный эффект при самостоятельном применении до 46%; доксорубин, эффективный в 20% случаев.

В целом однокомпонентная химиотерапия обладает минимальной активностью с непосредственным объективным ответом менее 30%.

Комбинация стрептозотоцина и доксорубина позволяет получить объективный эффект в 69% случаев, с 5-фторурацилом — в 45%.

При опухолях поджелудочной железы эффективность комбинации стрептозотоцина, 5-фторурацила и доксорубина превышает 50%. При локализации первичной опухоли в легком, прямой и толстой кишках и классическом среднем карциноиде эта комбинация малоактивна.

При низкодифференцированных карциноидах верхних отделов кишечной трубки (легкое, тимус) и мелко-клеточных формах НЭО толстой и прямой кишок с высокой пролиферативной активностью (Ki-67 >15%) химиотерапия проводится в режимах, эффективных при мелкоклеточном раке легкого. Хорошие лечебные результаты достигаются при совместном применении цисплатина (параплатина) и везепада. Введение цисплатина в дозе 75–100 мг/м<sup>2</sup> в первый день и везепада в дозе 100–120 мг/м<sup>2</sup> с первого по пятый дни каждого трехнедельного курса эффективно в 67% случаев. Тем не менее, несмотря на частоту реализации объективных эффектов, высокая агрессивность этих опухолей предопределяет плохой прогноз: двухлетняя выживаемость составляет менее 20%.

Судить о вероятности достижения лечебного эффекта химиотерапии возможно также по результатам радиоизотопного определения рецепторов соматостатина. Показано, что при высоком уровне накопления препарата эффективность химиотерапии не превышает 10%, а при негативных значениях — 70%. Эти комбинации являются основными и рекомендуются для повседневной практики.

В настоящее время активно изучаются режимы терапии с включением иринотекана, препаратов таргетной группы, включая иматиниб, антиангиогенные препараты, ингибиторы тирозинкиназы и др. Результаты этих клинических исследований ожидаются в ближайшее время [2].

В качестве симптоматического лечения применяются антагонисты серотонина (ципрогептадин, метисергид).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина увеличивают концентрацию серотонина в тканях головного мозга. Некоторые антидепрессанты — флуоксетин (прозак), сертралин (золофт), флувоксамин (лувокс), пароксетин (паксил) — могут быть использованы для симптоматической терапии. Блокаторы  $H_1$  и  $H_2$ -рецепторов гистамина (циметидин, ранитидин, дифенгидрамин/димедрол) эффективны при карциноидах, продуцирующих преимущественно гистамин. Лоперамид (имодиум) используют для купирования диареи [4].

При купировании карциноидного криза следует помнить, что, в отличие от шоковых состояний иного происхождения, катехоламины и препараты кальция противопоказаны, поскольку способствуют высвобождению большого количества биогенных аминов из опухоли. Кроме того, шок при карциноидном кризе обладает резистентностью к введению жидкости. Основными принципами лечения карциноидного криза является назначение сандостатина и препаратов плазмы. Криз можно предотвратить путем введения сандостатина перед любыми вмешательствами в зоне предполагаемой опухоли [13]. Для неотложной помощи назначают октреотид по 150 мкг 3 раза в день, подкожно. При хорошей переносимости и наличии лечебного эффекта препарат вводят в течение 3–7 дней, затем 20–30 мг (до 60 мг) препарата пролонгированного действия — 1 раз в месяц [4].

Для оценки эффекта лечения карциноидов необходимо использовать комплексный подход с изучением опухолевых маркеров, секреции гормонов, динамики опухолевых маркеров, вовлеченных в опухолевый процесс. Использование методов только лучевой диагностики недостаточно, так как развитие фиброза может затруднять интерпретацию данных [1].

Таким образом, выбор рациональной тактики медикаментозного лечения карциноида основан, в первую очередь, на современных методах морфологической диагностики опухоли и определении ее маркеров. Своевременное применение современных хирургических

методов и лекарственной терапии позволяет значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных.

## Литература

1. Янкин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта // *Практ. онкология*. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 227–233.
2. Гуров С.Л. Некоторые аспекты клиники и лечения карциноида [Электронный ресурс] // *Трудный пациент/Онкология*. — 2006. — № 11. — Режим доступа: [http://www.t-pacient.ru/archive/tp11-2006-oncolog/tp11-2006-oncolog\\_216.html](http://www.t-pacient.ru/archive/tp11-2006-oncolog/tp11-2006-oncolog_216.html).
3. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours / P. Tomassetti, M. Migliori, S. Lalli et al. // *Annals of Oncology*. — 2001. — Vol. 12 (Suppl. 2). — P. S95–S99.
4. Карциноидный синдром [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/301/2076/>.
5. Ur Rehman H. Carcinoid syndrome // *CMAJ*. — 2009. — Vol. 180. — P. 13.
6. Tachykinins in endocrine tumors and the carcinoid syndrome / J. L. Cunningham, E.T. Janson, S. Agarwal et al. // *Eur. J. of Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 275–282.
7. Карциноид: Описание, клиника, лечение. — *ОНКОЛОГИЯ — EuroMedicine.ru*, 2007 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.euromedicine.ru/oncology/carcinoid/>.
8. Koopmans K.P., Brouwers A.H., De Hooge M.N. Carcinoid Crisis After Injection of 6-18F-Fluorodihydroxyphenylalanine in a Patient with Metastatic Carcinoid // *J. Nuclear Med.* — 2005. — Vol. 46, №7. — P. 1240–1243.
9. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands: An epidemiological study with 2391 patients // P.F. Quaedvlieg, O.Visser, C.B. Lamers et al. // *Annals of Oncology*. — 2001. — Vol. 12. — P. 1295–1300.
10. The syndrome of gastric carcinoid and hyperparathyroidism: a family study and literature review // C. Christopoulos, V. Balatsos, E. Rotas et al. // *Eur. J. of Endocrinol.* — 2009. — Vol. 160. — P. 689–694.
11. Safety and efficacy of pasireotide (SOM230) in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR: Results of a phase II study / L. Kvols, B. Wiedenmann, K. Oberg et al. // *J. Clin. Oncology*. — 2006. — Vol. 24, №18S (Suppl.). — P. 4082.
12. LX1032: A potential new therapy for carcinoid syndrome (CS) / C. Pappas, A. Turnage, K. S. Frazier et al. // *J. Clin. Oncology*. — 2009. — Vol. 27, №15S (Suppl.). — P. e14555.
13. Aggarwal G., Obideen K., Wehbi M. Carcinoid tumors: What should increase our suspicion? // *Cleveland Clinic J. of Med.* — 2008. — Vol. 75, №12. — P. 849–855.

дайджест

дайджест

дайджест

## Группа британских ученых прояснила механизм влияния диеты на развитие кишечных заболеваний

Известно, что болезнь Крона связана с ростом популяции «липкого» типа кишечной палочки *Escherichia coli*. Это приводит к ослаблению способности организма бороться со вторжением болезнетворных кишечных бактерий, а в конечном итоге — к появлению таких симптомов, как боль, кровотечение и диарея.

«Липкая» *E.coli* проникает в кишечник через особые М-клетки, которые выполняют роль «привратников» лимфатической системы. Ученые обнаружили, что волокна овощного банана предотвращают всасывание и транспорт кишечной палочки через М-клетки. А вот полисорбат-80 — эмульгатор жира, широко используемый в переработанных пищевых продуктах, — дает прямо противоположный эффект.

«Болезнь Крона поражает людей во всем мире, но наибольшее распространение она получила в развитых странах, где в рационе слишком мало растительных волокон и много переработанных пищевых продуктов, — подчеркивает соавтор

исследования Джон Родс из Ливерпульского университета. — Например, в Японии был отмечен резкий рост заболеваемости после перехода страны на диету по западному образцу. Именно это и натолкнуло нас на мысль, что болезнь Крона связана с пищей».

«Наше исследование показывает, что различные диетические компоненты могут иметь серьезные последствия для движения бактерий через кишечник, — отмечает его коллега Барри Кэмпбелл. — Мы уже некоторое время знаем о пользе для здоровья банана и брокколи благодаря высокому содержанию в них витаминов и минералов, но мы до сих пор не понимали, каким образом они могут повысить естественную защиту организма от инфекций».

Компания Provenix уже задумалась о создании биодобавки на основе волокон банана овощного (*Musa paradisiaca*).

Результаты исследования опубликованы в журнале *Gut*.

Ю.К. Новиков,  
Российский медицинский университет, г. Москва

## Значимость антибактериальной терапии в общем аспекте лечения внебольничных пневмоний

**А**нтибактериальная терапия пневмоний относится к разряду этиотропной терапии — самому рациональному виду лечения. Успех лечения пневмонии в значительной степени определяется точностью идентификации возбудителя. Эмпирическая терапия, даже при современном оснащении бактериологической службы медицинского учреждения, остается основной при первом назначении антибактериального лечения. Исторически прослеживается (при малой научной обоснованности), что рациональной антибактериальной терапией нетяжелой пневмонии является назначение сульфаниламидов, эритромицина, пенициллинов, цефалоспоринов, тяжелой — пенициллинов в сочетании со стрептомицином или цефамизина в сочетании с гентамицином, т.е. лечение направлено в основном против грамположительных микроорганизмов и на сочетание грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

В большинстве современных пособий выбор антибактериального препарата начинается с деления пневмоний на внебольничные и госпитальные, когда микрофлора

принципиально отличается, и соответственно назначаются принципиально разные антибиотики.

Этапность этиологического диагноза пневмонии и алгоритм выбора антибактериальной терапии основываются на знании:

- эпидемиологической ситуации;
- анамнеза:
  - возраст;
  - исходно здоровый человек;
  - хроническое заболевание;
  - стационарный больной;
  - наличие иммунодефицита;
- клинической картины заболевания;
- степени тяжести заболевания.

Однако наиболее дешевым и рациональным считается следование готовым клиническим рекомендациям, издаваемым в большинстве стран, регионов отдельными медицинскими учреждениями. С началом нового тысячелетия наиболее авторитетными считаются рекомендации Американского инфекционного общества (2000), Канадского торакального общества (2000), Американского торакального общества (2001), Британского торакального общества (2001) (табл. 1) и Американского торакального общества 2007 г. (табл. 2).

Все перечисленные рекомендации предлагают во многом сходные варианты лечения внебольничной пневмонии: это пенициллины (особенно с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз) и макролиды. Некоторые варианты предусматривают назначение тетрациклинов и сульфаметаксазола с триметопримом. При госпитальных пневмониях предпочтение отдается противостафилококковым антибиотикам и антибиотикам, действующим на грамотрицательную флору и анаэробы: ванкомицин, цефалоспорины 2-й и 3-й генерации, фторхинолоны.

Другой критерий для выбора антибиотика, который так же, как и первый, срабатывает при больших статистических исследованиях, но совсем не обязательно в конкретном клиническом случае, — это возраст больного: моложе или старше 60 лет, что чаще всего предполагает отсутствие или наличие сопутствующих заболеваний (табл. 3).

