

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Возможность использования нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении пострадавших с сочетанной травмой
Г.Г. Роцин, В.Е. Крылюк, А.З. Пагава, М.А. Максименко..... 9

РЕВМАТОЛОГИЯ

Припухлість колінного суглоба: сучасний стан проблеми
С.І. Сміян..... 5

Новітні підходи до оптимізації застосування глюкокортикоїдів у ревматологічній практиці
І.Ю. Головач..... 15

Нестероидные противовоспалительные препараты в XXI веке: место нимесулида
А.Е. Каратеев..... 21

Локальная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата препаратом Фастум® гель: обзор литературы
С.С. Дубовская..... 28

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Синдром эндогенной интоксикации
В.П. Шано, Е.А. Кучер..... 35

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Оптимизация послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии: место Акупана в послеоперационном обезболивании хирургических пациентов
Н.В. Кабанова, Л.А. Ясногор..... 42

Оцінка клінічної ефективності нового вітчизняного антидеполяризуючого міорелаксанта атракурію бесилату
І.І. Тітов, О.В. Волошинський, І.Р. Кіндяк, І.І. Нестор, Р.Б. Костирко..... 46

АНАЛГЕЗИЯ

Аналгезия метоксифлураном с использованием ингалятора Пентрокс™ (Penthrox™): применение в отделениях неотложной помощи и стационаре
David Komisaroff, David Crankshaw..... 48

НЕВРОЛОГИЯ

Головокружение как симптом неврологических заболеваний
С.С. Дубовская, Н.С. Дубовская..... 55

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Позиции левофлоксацина в антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии
С.В. Яковлев..... 59

Карбапенемы в современной клинической практике
В.Б. Белобородов, К.П. Грувер..... 64

ХИРУРГИЯ

Безопасность больного при катетеризации периферических вен
О.А. Тарабрин, И.Л. Басенко, А.А. Буднюк..... 70

НЕФРОЛОГИЯ

Острое повреждение почек (ранняя острая почечная недостаточность)
Д.Д. Иванов, М.Д. Иванова..... 72

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

Дзяк 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

Шулько 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 Соломенная
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 15.03.2011
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



Припухлість колінного суглоба: сучасний стан проблеми

Гостра припухлість, у тому числі гострий артрит колінного суглоба, є актуальною проблемою сучасної ревматології [1, 2]. Проблема діагностичного пошуку полягає в однотипному сценарії, коли має місце факт ігнорування моноартриту колінного суглоба і хибна практика сімейних лікарів та лікарів загальної практики щодо симптоматичного лікування даного стану без наполягання встановлення діагнозу. Слід зазначити, що артрит колінного суглоба — це не синдром, це вже початок або саме захворювання, хронізація якого без структурно-модифікуючого лікування може призвести до незворотних деструктивних змін і бути причиною інвалідизації хворого [3]. Тому своєчасне розпізнавання, рання діагностика є запорукою успішного лікування, а в окремих випадках (урогенітальний, постентероколітичний артрит) — і вилужання. Досить своєчасними в цьому напрямі є опубліковані рекомендації EULAR (Європейська протиревматична ліга) /EFORT (Європейська федерація національних асоціацій ортопедії і травматології) щодо діагностики і початкового етапу ведення хворих з гострою припухлістю або з припухлістю колінного суглоба, що недавно виникла [4].

Зважаючи на те, що існують суттєві відмінності методів діагностики і лікування у різних галузях медицини, дві фахові організації прийняли рішення про створення експертних комісій для уніфікації принципів діагностики і лікування. Першим етапом стала уніфікація діагностичних процедур для хворих із гострою припухлістю або припухлістю колінного суглоба, що недавно виникла (артрит). Ця тема була обрана через те, що дана патологія дуже часто зустрічається як у ревматологічній, так і в ортопедичній практиці, а також може бути спричинена різноманітними факторами і захворюваннями. Експертною групою підготовлено 10 рекомендацій, що регламентують порядок надання медичної допомоги [4, 5].

Дана стаття сформована на підставі вказаних рекомендацій та з використанням інших джерел їх інтерпретації.