Таблица 1. Клинические рекомендации по эмпирической терапии внебольничной пневмонии Британского торакального общества (2001)

Категория пациентов	Терапия
Амбулаторные пациенты (нетяжелая пневмония)	Амоксициллин или макролид (эритромицин, кларитромицин)
Госпитализированные (по социальным показаниям) пациенты	Амоксициллин или макролид (эритромицин, кларитромицин)
Госпитализированные пациенты (нетяжелая пневмония)	Таблетированные препараты: амоксициллин + макролид (эритромицин, кларитромицин) или фторхинолон с противопневмококковой активностью (левофлоксацин). Для пациентов, нуждающихся в парентеральном введении антибиотика: ампициллин, или бензилпенициллин + эритромицин, или кларитромицин, или левофлоксацин
Госпитализированные пациенты (тяжелая пневмония)	Амоксициллин-клавуланат, или цефуросим, цефотаксим, цефтриаксон + эритромицин или кларитромицин $\pm$ рифампицин, или левофлоксацин + бензилпенициллин

Таблица 2. Клинические рекомендации по лечению внебольничных пневмоний Американского торакального общества (2007)

Амбулаторные пациенты	
<b>1. Исходно здоровые люди без факторов риска в отношении лекарственно устойчивого <i>S. Pneumonia</i> (DRSP):</b>	
A. Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) (сильные рекомендации, уровень доказательности I)	
B. Доксциклин (слабые рекомендации, уровень доказательности III)	
<b>2. Пациенты с сопутствующими сердечными, легочными, печеночными, почечными онкологическими заболеваниями; сахарным диабетом, алкоголизмом, первичным или вторичным иммунодефицитом, приемом антибиотиков в течение 3 месяцев и другими факторами риска по устойчивости пневмококка:</b>	
A. Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин) (сильные рекомендации, уровень доказательности I)	
B. Бета-лактамы + макролид (сильные рекомендации, уровень доказательности I): высокие дозы амоксициллина (1 г 3 раза в сутки) или амоксициллин клавуланат (2 г 2 раза в сутки) как вариант; альтернативно назначается цефтриаксон, цефподоксим, цефуроксим (500 мг 2 раза в сутки); доксициклин (уровень доказательности II) как альтернатива макролидам	
C. В регионах с высокой степенью инфекций (125%), вызванных макролид-устойчивым (MIC 16 мг/мл) <i>S. Pneumonia</i> , обсуждается альтернативное использование антибиотиков (пункт 2в) (умеренные доказательства, уровень доказательности III)	
<b>3. Госпитализированные в терапевтическое отделение</b>	
A. Респираторные фторхинолоны (сильные рекомендации, уровень доказательности I)	
B. Бета-лактамы + макролид (сильные рекомендации, уровень доказательности I): предпочтительно цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин; эртапенем для отдельных пациентов; с доксициклином (уровень доказательности III) как альтернатива макролидам. Респираторные фторхинолоны у пациентов с аллергией на пенициллин. Повышение резистентности к макролидам ограничивает их назначение в монотерапии только в случае нетяжелой инфекции, у пациентов без факторов риска	
<b>4. Госпитализированные в блок интенсивной терапии</b>	
A. Бета-лактамы (цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин-сулбактам) + или азитромицин (уровень доказательности II) или флуорохинолон (сильные рекомендации, уровень доказательности I). При аллергии на пенициллин могут быть рекомендованы респираторные фторхинолоны и азтреонам	
B. При <i>Pseudomonas</i> инфекции назначаются антипневмококковые, антисевдомонадные бета-лактамы (пиперациллин-тазобактам, цефепим, имипенем, меропенем) + или цiproфлоксацин или левофлоксацин или бета-лактамы + аминогликозид и азитромицин или бета-лактамы + аминогликозид и антипневмококковый фторхинолон (при аллергии на пенициллин, с заменой азтреонамом названных бета-лактамов) (умеренные доказательства, уровень доказательности III)	
C. При метициллин-резистентном <i>Staphylococcus aureus</i> добавляется ванкомицин или линезолид (умеренные доказательства, уровень доказательности III)	

Следующий критерий для выбора антибактериальной терапии чрезвычайно важен — это тяжесть заболевания. Если при легком течении у врача есть время для подбора и определения эффективности антибиотика в течение 3 дней, то при тяжелом состоянии этого времени нет — больной просто может погибнуть во время интеллектуальных упражнений врача по подбору антибактериального препарата. Соответственно необходимо назначение комбинации антибиотиков для того, чтобы перекрыть спектр возможных возбудителей (табл. 4, 5).

До 2000 года во всех рекомендациях по лечению тяжелых пневмоний в амбулаторных условиях присутствуют макролиды (включая эритромицин), амоксициллин (в том числе с клавулановой кислотой), иногда тетрациклин и ко-тримоксазол. В 2000 году американские инфекционисты впервые рекомендовали противопневмококковые фторхинолоны. В последующих рекомендациях противопневмококковые

Таблица 3. Лечение нетяжелой внебольничной пневмонии в зависимости от возраста пациента

Показатель	Исходно здоровые или пациенты моложе 60 лет	Пациенты с сопутствующими заболеваниями или старше 65 лет
Микроорганизмы	<i>S. pneumoniae</i> <i>V. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Анаэробы Грамотрицательная флора <i>Legionella spp.</i>
Антибиотики	1. Макролиды 2. Тетрациклины	1. Цефалоспорины 2-го поколения 2. Пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз 3. Триметоприм-сульфаметаксазол

Таблица 4. Лечение тяжелой внебольничной пневмонии в терапевтическом отделении

Показатель	Пациенты без сопутствующих заболеваний	Пациенты с сопутствующими заболеваниями
Микроорганизмы	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>C. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Грамотрицательная флора Анаэробы <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i>
Антибиотики	Цефалоспорины 2-го или 3-го поколения ± макролид ± рифампицин	Те же антибиотики
	При аллергии на пенициллин триметоприм-сульфаметаксазол ± макролид	—

Таблица 5. Лечение внебольничной пневмонии в блоке интенсивной терапии

Показатель	Пациенты без сопутствующих заболеваний	Пациенты с сопутствующими заболеваниями
Микроорганизмы	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>H. influenzae</i> Грамотрицательная флора <i>M. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>C. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Грамотрицательная флора <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i>
Антибиотики	Макролид ± рифампицин _ цефалоспорин 3-го поколения с антисевдомонадной активностью или имепенем-циластин или цiproфлоксацин	Те же антибиотики

фторхинолоновые антибиотики уверенно рекомендуются для лечения в амбулаторных условиях для пожилых лиц и пациентов с сопутствующими заболеваниями. При среднетяжелом течении в стационаре вариантов назначения антибиотиков несколько: β-лактамы (пенициллинового ряда, чаще амоксициллин, или цефалоспоринового, чаще 2-го или 3-го поколения — соответственно цефуроксим или цефтриаксон, цефотаксим в сочетании с макролидом или старым фторхинолоном или рифампицином — редко). Новые фторхинолоны назначаются в монотерапии. При тяжелом течении пациент, находящийся в условиях реанимации или блока интенсивной терапии, должен получать в сочетании β-лактамы или монолактамы антибиотик + традиционный или противопневмококковый фторхинолон, аминогликозид, или макролид. Клиндамицин, ванкомицин показаны при стафилококковой инфекции, а наэробах.

Появившись в начале 1980-х годов, фторхинолоны заняли ведущие позиции при лечении различных бактериальных инфекций, прежде всего нозокомиальных, основными возбудителями которых являются грамотрицательные бактерии. Недостатком ранних фторхинолонов является невысокая природная активность против грамположительных микроорганизмов, главным образом *Streptococcus pneumoniae*, что не позволяло рекомендовать эти препараты для лечения внебольничных респираторных инфекций. В конце 1990-х годов в клинике появились препараты группы фторхинолонов, принципиально отличающиеся по антимикробным свойствам от ранних препаратов. Эти отличия характеризуются, прежде всего, значительно более высокой природной активностью против грамположительных бактерий (пневмококков, стафилококков, энтерококков) и атипичных микроорганизмов (хламидий, микоплазм). Эти препараты были названы «новыми фторхинолонами» или «респираторными фторхинолонами». Первым из респираторных фторхинолонов был левофлоксацин.

Благодаря высокой активности в отношении грамположительных микробов, включая *S. pneumoniae*, резистентных к другим антибиотикам, препарат в основном рекомендуется для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Нужно иметь в виду, что наряду с повышенной активностью против грамположительных бактерий левофлоксацин сохраняет, а в ряде случаев — превосходит высокую активность ранних фторхинолонов против грамотрицательных бактерий.

## Литература

1. A pragmatic approach to community-acquire pneumonia: patients and pathogens / D. Lew. New trends in the management of community-acquired pneumonia: the patient approach. — P. 282.
2. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and treatment / Lionel A. Mandel, MD // Chest. — 1995. — P. 357.
3. Clinical Microbiology / T.J.J. Inglis. Churchill Livingstone, 1997.
4. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections / Alan Fein et al., 1999.
5. Lecture notes on respiratory diseases. — R.A.L. Brevis, 1985.
6. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Erohtan Study on Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) committee: Chairmen: G. Huchon, M. Woodhead.
7. Pneumonia / Ed. by A. Torres, M. Woodhead, 1997.
8. Andriole V.T. // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 41. — P. 113–119.
9. Dalhoff A. // Exp. Opin. Invest. Drugs. — 1999. — Vol. 8 (2). — P. 123–137.
10. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Левофлоксацин — новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. — М.: Дипак. — 2006. — 240 с.
11. Sahn D.F. et al. [abstr C2–1640]. 42nd Interscience Conference Antimicrob Agents Chemother, San Diego, 2002.
12. Soussy C.J. et al. [abstr P14]. 7th Intern Symp New Quinolones, Edinburgh, 2001 // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47 (Suppl. S1).
13. Soussy C.J. et al. [abstr P1104]. 14th Eur Congt Clin microbial Inf Dis, Prague, 2004 // Clin. Microbiol. Inf. — 2004. — Vol. 10 (Suppl. 3).
14. Simoens S. et al. // Intern. J. Antimicrob. Ag. — 2005. — Vol. 26 (1). — P. 62–68.
15. Felmingham D. et al. [abstr P839]. 11th Eur Congress Clin Microb Inf Dis, Istanbul, 2001 // Clin. Microb. Inf. — 2001. — Vol. 7 (Suppl. 1).
16. Grudinina S.V., Sidorenko S.V. et al. [abstr C2–945]. 43rd Intersci Conf Antimicrob Ag Chemother, Chicago, 2003.
17. Information Letter // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 1679.
18. Lee L.J. et al. // Pharmacotherapy. — 1998. — Vol. 180. — P. 35–41.
19. Boselli E., Breilh D., Rimmel T. et al. // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33 (1). — P. 104–109.
20. Kahn J., Bahal N., Wiesinger B. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38 (Suppl. 1). — P. 34–42.
21. Querol-Ribelles J.M., Tenias J.M., Querol-Borras J.M. et al. // Int. J. Antimicrob. Ag. — 2005. — Vol. 25 (1). — P. 75–83.
22. Garrido R., Parra F., Frances L. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 40. — P. 800–806.
23. Fogarty C., Siami G., Kohler R. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38 (Suppl. 1). — P. 16–23.
24. Dvoretzky L., Dubrovskaya N., Yakovlev S. et al. [abstract]. 16th European Congress on Clinical Microbiology and Chemotherapy. Nice, France, 1–4 April 2006.
25. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Яковлев В.П. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — № 5 (5–6). — С. 145–149.
26. Akpunonu B., Michaelis J., Uy C. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38 (Suppl. 1). — P. 5–15.
27. Bertino J., Fish D. // Clin. Ther. — 2000. — Vol. 22 (7). — P. 798–817.

Статья впервые была опубликована в журнале РМЖ, т. 18, №2, 2010.



А.Л. Тихомиров,  
Московский государственный медико-стоматологический университет, РФ

## Значение адекватной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза для сохранения репродуктивного женского здоровья

**В**оспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются одной из самых распространенных причин обращения женщины к гинекологу.

Инфекции, передающиеся половым путем, оказывают множество неблагоприятных воздействий на здоровье человека, но наиболее значимым из них является урон, наносимый репродуктивной функции. Страдают как мужчины, так и женщины, однако надо признать, что женское здоровье в осуществлении репродуктивной функции играет большую роль. Больные с ВЗОМТ составляют 60–65% всех пациенток на приеме у гинеколога, при этом именно ВЗОМТ являются самой частой причиной негормонального бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания, болезней и пороков развития плода. Приведем некоторые цифры: в США и странах Европы ежегодная частота развития сальпингита у женщин в возрасте от 15 до 39 лет составляет 10–13 на 1000 женщин; среди них 75% — женщины моложе 25 лет, из них 75% — нерожавшие. Острые воспалительные заболевания чаще всего наблюдаются в возрастной группе 20–24 года, хронические процессы и их последствия встречаются у женщин 25–34 лет.

Риск развития ВЗОМТ зависит от сексуальной активности, частоты смены партнеров, возраста, способа контрацепции, инвазивных гинекологических вмешательств. Эти заболевания редко встречаются во время беременности, в перименопаузальный и постменопаузальный периоды. Если же ВЗОМТ возникают у женщин этих групп, наиболее часто они являются вторичными или распространяющимися из других очагов интраабдоминального воспаления, к примеру — вследствие разрыва аппендикулярного абсцесса.

Поражение верхних отделов полового тракта при ВЗОМТ в большинстве случаев происходит восходящим путем из влагалища и шейки матки. Инфекция может ограничиваться трубами (сальпингит) или затрагивать и яичники (сальпингоофорит). Следствием инфекционного поражения является нарушение нормальной структуры репродуктивных органов

на макро- и микроуровне. Даже незначительный воспалительный процесс может приводить к выраженным функциональным нарушениям. Значительное воспаление, затрагивающее интраперитонеальные структуры, ведет к образованию tuboовариального абсцесса, частыми последствиями которого являются окклюзия маточных труб и развитие спаечного процесса.

Основной спектр микроорганизмов, ответственных за возникновение воспалительных заболеваний гениталий: хламидии, гонококки, микоплазмы, уреоплазмы и трихомонады. Ежегодно в мире регистрируется 100 млн случаев заражения хламидиозом, 62 млн — гонореей, 170 млн — трихомониазом. Каждое по отдельности из этих заболеваний наносит значительный вред здоровью человека, однако в настоящее время наблюдается неуклонная тенденция к ассоциации этих возбудителей, возникновению так называемых микст-инфекций, что, несомненно, существенно ухудшает течение и прогноз заболевания. По данным автора, сочетание хламидий с гонококком отмечается у 33,7% пациенток, с уреоплазмой — у 19,1%, с трихомонадой — у 31,3%, хламидийно-кандидозная ассоциация — у 9%. Одновременно три различные инфекции встречаются в 10,6% случаев, 4–5 инфекций — в 5,6%. Нельзя не отметить тот факт, что указанные выше возбудители существенно облегчают передачу ВИЧ-инфекции. Вероятнее всего, причиной формирования микст-инфекций является неэффективность антибактериальной терапии. Неправильно подобранный или поддельный препарат, не содержащий активного вещества, доза, режим приема, небрежность пациента в процессе лечения — все это приводит лишь к стиханию острых симптомов и развитию хронического процесса. В дальнейшем при последующем заражении другими возбудителями формируется ассоциация микроорганизмов, которая, в свою очередь, целиком может передаваться партнеру.

Тем не менее, предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функционирование локальных иммунных механизмов,

подготавливая тем самым благоприятную почву для дальнейшего инфицирования другими микроорганизмами. Наиболее часто такими «инициаторами» выступают гонококки и хламидии.

Причиной ВЗОМТ в 60–70% случаев является сочетание хламидиоза и гонореи. При трубном бесплодии хламидии обнаруживают в 41–54% наблюдений, при самопроизвольных выкидышах — до 85%, у 16% беременных россиянок определяется хламидийная инфекция (В.Н. Серов и соавт., 1996). После первого случая хламидиоза риск трубного бесплодия возрастает на 10%, после третьего — на 50% (Филип Хэй, Лондон, 1999).

При наличии хламидийной инфекции важно помнить:

- хламидии обладают уникальным циклом развития;
- фундаментальные изменения, внесенные в классификацию представителей *Chlamydiales*, должны быть учтены при диагностике хламидийной инфекции;
- доказано, что одни антибактериальные средства могут действовать на стадии превращения элементарного тельца (ЭТ) в ретикулярное (РТ), другие — во время бинарного деления РТ.

Превращение РТ в ЭТ не только требует энергии, но зависит также от присутствия биологических субстратов (триптофан). В процессе воспаления лимфоциты выделяют цитокины (в том числе интерферон- $\gamma$ ), который индуцирует клеточный фермент индоламин-диоксигеназу (ИДО), разрушающий триптофан. Уменьшение уровня триптофана приводит или к гибели хламидий, или к замедлению процессов репликации (клеточного деления): в эпителиальной клетке накапливаются ретикулярные тельца. Уменьшение содержания интерферона- $\gamma$  и, соответственно, увеличение внутриклеточного пула триптофана приводит к редифференцировке персистирующих форм в инфекционные ЭТ, их выходу из клетки и распространению инфекционного процесса.

Хламидии имеют собственный фермент, который позволяет синтезировать триптофан, используя в качестве субстрата индол. Продуктом индола, в частности, может быть микрофлора влагалища. Персистирующие формы хламидий способствуют образованию высокоиммуногенного белка теплового шока (БТШ) с молекулярной массой 60 кДа, который по антигенному составу гомологичен БТШ человека. Образующиеся в организме хозяина противохламидийные антитела одновременно являются аутоантителами к собственному БТШ-60, инициируя тем самым невынашивание беременности. Инвазивность хламидий связывают со строением углеводной части главного липополисахарида их внешней мембраны. Так, С. Кuo, N. Takahashi (1996) в исследованиях показали, что ведущая роль в инвазивности по отношению к различным клеткам организма принадлежит остаткам маннозы в олигосахаридах, связанных с главным белком внешней мембраны хламидий, которые опосредуют прикрепление хламидий к заражаемым клеткам.

В настоящее время *Mycoplasma genitalium* считается абсолютным патогеном, который обуславливает патологические состояния, приводящие к нарушению

репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин, что подтверждено множеством научных работ.

По мнению Ken B. Waites, Brenda Katz и Robert L. Schelonka, три микроорганизма из рода микоплазм являются несомненными патогенами: *M. pneumoniae*, *M. genitalium* и *M. hominis*. Все большее число данных подтверждает этиологическую роль микоплазм и уреаплазм в развитии воспалительных процессов как в нижнем отделе генитального тракта, так и причин ВЗОМТ. Многие авторы в 1998–1999 годах не выделяли микоплазменную и уреаплазменную инфекции в структуре ВЗОМТ, однако в современных публикациях 2003–2007 годов есть данные о влиянии этих инфекций на эндометрий, миометрий с развитием эндометрита и эндометриоза. Существуют данные, доказывающие влияние уреаплазм на развитие бесплодия, послеродовой метроэндометрит, хориоамнионит, самопроизвольный аборт, рождение мертвого ребенка, преждевременные роды, перинатальную заболеваемость и смертность. Уреамикоплазменная инфекция регистрируется в 30% наблюдений трубного бесплодия и 60% — невынашивания беременности.

Раскрытие полной последовательности генома *Ureaplasma parvum* и *M. genitalium* значительно улучшило понимание основных биологических и патогенных свойств этих микроорганизмов. Микоплазмы имеют наименьший среди прокариот геном, они способны жить самостоятельно, не обладая плотной клеточной стенкой. Как следствие — проявляется выраженный полиморфизм. Могут локализоваться внутриклеточно. Колонизация *U. urealyticum* на современном этапе значительно превышает колонизацию *M. genitalium*. Начало патологических изменений заключается в стимуляции макрофагов, увеличении полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления и повышении провоспалительных цитокинов. Внутриклеточная локализация может повлиять на хронический характер инфекций и способность избежать иммунной реакции носителя. Локализация и прикрепление к поверхностям клеток носителя важны для способности микоплазм колонизировать и впоследствии производить патологические повреждения, даже если клеточная интернализация не происходит. Потенциальными вирулентными факторами *M. hominis* и уреаплазм являются соответственно метаболизм аргинина и активность уреазы. Другим потенциальным фактором вирулентности у *Ureaplasma spp.* предположительно, является активность иммуноглобулина (Ig) A1 протеазы.

Роль уреаплазмы в преждевременных родах объясняют присутствием фосфолипаз А и С в *Ureaplasma spp.*, которые способствуют высвобождению арахидоновой кислоты и изменению синтеза простагландинов.

В 2007 г. выработан консенсус специалистов, занимающихся вопросами диагностики и терапии инфекций, ассоциированных с микоплазмами: *M. genitalium* — патогенный микроорганизм, при выявлении которого всегда назначается этиотропное лечение. В случае выявления *U. urealyticum* и *M. hominis* лечение следует назначать, если нет других бактериальных/вирусных агентов, при:

- наличии клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса органов мочеполовой системы;

- предстоящих оперативных или других инвазивных лечебно-диагностических манипуляциях в области мочеполовых органов;
- отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.);
- осложнении течения беременности, возможном инфицировании плода.

Лечение следует назначать при наличии у пациентов клинических проявлений воспалительного процесса и в том случае, если *U. urealyticum* и *M. hominis* выявляются в количестве более 104 КОЕ/мл.

С 1980-х годов большинство исследователей единодушно во мнении, что ведущим инициатором ВЗОМТ после основных возбудителей ИППП являются ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотелла, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридии), аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже — грамположительной микробной флоры (стрептококки, энтерококки, стафилококки).

В настоящее время не существует лабораторного метода, позволяющего избежать как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Необходимо учитывать предел чувствительности и специфичности каждого метода. Важна комплексная лабораторная диагностика (для того, чтобы выявить возбудителя, определить стадию заболевания, обосновать необходимость назначения антибактериальных препаратов). Таким образом, «золотой стандарт» в настоящее время — комбинация методов с использованием сертифицированных диагностических реагентов и тест-систем.

Несмотря на то, что важной задачей является грамотная просветительная работа, особенно с молодыми людьми как наиболее сексуально активной возрастной группой, очень важно делать максимальный акцент на применении барьерных методов контрацепции. Наибольшая частота смены партнеров наблюдается именно среди молодежи, что во много раз повышает риск инфицирования. Заболевая рано (в 16–18 лет), к 22–25 годам многие уже не могут полноценно реализовать свою репродуктивную функцию, причиной чего является длительно текущий хронический воспалительный процесс, а подчас и осложненный. В подобных случаях — а с этим приходится сталкиваться все чаще — необходимо применение максимально эффективных, чувствительных ко многим возбудителям лекарственных средств, избегая нерационального использования множества препаратов и учитывая тот факт, что подобные пациентки прежде получали лечение различными антибиотиками.

В связи со всем вышесказанным очевидно, что раннее адекватное лечение воспалительных заболеваний способно предотвратить развитие множества тяжелых последствий для организма человека, особенно для его репродуктивной функции. Из-за серьезных потенциальных осложнений при не (или поздно) диагностированном случае ВЗОМТ, авторами принят подход использования минимальных критериев при установлении диагноза.

#### Минимальные критерии ВЗОМТ:

- болезненность при пальпации в нижней части живота;
- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

Эмпирическое лечение ВЗОМТ должно начинаться сразу у сексуально активных молодых женщин и других, подверженных риску ИППП, при наличии изложенных выше критериев и при отсутствии другой установленной причины этих симптомов (аппендицит, внематочная беременность).

При выборе терапии урогенитальной инфекции необходимо руководствоваться данными об эффективности антибактериального препарата (не ниже 95%), учитывать наличие полимикробной флоры, исключать элемент полипрагазии.

Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром и обладают высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике. Они имеют широкий антимикробный спектр: грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, микоплазмы, хламидии, риккетсии, боррелии. Оказывают системное действие при генерализованных инфекциях. Фторхинолоны обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь и оптимальной фармакокинетикой, которая обеспечивает высокие бактерицидные и необходимые терапевтические концентрации препаратов в органах и различных средах организма. Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов в ткани пищевого канала, мочеполовых и дыхательных путей, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным. Показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну составляет 50–150%, а в спинно-мозговую жидкость, жир и ткани глаза — менее 50%. Фторхинолоны хорошо проникают в различные клетки людей (полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги), где их концентрации в 2–12 раз превышают внесклеточные концентрации. Хорошее проникновение фторхинолонов в клетки макроорганизма имеет большое значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией. Оптимальные фармакокинетические характеристики фторхинолонов (быстрое всасывание из пищевого канала, длительное пребывание в организме, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки, элиминация почечным и внепочечным путями, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками) обеспечивают высокую эффективность препаратов при применении внутрь. Важной особенностью фторхинолонов последних поколений является медленное развитие устойчивости по сравнению с другими классами антибиотиков. Фторхинолоны часто активны в отношении штаммов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов, в том числе к традиционно применяющимся в урогинекологической практике. Фторхинолоны обладают выраженным постантибиотическим эффектом, относительно низкой токсичностью, хорошей

переносимостью больными. Учитывая проблемы резистентности, необходимо отметить, что фторхинолоны — одна из наиболее динамично развивающихся групп антибактериальных препаратов.

Важной особенностью антибактериального действия фторхинолонов является наличие двух мишеней действия в бактериальной клетке — ферментов (топоизомеразы 2-го типа), ответственных за изменение пространственной конфигурации бактериальной ДНК: ДНК-гираза (топоизомеразы-2) и топоизомеразы-4. ДНК-гираза осуществляет суперспирализацию бактериальной ДНК, а топоизомеразы-4 — разделение дочерних хромосом в процессе репликации. Ключевым моментом в действии фторхинолонов становится образование трехкомпонентного комплекса: бактериальная ДНК—фермент—фторхинолон. Указанный комплекс предотвращает репликацию бактериальной ДНК, а в результате того, что топоизомеразы обладают расщепляющей активностью, происходит разрушение молекулы ДНК. Уровень антибактериальной активности хинолонов определяется степенью их сродства к ферментам топоизомеразам. У грамотрицательных бактерий наибольшее сродство хинолоны проявляют к ДНК-гиразе, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия. У грамположительных бактерий для большинства хинолонов первичной мишенью действия является топоизомеразы-4. Главный механизм устойчивости ко фторхинолонам — изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах, следствием чего являются аминокислотные замены в молекулах ферментов. Частота возникновения мутаций и формирование устойчивых штаммов возможны лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. Считают, что такие фторхинолоны, как моксифлоксацин, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что мутации для формирования устойчивого штамма должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двух мутаций существенно ниже, чем одиночных. По химической структуре моксифлоксацин отличается от других представителей группы фторхинолонов. За счет введения в хинолиновое кольцо метокси-группы (ОСН<sub>3</sub>) и циклопропильного радикала резко возрастает активность этого соединения в отношении грамположительных бактерий, и достигается максимальная бактерицидная активность в отношении атипичных внутриклеточных микроорганизмов (хламидии и уреоплазмы). При этом моксифлоксацин сохраняет характерную для фторхинолонов высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий. Большое клиническое значение имеет антианаэробная активность препарата. Моксифлоксацин, ингибируя ферменты топоизомераз-2 (ДНК-гиразы) и топоизомераз-4, проявляет бактерицидный эффект на уровне минимальных подавляющих концентраций. *In vitro* МПК<sub>90</sub> моксифлоксацина для *Chlamydia trachomatis* составляет 0,06–0,12 мг/л, для *M. hominis* — 0,06 мг/л, для *U. urealyticum* — 0,25 мг/л, причем в отношении хламидий значения его МПК и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) совпадают.

В различных исследованиях *in vitro* были получены убедительные данные о высокой активности моксифлоксацина в отношении основных возбудителей ВЗОМТ. Так, его активность в отношении анаэробных микроорганизмов сопоставима с таковой у метронидазола и в зависимости от концентрации составляет 91–96%. При этом активность моксифлоксацина против анаэробов оказалась в 16 раз выше, чем у таких широко применяемых антибиотиков, как ципрофлоксацин, офлоксацин и цефокситин (К.Е. Aldridge, D.S. Ashcraft, 1997). В концентрации 0,5 мг/л активность моксифлоксацина в отношении различных штаммов микоплазм достигает 100% (С.М. Vebear et al., 1998). По сравнению с другими представителями группы фторхинолонов (офлоксацином, левофлоксацином, гатифлоксацином, гемифлоксацином и гаренофлоксацином) именно этот антибиотик оказался наиболее активным *in vitro* в отношении 44 изученных штаммов *C. trachomatis* (С.М. Vebear et al., 2008). Показано, что по активности в отношении хламидий моксифлоксацин превосходит такие макролиды, как эритромицин и азитромицин (W.L. Williams et al., 2006). Моксифлоксацин на 40% связывается с белками плазмы (в основном с альбумином) и быстро распределяется по тканям, создавая бактерицидную концентрацию практически во всех системах организма и поддерживая ее в течение суток. Биодоступность моксифлоксацина при пероральном приеме составляет не менее 90%. После однократного применения максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в среднем через 2–3 часа, период полувыведения — 12–14 часов, что обуславливает прием моксифлоксацина 1 раз в сутки. Такой режим приема определяет высокую комплаентность лечения. По обобщенным данным литературы, охватывающим более 5000 пациентов, отмечена хорошая переносимость препарата.

Благодаря широкому спектру активности моксифлоксацина, действующего на большинство возбудителей заболеваний мочеполовой сферы, он может быть хорошей альтернативой традиционным двух-трехкомпонентным схемам лечения. При терапии неосложненных ВЗОМТ моксифлоксацин (в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней) сравним по клинической эффективности (96,6% и 98%) с комбинацией ципрофлоксацина (в дозе 500 мг однократно), доксицилина (в дозе 100 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (в дозе 500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней (M.J. Heystek, J.D.C. Ross, PID Study Group). При этом бактериологическая эффективность моксифлоксацина выше, чем в группе сравнения (92,5% и 88,2% соответственно). Кроме этого, моксифлоксацин дает клинически значимый постантибиотический эффект.

Данные многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования MAIDEN, в ходе которого эффективность и переносимость моксифлоксацина в таблетках (в дозе 400 мг в сутки, n=275), назначаемого пациенткам с неосложненными ВЗОМТ в режиме монотерапии, сравнивали с широко применяемой в практике комбинацией офлоксацина (в дозе 400 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (в дозе 500 мг 2 раза в сутки, n=289). При равнозначной клинической

и бактериологической эффективности обеих указанных схем монотерапия моксифлоксацином характеризовалась лучшим профилем безопасности и переносимости: количество побочных эффектов и случаев прекращения лечения было меньшим, чем при использовании комбинации офлоксацина и метронидазола (J.D.C. Ross, H.S. Cronje, T. Paskowski et al., 2006).

Отсутствие гепатотоксического действия и клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами делают возможным, при необходимости, использование моксифлоксацина в комбинированных схемах лечения.

В своей практике для терапии острых неосложненных ВЗОМТ использовался моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней.

При диагностированной моноинфекции применялся: хламидиоз — моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки (10 дней); уреамикоплазменная инфекция — моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день (10 дней).

При сочетании с кандидозом в схему лечения целесообразно включать флуконазол 150 мг однократно или 50 мг — 1 раз в день на протяжении 7 дней.

Таким образом, в настоящее время терапия ВЗОМТ должна назначаться по минимальным диагностическим критериям и быть прямо направлена против всех компонентов полимикробной флоры, которую чаще всего выделяют у больных с инфекциями малого таза. Требования к препаратам, применяемым для их лечения, достаточно высоки. Во-первых, неудачи в лечении распространенных социально опасных заболеваний неприемлемы; во-вторых, лечение должно быть эффективным независимо от того, где оно проводится (в центральном или периферическом лечебном учреждении). Не менее важным является правильная превентивная антибактериальная терапия при инвазивных гинекологических вмешательствах и операциях в зависимости от степени инфекционного риска.

## Литература

1. Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006.
2. Morbidity and Mortality. Weekly Report // Recommendations and Reports. — 2006. — Vol. 4. — P. 55: RR-11.
3. Waites K.B., Katz B., Robert L. et al. Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens // Clin. Microb. — 2005. — Vol. 18 (4). — P. 757–789.
4. Иванова М.А. Обзор ЦНИИОИЗ Росздрава, 2007.
5. Стратегия в области репродуктивного здоровья. Материалы ВОЗ. — Женева, 2006.
6. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Метод. пособие. — М., 2005. — 52 с.
7. Jeffrey F. Peipert, Genital Chlamydial Infections // NEJM. — 2003. — Vol. 15.
8. Sorvillo F., Smith L., Kerndt P., Ash L. Trichomonas vaginalis, HIV, and African-Americans // CDC. — 2001. — Vol. 7 (6).
9. Халдин А.А. Негонококковые урогенитальные инфекции и заболевания репродуктивной системы: терапевтическое применение моксифлоксацина // Фарматека. — 2004. — №1.
10. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н и др. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Клин. микробиол., антимикроб. химиотерапия. — 2004. — №6 (2). — С. 201–203.
11. Abele-Horn M., Scholz M. et al. U. urealyticum colonization as risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2000. — Vol. 79. — P. 973–978.
12. Abele-Horn M., Wolff C. et al. Association of U. urealyticum biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients and gynecological patients with PID // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 1199–1202.

Статья впервые была опубликована в журнале «Трудный пациент», № 1, 2010. Печатается в сокращении.

дайджест

дайджест

дайджест

## Эффективность азитромицина при воспалительных заболеваниях органов малого таза

В настоящее время воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) относятся к числу наиболее широко распространенных заболеваний во всем мире. Под термином ВЗОМТ понимают целый спектр воспалительных процессов верхнего отдела женского репродуктивного тракта.

Учитывая, что хламидийная инфекция является одним из основных факторов развития ВЗОМТ, которые, в свою очередь, приводят к серьезным осложнениям (бесплодие, эктопическая беременность, преждевременные роды, инфекции новорожденных), эксперты считают оправданным включение азитромицина в схемы лечения инфекций верхних отделов репродуктивного тракта.

Спектр действия антибактериальных препаратов или их комбинаций, назначаемых для лечения ВЗОМТ, должен перекрывать большинство потенциальных возбудителей, прежде всего — *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. В сравнительном рандомизированном исследовании была изучена эффективность комбинаций «цефтриаксон + доксициклин» и «цефтриаксон + азитромицин» при лечении ВЗОМТ у небеременных женщин. Пациентки с ВЗОМТ получали 250 мг цефтриаксона внутримышечно

и были рандомизированы либо в группу терапии доксициклином в дозе 200 мг в сутки, либо в группу лечения азитромицином 1 г в неделю. Курс лечения составил 14 дней. Эффективность терапии у пациенток, полностью завершивших лечение в соответствии с протоколом, составила 98,2% (56 из 57 пациенток; 95% ДИ, 0,9–0,99) и 85,7% (42 из 49 пациенток; 95% ДИ 0,72–0,93) в группах применения азитромицина и доксициклина соответственно. В популяции пациенток, подлежащих лечению, частота клинического излечения в группе применения азитромицина была достоверно выше, чем при использовании доксициклина ( $p=0,01$ ).

Таким образом, включение азитромицина в схемы лечения ВЗОМТ является перспективным и необходимым, поскольку азитромицин активен в отношении основных возбудителей, обеспечивает создание терапевтической концентрации в очаге воспаления, является эффективным при ВЗОМТ по данным сравнительных клинических исследований, а также оказывает иммуномодулирующее действие.

[www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru)



Ю.А. Бунин,  
Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

# Современные подходы и перспективы фармакотерапии фибрилляции предсердий

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающийся вид тахикардии, распространенность которого в общей популяции составляет 0,4–1,0% [1] и увеличивается с возрастом. На пациентов в возрасте 65–85 лет приходится около 70% всех случаев ФП. Средний возраст больных ФП составляет 75 лет. ФП чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и редко регистрируется у детей и подростков. Так, в Cardiovascular Health Study среди 5201 человека в возрасте 65–79 лет ФП диагностирована у 4,8% женщин и 6,2% мужчин, а в возрасте 80 лет и старше — соответственно у 6,7% и 8% [2]. Не менее трети госпитализированных по поводу нарушений ритма сердца составляют больные ФП [3]. Во многих странах прогнозируется значительное увеличение числа пациентов с ФП. Предполагается, что в США к 2050 году их количество возрастет с 2,3 млн до 10 млн.

ФП является причиной инсульта в 15–20% случаев [4]. Она также ассоциируется с увеличением смертности (в 1,5 раза у мужчин и в 1,9 раза у женщин) [5]. Это, вероятно, определяется тяжестью основного заболевания сердца, а не самой аритмией. Кроме того, ФП приводит к возрастанию риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным Framingham Heart Study при наблюдении в течение 38 лет ХСН диагностирована у 20,6% мужчин и 26% женщин с ФП. При отсутствии ФП сердечная недостаточность была выявлена соответственно у 3,2% и 2,9% больных [6].

## Общие принципы и стратегия антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

Ниже представлены основные направления в лечении ФП.

1. Установление причины ФП и устранение причинных факторов (хирургическое лечение митрального порока, лечение гипертиреоза, ограничение или прекращение приема алкоголя, устранение передозировки сердечных гликозидов, симпатомиметиков и др.).

2. Стратегия контроля синусового ритма (купирование и предупреждение рецидива аритмии).

3. Стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при сохраняющейся ФП.

4. Профилактика тромбоэмболических осложнений.

Для выполнения перечисленных задач при обследовании больного с ФП необходимо выяснить:

- продолжительность аритмии;
- характер и тяжесть ее симптомов;
- наличие ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний;
- наличие других (не сердечно-сосудистых) заболеваний, которые могут оказать влияние на течение ФП и выбор терапии;
- необходимость кратковременного или длительного лечения;
- целесообразность фармакотерапии или немедикаментозных методов лечения.

В случае принятия решения о медикаментозном лечении ФП следует выбрать его стратегию:

- «ритм-контроль» — фармакологическая кардиоверсия или электроимпульсная терапия (ЭИТ) с последующей профилактической антиаритмической терапией;
- «частота-контроль» — только назначение препаратов, влияющих на проводимость в атриовентрикулярном (АВ) узле, но без купирования приступов аритмии (исключение — осложненное течение ФП).

Даже если предпочтение отдается первой стратегии («ритм-контроль»), как правило, уделяют внимание регулированию частоты желудочковых сокращений во время рецидива аритмии. В обоих случаях обязательным является проведение антитромботической терапии для предупреждения тромбоэмболических осложнений. Результаты рандомизированных клинических исследований по сравнению двух стратегий ведения больных с ФП суммированы в таблице 1.

Длительное время считалось, что традиционное купирование пароксизма аритмии с последующим удержанием синусового ритма антиаритмическими препаратами должно уменьшать количество осложнений и улучшать качество жизни пациентов. Однако анализ рандомизированных контролируемых исследований (табл. 1) показал, что имеется статистически недостоверная ( $p=0,08$ )



Таблица 1. Исследования по сравнению стратегий «частота-контроль» и «ритм-контроль» у больных с фибрилляцией предсердий [1]

Исследование	Количество больных	Продолжительность наблюдения	Возраст, лет (M±SD)	Инсульт		Смерть	
				«Частота-контроль»	«Ритм-контроль»	«Частота-контроль»	«Ритм-контроль»
AFFIRM (2002)	4060	3,5	70±9	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE (2002)	522	2,3	68±9	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF (2000)	252	1,0	61±10	0/125	2/127	2/125	2/127
STAF (2003)	200	1,6	66±8	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFTE (2004)	205	1,7	61±11	1/101	3/104	1/101	3/104

тенденция к увеличению смертности таких больных (исследование AFFIRM) [7]. При этом нет различий в количестве других осложнений (включая инсульты) по данным остальных исследований между стратегиями контроля ритма и контроля ЧСС.

Определенные сложности представляет сравнение двух стратегий лечения ФП при сердечной недостаточности. Так, в исследовании RACE у 261 пациента с ФП и ХСН II–III ФК по NYHA смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и количество госпитализаций из-за обострения ХСН констатировались реже при проведении традиционного лечения («ритм-контроль») [8]. Эти результаты не подтвердились в недавно завершеном исследовании Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF), специально посвященном данной проблеме (1376 больных с ФП и ХСН, продолжительность наблюдения — 37 месяцев) [9]. Для профилактики рецидивов аритмии, в основном, использовался амиодарон (реже — соталол или дофетилид), а ЧСС уменьшалась при применении блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -адреноблокаторов) или дигоксина (иногда обоих препаратов). Достоверных различий в группах «ритм-контроль» и «частота-контроль» по сердечно-сосудистой смертности (26,7% и 25,2%,  $P=0,59$ ), количеству инсультов, ухудшению течения ХСН не было. Таким образом, и у больных с сердечной недостаточностью ни одна из стратегий не дает преимущества.

Однако результаты обсуждаемых исследований не могут экстраполироваться на молодых пациентов с ФП, так как средний возраст больных в них превышал 65 лет. Необходимо указать на то, что назначение антиаритмических препаратов ассоциировалось с увеличением смертности, а наличие синусового ритма — с ее снижением [10].

Завершая анализ двух стратегий лечения больных с ФП, можно сделать следующие выводы.

1. Не получено доказательств преимущества ни одной из стратегий.
2. У пожилых больных (старше 65 лет) с высоким риском аритмогенных эффектов при приеме антиаритмических препаратов в большинстве случаев целесообразно только контролировать ЧСС [11].
3. Теоретически у молодых больных с симптомной ФП и без выраженных структурных поражений миокарда может иметь преимущество стратегия контроля ритма. Однако для такого мнения в настоящее время нет достаточных доказательств (необходимо проведение крупных контролируемых исследований).
4. При высоком риске тромбоэмболических осложнений и рецидива ФП антиромботическая терапия

(пероральные антикоагулянты) должна продолжаться длительно и после восстановления синусового ритма (возможны бессимптомные рецидивы аритмии).

5. Необходимо быстрое прекращение неэффективной профилактической антиаритмической терапии (стратегия «ритм-контроль»), так как в этом случае только увеличивается риск развития тяжелых аритмогенных эффектов.

6. Продолжать поиск новых эффективных и безопасных антиаритмических препаратов или немедикаментозных способов удержания синусового ритма для улучшения результатов лечения при контроле сердечного ритма [12].

#### Урежение частоты желудочковых сокращений, профилактика тромбоэмболических осложнений и рецидивов фибрилляции предсердий

Важной задачей лечения тахисистолической ФП является урежение ЧСС. Она становится одной из основных (наряду с профилактикой тромбоэмболических осложнений) в случаях проведения стратегии «частота-контроль» и при постоянной форме аритмии. К сожалению, до сих пор не существует целевых уровней и общепринятых стандартных методов оценки контроля ЧСС при хронической ФП. Эксперты ACC/ANA/ESC предполагают, что ЧСС должна составлять 60–80 в минуту в покое и 90–115 в минуту — во время умеренной физической нагрузки [1]. Так, в цитируемом ранее исследовании AFFIRM адекватным считался контроль частоты желудочковых сокращений, при котором в покое она была 80 и менее в минуту, а во время теста с 6-минутной ходьбой — не превышала 110 в минуту [7]. Однако в исследовании RACE критерием удовлетворительной ЧСС являлся ее уровень в покое менее 100 в минуту [8]. I.C. Van Gelder и соавторы, оценив отдаленные результаты этих двух исследований в группах «частота-контроль», установили отсутствие различий в количестве случаев комбинированной конечной точки (смертность, госпитализации, инфаркт миокарда) у больных с ЧСС  $\leq 80$  и  $\leq 100$  в минуту [13]. В то же время, при ЧСС в покое более 100 в минуту прогноз был достоверно хуже. Исходя из этих данных, можно считать, что частота желудочковых сокращений в покое при длительно сохраняющейся ФП должна быть, по крайней мере, меньше 100 в минуту. Для более детальных рекомендаций нужны дополнительные исследования по обсуждаемой проблеме.

По данным клинических исследований успешный медикаментозный контроль частоты желудочковых сокращений у больных с ФП достигает 80–90% [1]. С этой

Таблица 2. Препараты, используемые для контроля ЧСС у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий

Препарат <sup>a</sup>	Внутривенно		Перорально	
	Доза	Начало действия	Доза	Начало действия
Верапамил <sup>ef</sup>	5–10 мг (0,075–0,15 мг/кг) в течение 2 мин	3–5 мин	120–360 мг в сутки (в том числе с замедленным высвобождением)	1–2 часа
Пропранолол <sup>b</sup>	5–10 мг (до 0,15 мг/кг) в течение 5 мин	5 мин	80–240 мг в сутки	1,0–1,5 часа
Дилтиазем <sup>ef</sup>	20 мг (0,25 мг/кг) в течение 2 мин; продолжительная инфузия 5–15 мг/ч	2–7 мин	180–360 мг в сутки (в том числе с замедленным высвобождением)	2–4 часа
Метопролол <sup>ef</sup>	2,5–5 мг в течение 2 мин (можно ввести до 3 доз по 5 мг)	5 мин	25–100 мг дважды в день	4–6 часов
Эсмолол <sup>b</sup>	0,5 мг/кг в течение 1 мин; продолжительная инфузия 0,05–0,2 мг/кг в минуту	5 мин		
Дигоксин <sup>cf</sup>	0,25 мг каждые 2–4 часа до суммарной дозы не более 1,5 мг; поддерживающая доза — 0,125–0,25 мг	1–2 часа	0,25 мг дважды в день на протяжении 2 дней; поддерживающая доза — 0,125–0,375 мг в сутки	2 дня
Амиодарон <sup>d</sup>	150 мг за 10 мин (15 мг/мин), затем инфузия до 1,2–1,8 г в сутки (50 мг/ч)	30–40 мин (урежение ЧСС)	800 мг в сутки — 1 неделя, 600 мг в сутки — 1 неделя, 400 мг в сутки — 4–6 недель; поддерживающая доза — 200 мг в сутки	1–3 недели

Примечания: <sup>a</sup> — при трепетании предсердий менее эффективно; <sup>b</sup> — другие β-адреноблокаторы могут использоваться с этой целью; при систолической сердечной недостаточности рекомендуются метопролола сукцинат, бисопролол, карведилол, небиволол (только перорально, титровать дозу); <sup>c</sup> — препарат первой линии только при застойной сердечной недостаточности; <sup>d</sup> — пероральное применение амиодарона не должно быть средством первой линии для урежения ЧСС, так как при его длительном использовании возможно развитие известных побочных эффектов; <sup>e</sup> — при сердечной недостаточности или фракции выброса <40% — препараты противопоказаны; <sup>f</sup> — противопоказаны при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта.

целью используется внутривенное (в/в) введение или пероральный прием β-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема, сердечных гликозидов (предпочтение отдается дигоксину), амиодарона (перорально амиодарон назначается очень редко) (табл. 2).

Сердечные гликозиды малоэффективны для контроля ЧСС у пациентов с ФП, ведущих активный образ жизни, и в тех клинических случаях, когда существенно повышается уровень катехоламинов в плазме крови (послеоперационный период, гипоксия, инфекция и др.). Последнее обусловлено тем, что у данной группы препаратов первичным механизмом урежения частоты желудочковых сокращений является увеличение парасимпатического тонуса. Поэтому сердечные гликозиды могут быть препаратами выбора, очевидно, только в двух ситуациях: при систолической ХСН и у больных с малой физической активностью. В большинстве других случаев надо отдавать предпочтение недигидропиридиновым антагонистам кальция (верапамил, дилтиазем) или β-адреноблокаторам. Напомним, что применение сердечных гликозидов, верапамила и дилтиазема противопоказано при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ). Кроме того, два последних препарата не должны назначаться больным с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). В неотложных ситуациях урежение ЧСС при систолической ХСН или фракции выброса (ФВ) менее 40% проводят с помощью в/в введения только сердечных гликозидов или амиодарона.

Выбор между β-адреноблокаторами и недигидропиридиновыми антагонистами кальция определяет клинический сценарий заболевания, так как их эффективность приблизительно одинакова. У больных, перенесших инфаркт миокарда, β-адреноблокаторы являются препаратами выбора, потому что они улучшают прогноз. Фибрилляция предсердий, индуцируемая физической

нагрузкой, — еще одно показание для применения β-адреноблокаторов. Это же относится к больным, причиной ФП у которых является гипертиреоз, хронические формы ишемической болезни сердца — ИБС (исключение — вариантная стенокардия). В то же время, верапамилу или дилтиазему надо отдать предпочтение при наличии противопоказаний к β-адреноблокаторам. Прямое сравнение верапамила с дилтиаземом показало их одинаковую эффективность в урежении ЧСС при ФП [14]. Иногда в/в и пероральное применение антагонистов кальция и β-адреноблокаторов может быть ограничено артериальной гипотензией. В этом случае дигоксин является альтернативой данным препаратам.

При отсутствии эффекта от монотерапии для урежения частоты сокращений желудочков можно назначить комбинацию дигоксина с β-адреноблокаторами или недигидропиридиновыми антагонистами кальция. Не рекомендуется сочетать β-адреноблокаторы с верапамилем или дилтиаземом. Концентрация дигоксина в плазме крови и риск развития интоксикации увеличиваются при его совместном применении с верапамилем, амиодароном, пропafenоном. Если высокая частота желудочковых сокращений при ФП не контролируется фармакотерапией, возрастает риск развития тахикардия-индуцированной кардиомиопатии. В этом случае возможно проведение катетерной аблации АВ узла с имплантацией электрокардиостимулятора (для больных с ХСН может быть показана бивентрикулярная стимуляция).

Неклапанная ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5–7 раз по сравнению с контрольной группой (больные без ФП), а при ревматическом митральном стенозе с хронической ФП он возрастает в 14–17 раз [15]. Частота ишемического инсульта при неревматической ФП в среднем составляет 4–5% в год.

В то же время, у больных, имевших в анамнезе инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, риск его повторного развития существенно увеличивается (до 14% в год) [16]. ФП является причиной инсульта у 7–31% больных старше 60 лет и у 36% больных в возрасте 80–89 лет [1]. Низкий риск инсульта у больных с идиопатической ФП моложе 60 лет — 1–2% в год.

Современные исследования с использованием чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) показывают, что при ФП более чем в 90% случаев тромб образуется в ушке левого предсердия (УЛП). С помощью этого метода он обнаруживается у 14% больных с продолжительностью ФП 72 часа. В ряде случаев возможно формирование тромба в УЛП и при существовании ФП менее 2 суток. Одной из важнейших причин тромбообразования является ухудшение кровотока в ЛП/УЛП (появление спонтанного эхоконтрастирования), обусловленное снижением их сократимости во время ФП по сравнению с синусовым ритмом. Кроме того, формированию тромба у больных с ФП способствует системная и региональная гиперкоагуляция.

Независимо от способа кардиоверсии (фармакологическая, электрическая или спонтанная) сократимость ЛП/УЛП восстанавливается постепенно («оглушенный» миокард). В ряде случаев для этого требуется 3–4 недели синусового ритма. В течение данного срока остается повышенным риск тромбоэмболических осложнений.

До 1990 года антитромботическую терапию для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у больных с ФП проводили лишь при наличии ревматических пороков или протезированных клапанов сердца. Антикоагулянты также использовались у больных, перенесших инсульт, для предупреждения его рецидива. Появление современных данных о значительном риске тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП потребовало оценки различных фармакологических способов их профилактики.

Мета-анализ 6 рандомизированных исследований (AFASAKI, SPAFI, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT) по первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП показал, что пероральные антикоагулянты — антагонисты витамина К (АВК) — уменьшают риск развития инсульта на 62% по сравнению с плацебо (95% ДИ от 48 до 72%) [16]. Оптимальное соотношение эффективности лечения и случаев тяжелых кровотечений (около 1,2% в год) достигается при уровне международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0. Так как у больных старше 75 лет геморрагии развиваются чаще, целевой уровень МНО у них при первичной профилактике инсульта, вероятно, должен быть меньше — около 2,0 (1,6–2,5). В настоящее время предпочтение отдается производным кумарина (варфарин, аценокумарол) перед другой группой АВК — производных индандиона (фенилин) в связи с их хорошей биодоступностью и стабильностью достигнутой гипокоагуляции. В последние годы выявлены генетические факторы (генный полиморфизм), которые влияют на чувствительность больного к варфарину [18].

Аспирин значительно менее эффективен в предотвращении ишемического инсульта, чем АВК. По данным

мета-анализа пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (AFASAKI, SPAFI, EAFT, ESPSII, LASAF) он редуцирует количество нарушений мозгового кровообращения только на 19% (95% ДИ от 2 до 34%) [16].

В настоящее время проводится или планируется выполнение ряда исследований, в которых будут изучены новые антикоагулянты с целью поиска препаратов более безопасных, чем варфарин, и не требующих постоянного мониторинга системы свертывания крови.

К этим новым антикоагулянтам относятся: прямой ингибитор тромбина дабигатран (будет проходить с участием 15 тысяч больных с ФП), а также прямые и непрямые ингибиторы Ха фактора [19]. Разрабатываются методы нефармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП.

В дополнение к прямой хирургической ампутации УЛП проводятся исследования по его катетерной или трансперикардиальной облитерации [20]. Эксперты ACC/AHA/ESC в рекомендациях по лечению ФП разделили все факторы риска тромбоэмболических осложнений на три группы.

#### 1. Менее обоснованные

##### или ненадежные факторы риска:

- женский пол;
- возраст от 65 до 74 лет;
- ишемическая болезнь сердца;
- тиреотоксикоз.

#### 2. Факторы среднего риска:

- возраст 75 лет и больше;
- артериальная гипертензия;
- сердечная недостаточность;
- ФВ ЛЖ 35% или меньше;
- сахарный диабет.

#### 3. Факторы высокого риска:

- инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения или системная эмболия в анамнезе;
- митральный стеноз;
- искусственный клапан сердца.

В связи с этим делением был предложен следующий подход к антитромботической терапии (табл. 3) [1].

### Основные принципы профилактики рецидивов пароксизмальной и персистентной фибрилляции предсердий

Выбор препарата для удержания синусового ритма зависит от ряда факторов. Последние включают эффективность антиаритмического препарата, риск развития кардиальных и некардиальных побочных реакций

Таблица 3. Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП\*

Факторы риска	Рекомендуемое лечение
Нет факторов риска	Аспирин (81–325 мг в сутки)
Один фактор среднего риска	Аспирин (81–325 мг в сутки) или варфарин (МНО 2,0–3,0, цель — 2,5)
Любой фактор высокого риска или более одного фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0–3,0, цель — 2,5)**

Примечания: \* — адаптировано из ACC/AHA/ESC guidelines; \*\* — при механических клапанах сердца МНО более 2,5.

при его применении, наличие или отсутствие сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний. Лечение антиаритмическим препаратом должно начинаться с минимально эффективной дозы, а электрокардиограмма (ЭКГ) — регистрироваться после каждого ее увеличения. Необходимо учитывать сопутствующую терапию: например, дозы дигоксина и варфарина должны подвергаться коррекции при применении амиодарона, так как сочетание с ним приводит к увеличению концентрации дигоксина в плазме крови и возрастанию МНО.

Для профилактики рецидивов пароксизмальной и персистентной ФП у больных без органического поражения сердца используются антиаритмические препараты IA, IC и III классов. У данных больных, у которых возникновение пароксизмов аритмии связано с физической нагрузкой («адренергическая» ФП), могут применяться β-адреноблокаторы, но их эффективность меньше.

Больным с дисфункцией ЛЖ (систолическая сердечная недостаточность или ФВ ЛЖ <40%) терапия препаратами IA и IC классов противопоказана в связи с ухудшением прогноза жизни из-за увеличения риска развития аритмий. Кроме того, антиаритмические препараты IC класса не должны назначаться при хронической ИБС и, тем более, в случаях ее обострения (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда). На фоне их приема ишемия миокарда может вызвать значительное замедление проводимости и привести к злокачественным реципрокным (re-entry) желудочковым тахиаритмиям (ЖТ/ФЖ).

Антиаритмические препараты IA и IC классов уменьшают частоту активации предсердий, а дизопирамид и хинидин имеют еще и антихолинергическое действие. Поэтому они могут «улучшать» предсердно-желудочковое проведение и увеличивать частоту сокращений желудочков у больных, имеющих высокую ЧСС во время пароксизма ФП. По этой причине при проведении противорецидивного лечения целесообразно комбинировать их с препаратами, угнетающими проводимость в АВ узле (β-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды). Кроме того, надо иметь в виду, что при лечении ФП препаратами IC класса она может трансформироваться в трепетание предсердий (ТП).

При синдроме слабости синусового узла (СССУ) для безопасного проведения антиаритмической терапии показана имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС).

Аритмогенное действие антиаритмических средств реже проявляется у больных с идиопатической ФП. Однако при тяжелом органическом поражении сердца, электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомagnesемия), гипоксии, нарушении функции почек и др. они возникают значительно чаще. Можно выделить два направления в развитии таких аритмий: утяжеление течения уже имевшейся аритмии (увеличение ее частоты и/или продолжительности) или появление нового нарушения ритма сердца (брадиаритмии или тахиаритмии). К наиболее тяжелым аритмиям, безусловно, относятся ФЖ, устойчивая мономорфная ЖТ (МЖТ) и полиморфная ЖТ (ПМЖТ) при удлинненном интервале QT («torsades de pointes»). Чаще всего они развиваются при применении антиаритмических препаратов IA, IC и III классов.

Надо иметь в виду, что у больных с сердечной недостаточностью, нарушением функции синусового узла, атриовентрикулярной или внутрижелудочковой блокадой подбор профилактической терапии любыми антиаритмическими препаратами целесообразно проводить в клинике.

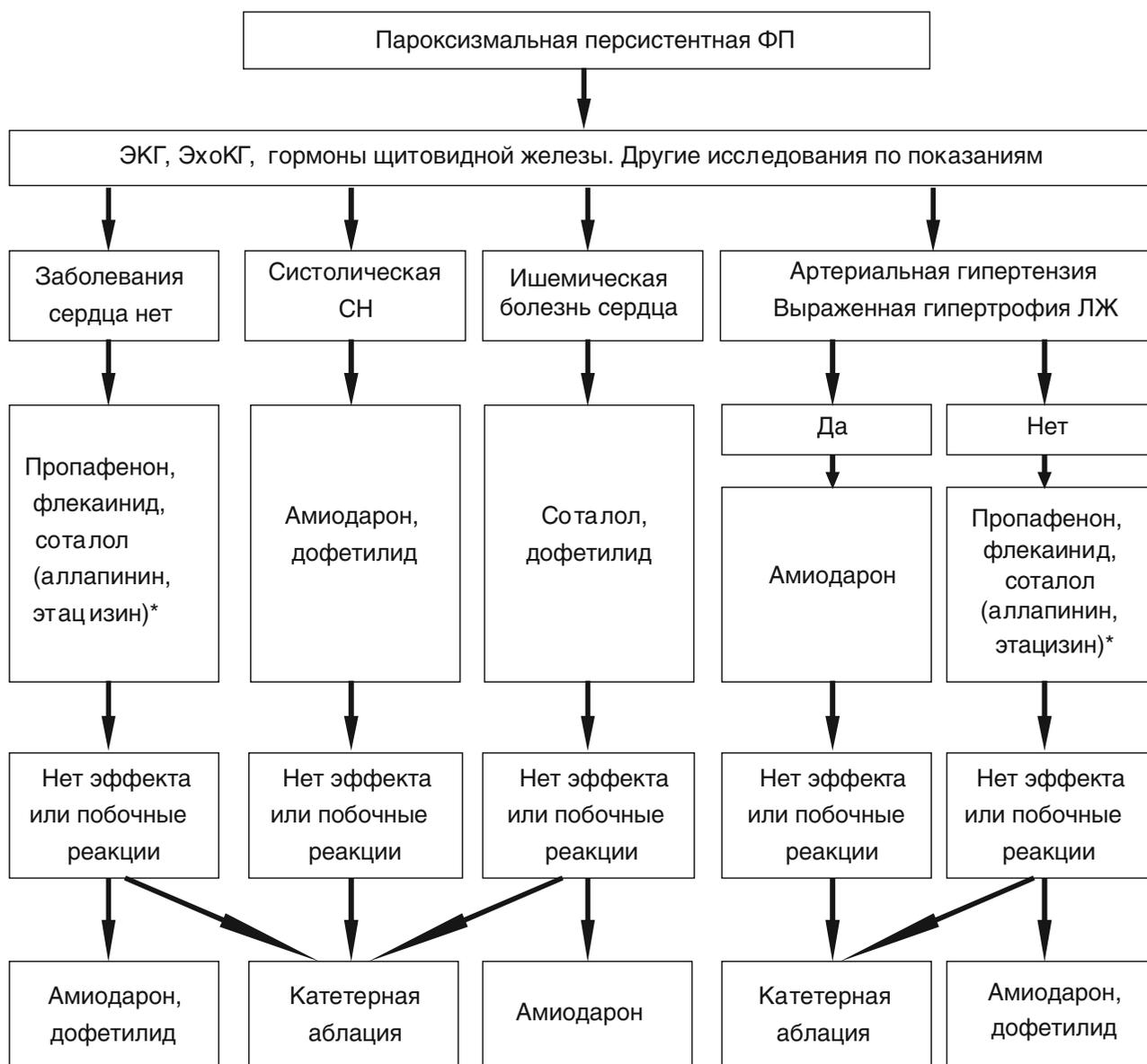
Опубликовано более 30 крупных контролируемых исследований, посвященных оценке профилактической антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной и персистентной ФП. Их анализ показывает, что к препаратам первого ряда в предупреждении рецидивов ФП можно отнести амиодарон, соталол и препараты IC класса (пропафенон, флекаинид). Эффективность соталола в профилактике пароксизмов ФП высокая и сопоставима с препаратами IC класса [21]. Эффективен при наджелудочковых тахиаритмиях (включая ФП) антиаритмический препарат IC класса аллапинин, являющийся производным алкалоида лаппаконитина, выделенного из растения аконита белоустого. Его эффективность в профилактике пароксизмальной ФП составляет 50–70% (наблюдение до 24 месяцев) [22].

В процессе антиаритмической терапии надо контролировать ширину комплекса QRS (особенно когда назначаются антиаритмические препараты IC класса), продолжительность интервалов QT (терапия препаратами IA и III классов) и PR (назначение аллапинина, этацизина, флекаинида, пропафенона, амиодарона, соталола). Ширина комплекса QRS не должна увеличиваться более чем на 50% от исходного уровня, а QTC не должен превышать 500 мс.

### **Выбор препарата для профилактической антиаритмической терапии пароксизмальной и персистентной фибрилляции предсердий**

Приступая к анализу алгоритма проведения противорецидивной терапии ФП (рисунк), еще раз подтвердим, что выбор антиаритмического препарата основывается на оценке его эффективности и безопасности. Если эффективность антиаритмических препаратов приблизительно одинакова, основное значение приобретают противопоказания к нему, а также учет возможных побочных, в том числе аритмогенных, действий [15].

Можно согласиться с мнением, выраженным в международных рекомендациях по ведению больных с ФП, что противорецидивную терапию у больных без патологии сердца или с минимальными структурными его изменениями следует начинать с соталола или антиаритмических препаратов IC класса — пропафенона, флекаинида [1]. Эти препараты достаточно эффективны и лишены выраженных экстракардиальных побочных действий (добавим к ним отечественные препараты этого класса — аллапинин и этацин). Об эффективности аллапинина написано выше. Эффективность этацизина в профилактике пароксизмов ФП меньше — 40–58% (наблюдение в течение 6–24 месяцев) при более частом развитии побочных эффектов [22, 23]. Если эти препараты не предотвращают рецидивов ФП или их использование сопровождается побочными реакциями, нужно переходить к назначению антиаритмических препаратов второй линии (амиодарон, дофетилид) или применять нефармакологические методы лечения



**Рисунок. Алгоритм выбора препарата для профилактической антиаритмической терапии рецидивирующей пароксизмальной и персистентной фибрилляции предсердий (адаптировано из ACC/AHA/ESC guidelines) [1]**

Примечание: \* — отечественные антиаритмические препараты, не входящие в алгоритм ACC/AHA/ESC.

(катетерная деструкция). Отнесение амиодарона к антиаритмическим препаратам второй линии у данной категории больных, несмотря на его высокую эффективность, очевидно, оправдано из-за возможности появления известных побочных действий при его длительном применении.

У больных с «вагусной» ФП, вероятно, целесообразно начинать лечение с дизопирамида, обладающего антихолинергической активностью. В то же время, при «адренергической» ФП можно ожидать большего эффекта от терапии соталолом, β-адреноблокаторами, амиодароном.

Медикаментозное лечение ФП у больных с систолической ХСН, как правило, ограничивается использованием амиодарона и дофетилида [1]. Эффективность и безопасность амиодарона при сердечной недостаточности и ИБС (включая инфаркт миокарда) доказана достаточно давно, а дофетилида — в более поздних плацебо-контролируемых исследованиях DIAMOND-CHF и DIAMOND-MI [24]. В этих исследованиях дофетилид

не влиял на смертность, но способствовал достоверному увеличению сохранения синусового ритма у больных с ХСН и ФП/ТП.

У больных ИБС рекомендуется следующая последовательность назначения антиаритмических препаратов:

- 1 — соталол, дофетилид;
- 2 — амиодарон.

Соталол рассматривается экспертами ACC/AHA/ESC как препарат первого ряда при ИБС из-за того, что он сочетает в себе свойства β-адреноблокатора (безусловно, полезные при данном заболевании) и эффективного антиаритмического препарата III класса [1]. Кроме того, в отличие от препаратов I класса он не влияет отрицательно на прогноз у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Аритмогенные эффекты (брадикардия и желудочковая тахикардия, в том числе «torsades de pointes»), проявляющиеся иногда в основном в начале лечения соталолом, требуют ежедневной регистрации ЭКГ (контроль продолжительности интервалов QT, PQ, частоты

желудочковых сокращений, появления желудочковой эктопии) в первые 3–4 дня приема препарата. Однако у больных без тяжелого органического поражения миокарда, брадикардии, нарушений электролитного баланса и исходным некорригированным интервалом QT менее 450 мс проаритмическое действие соталола отмечается редко. Препараты IC класса не рекомендуются при коронарной болезни сердца, а IA класса (хинидин и дизопирамид) могут быть у них препаратами резерва (только при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ).

Артериальная гипертензия является независимым фактором риска развития ФП и ее осложнений, включая тромбоэмболии. Кроме того, приводя к гипертрофии ЛЖ, она увеличивает риск развития полиморфной ЖТ «torsades de pointes». В связи с этим антиаритмическим препаратам, которые существенно не влияют на продолжительность реполяризации и интервала QT (IC класс), а также амиодарону, хотя и удлиняющему их, но крайне редко вызывающему ПМЖТ, отдается предпочтение в предупреждении рецидивов ФП у больных с повышенным артериальным давлением и выраженной гипертрофией миокарда.

Таким образом, алгоритм фармакотерапии ФП при артериальной гипертензии представляется следующим (рисунок):

- выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (1,4 см и более) — только амиодарон;
- гипертрофии миокарда ЛЖ отсутствует или менее 1,4 см — начинать лечение с соталола или пропafenона, флекаинида (иметь в виду возможность применения отечественных антиаритмических препаратов IC класса аллапинина, этацизина), в случае их неэффективности — использовать амиодарон, дофетилид.

Препараты резерва: хинидин, дизопирамид (отсутствие эффекта от амиодарона и соталола или их плохая переносимость). Как и при ХСН, назначение пациентам с артериальной гипертензией препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) ассоциируется с уменьшением инцидентов ФП [25]. Это связано, во-первых, со снижением артериального давления, во-вторых — с их влиянием на редукцию структурных изменений миокарда.

B.N. Singh (США) и E. Aliot (Франция) в 2007 г. опубликовали в *European Heart Journal* статью, в которой констатировали необходимость поиска новых путей увеличения эффективности и безопасности медикаментозного лечения ФП [26]. По их мнению, для достижения этой цели надо использовать следующие подходы:

- создание новых антиаритмических препаратов;
- использование комбинаций антиаритмических препаратов различных классов;
- изучение эффективности комбинаций антиаритмических с неантиаритмическими препаратами.

Авторы считают, что в идеале новый антиаритмический препарат должен обладать следующими свойствами:

- отсутствие проаритмического действия;
- эффективность и безопасность при наджелудочковых и желудочковых аритмиях;
- увеличение выживаемости или отсутствие влияния на нее;

- сохранение эффективности при длительном применении, отсутствии существенных побочных, в том числе органотоксичных, действий;

- положительный инотропный эффект, увеличение ФВ ЛЖ при ее снижении;

- совместимость с другими часто используемыми кардиоактивными препаратами;

- снижение частоты синусового ритма;

- уменьшение частоты желудочковых сокращений при рецидиве ФП/ТП;

- увеличение продолжительности потенциала действия и QT/QTК, эффективного рефрактерного периода предсердий без риска развития ЖТ «torsades de pointes»;

- уменьшение аритмогенного влияния ранних постдеполяризацій;

- уменьшение внутренней и индуцированной лекарствами гетерогенности рефрактерности миокарда.

В настоящее время изучаются три новые группы антиаритмических препаратов:

- селективно влияющие на электрофизиологические свойства предсердий;

- родственные амиодарону, но лишенные йода;

- с различными другими механизмами антиаритмического действия: блокаторы мускариновых M2-рецепторов, антагонисты серотониновых 5-HT4-рецепторов.

Известно, что монотерапия ФП большинством антиаритмических препаратов позволяет сохранить синусовый ритм в течение 1 года приблизительно только у 50% больных. Поэтому, когда лечение одним антиаритмическим препаратом неэффективно, можно использовать их комбинации, начиная с половинных среднесуточных доз. Однако исследований по комбинированной фармакотерапии пароксизмальной и персистентной форм ФП явно недостаточно, результаты их противоречивы, среди них мало плацебо-контролируемых и длительных исследований. В рекомендациях АСС/АНА/ESC указывается на возможность сочетания препаратов IC класса с  $\beta$ -адреноблокаторами, амиодароном или соталолом [1]. Есть данные об эффективности комбинации амиодарона с  $\beta$ -адреноблокаторами и верапамилом и препаратов IC класса (пропafenон, флекаинид) с антагонистами кальция (верапамил, дилтиазем) [1, 27].

Комбинация антиаритмических препаратов не только способна в ряде случаев преодолеть резистентность к монотерапии, но и помогает иногда избегать ее дозозависимых побочных эффектов. Она подбирается в стационаре, и каждый из препаратов, составляющих комбинацию, не должен иметь противопоказаний к применению у данного больного. Авторы считают, что не надо комбинировать антиаритмические препараты, удлиняющие интервал QT (IA и III классы), а при сочетании амиодарона с  $\beta$ -адреноблокаторами или верапамилом (дилтиаземом) необходимо тщательно контролировать ЧСС и АВ проводимость (особенно у больных пожилого и старческого возраста). Наибольший опыт использования у больных с ФП неантиаритмических препаратов совместно с антиаритмическими накоплен в отношении ИАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР). Предполагается, что их положительное влияние на течение данной аритмии связано с антигипертензивным эффектом, благоприятным влиянием

Таблица 4. Неантиаритмические препараты, эффективность которых изучается при нарушениях ритма сердца (адаптировано из B.N. Singh, E. Aliot) [26]

Группы препаратов	Предположительная цель влияния	Доказательная база
ИАПФ, БАР	АГ, ХСН, возможен прямой антиаритмический эффект	Данные экспериментов, ретроспективных и проспективных исследований, мета-анализ
Антагонисты альдостерона	АГ, ХСН, возможны прямой антитромботический и антиаритмический эффекты	Клинические исследования (уменьшение внезапной сердечной смерти)
Статины	ИБС, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты	Данные экспериментов, ретроспективные и обсервационные исследования
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты	Липидснижающий эффект, прямое антиаритмическое действие	Экспериментальные доказательства, клинические данные о влиянии на ЖТ/ФЖ
Кортикостероиды	Противовоспалительное и антиаритмическое действие	Непрямые доказательства, маленькие проспективные исследования
Блокаторы медленных натриевых каналов	Влияние на метаболизм предсердий, прямое антиаритмическое действие	Нет данных

Примечания: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАР — блокаторы ангиотензиновых рецепторов, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖТ — желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочка.

на ХСН и, возможно, прямым антиаритмическим действием (табл. 4). Данных об эффективности использования других неантиаритмических средств — меньше.

### Заключение

Таким образом, в арсенале врача имеются несомненные достижения в фармакотерапии ФП, связанные с усовершенствованием дифференцированного подхода к ее проведению, внедрением в клиническую практику новых антиаритмических препаратов и комбинированной антиаритмической терапии. Однако для того, чтобы медикаментозное лечение ФП было более эффективным, необходимо проведение дальнейших исследований.

### Литература

1. Fuster V., Ryd L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Europace*. — 2006. — Vol. 8 (9). — P. 651–745.
2. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications // *Arch. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 155. — P. 469–473.
3. Bialy D., Lehmann M.N., Schumacher D.N. et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance atrial fibrillation (abstract) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 41A.
4. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32 (3). — P. 803–808.
5. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98 (10). — P. 946–952.
6. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *JAMA*. — 1994. — Vol. 271 (11). — P. 840–844.
7. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control

in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347 (23). — P. 1825–1833.

8. Hagens V.E., Crijns H.F., Van Veldhuisen D.J. et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the Rate control versus Electrical cardio-version (RACE) study // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149 (6). — P. 1106–1111.

9. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 385 (25). — P. 2667–2677.

10. Steinberg J.S., Sadaniantz A., Kron J. et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109 (16). — P. 1973–1980.

11. Curtis A.B., Rich M.W. Atrial fibrillation in the elderly: mechanisms and management // *Heart Rhythm*. — 2007. — Vol. 4 (12). — P. 1577–1579.

12. Van Gelder I.C., Hemels M.E. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm // *Europace*. — 2006. — Vol. 8 (11). — P. 943–949.

13. Van Gelder I.C., Wyse D.G., Chandler M.L. et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies // *Europace*. — 2006. — Vol. 8 (11). — P. 935–942.

14. Lundstrom T., Ryd L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1990. — Vol. 16 (1). — P. 86–90.

15. Olgin J.E., Zipes D.R. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P., eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 2005. — P. 803–863.

16. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 131 (7). — P. 492–501.

17. Finkle J.K., Plunkitt K., Kowey P.R. Pharmacologic management of atrial fibrillation. In: Ganz L.I., Braunwald E. eds. *Management of cardiac arrhythmias*. — Totowa, NJ: Humana Press, 2002. — P. 97–118.

*Полный список литературы, включающий 27 пунктов, находится в редакции. Впервые статья была опубликована в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», 2009, т. 5, № 1, печатается в сокращении.*



ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ  
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

# АРИТМІЛ

## Стабілізація серцевого ритму

Amiodaron

- Антиаритмічний засіб III класу
- Антиангінальний ефект
- Препарат вибору при різних порушеннях ритму серця

### Показання до застосування:

- надшлуночкова тахіаритмія
- синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта
- шлуночкова тахіаритмія
- тріпотіння передсердь
- синусова тахікардія
- екстрасистолії (надшлуночкова і шлуночкова)
- профілактика нападів стенокардії у пацієнтів з порушеним серцевим ритмом

Р. с. № UA/1438/02/01 від 10.12.09



## Внимание! Подписка на 2011 год

Оформить подписку на наше издание можно в любом почтовом отделении связи Украины по каталогу «Укрпошти» в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина».

### Подписной индекс – 95403.

Стоимость редакционной подписки на журнал «Острые и неотложные состояния в практике врача» на первое полугодие 2011 — 75 грн, на год — 150 грн.

Для оформления редакционной подписки на журнал «Острые и неотложные состояния в практике врача» необходимо:

- перечислить на наш расчетный счет указанную сумму почтовым переводом;
- отправить в редакцию копию квитанции, которая подтверждает факт оплаты, и (NB) указать адрес для доставки журнала.

### Наши реквизиты:

ООО «ОИРА «Здоровье Украины»,  
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж, г. Киев 04208

Р/с 26003301361334

в филиале «Залізничне відділення ПІБ» в г. Киеве

МФО 322153, код ЗКПО 30217352

Тел/факс: (044) 391-31-40, 391-31-44