1. Розпізнавання

У хворих з гострою припухлістю колінного суглоба або припухлістю, що недавно виникла, має бути проведено ретельне клінічне дослідження для підтвердження наявності припухлості.

Формулювання першої рекомендації ґрунтується на особистому досвіді ревматологів та ортопедів, які засвідчують, що висока частка хворих, які звертаються з припухлістю суглоба, насправді її не мають. Тому було вирішено, що лікар повинен визначити, чи є припухлість у пацієнта (збільшення анатомічної ділянки).

Клінічні симптоми саме артрити включають набряк, внаслідок чого констатується дефігурація, підвищення температури, можливо гіперемія суглобової ділянки. Водночас спостерігається болочість при пальпації суглобової щілини та обмеження рухів у суглобі. Переважно всі запальні захворювання суглобів супроводжуються ранковою скутістю більше 30 хвилин.

2. Направлення до фахівця

Хворі з підозрою на інфекційний артрит, а також з припухлістю колінного суглоба, що з'явилася у перші 12 годин після травми, повинні бути негайно направлені до спеціаліста, що має досвід лікування скелетно-м'язових захворювань.

Сімейний лікар або лікар іншої спеціальності, що оглядає хворого з гострою припухлістю колінного суглоба або припухлістю, що недавно виникла, повинен рекомендувати консультацію ревматолога або ортопеда-травматолога з метою раннього встановлення діагнозу. У даному випадку, по можливості, бажано не призначати знеболюючих та протизапальних засобів, оскільки вони маскують перебіг захворювання, і фахівець на момент огляду може не констатувати артрит, що, в свою чергу, змінить характер обстеження. Помилки діагностики часто відбуваються у разі, коли пацієнт має медикаментозно-індуковану ремісію артрити без припухлості, обмеження функції та інших ознак запального процесу і на момент огляду може бути визнаний навіть здоровим. У подальшому



симптомомодифікуюче лікування не ліквідує ознак захворювання, артрит прогресує, набуваючи ознак деструктивного з хронічним перебігом, що робить реактивний (урогенітальний або ентеральний) артрит невиліковним, а запальний (ревматоїдний або анкілозивний артрит) — погано контрольованим.

3. Анамнез

Крім звичайного збору анамнезу, який має включати інформацію щодо перенесених та супутніх захворювань і проведеної терапії, слід уточнити, чи були у хворого травми, наскільки швидко розвивалося захворювання, які особливості больових відчуттів, чи є даний епізод першим або в минулому вже спостерігалися подібні явища, чи була лихоманка, чи залучалися до патологічного процесу інші суглоби та/або хребет, чи була інфекція в недавньому минулому.

У черговому порядку необхідно оцінити:

- наявність факторів ризику інфекції [6]:
 - уrogenітальної — *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* [7–10];
 - постентеричної — ієрсиніоз, *Salmonella spp.*, шигільоз [11, 12];
 - бактеріальної — *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonococcus & meningitidis*, *Pneumococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella spp.* [13–16];
 - туберкульозної — *Mycobacteriu tuberculosis* [17];
- травми (травматичний синовіт, гемартроз, перелом, гемофілія, розрив хрестоподібної зв'язки) [18];
- захворювання суглобового апарату (ревматоїдний артрит, подагра, остеоартроз, наявність протеза) [19];
- системна захворювання — цукровий діабет, хронічні захворювання печінки, нирок [20];
- злоякісні пухлини (молочної залози, простати, легень та іншої локалізації);
- імунодефіцитні стани (хоча моноартрит рідко зустрічається за умов ВІЛ-інфекції);
- рідкісні причини — саркоїдоз, пігментний віллонодулярний синовіт, вторинні відкладення у порожнину суглоба, остеосаркома та інші пухлини, хвороба Лайма [22].

4. Фізикальне дослідження

Фізикальне дослідження у хворих з гострою припухлістю колінного суглоба або припухлістю, що недавно виникла, насамперед має бути зосереджене на ураженому суглобі, але включає також оцінку неуразеного колінного та інших суглобів. За показниками проводиться також загальне об'єктивне дослідження. При огляді колінного суглоба визначають локалізацію припухлості (внутрішньосуглобова або екстраартикулярна), наявність випоту, дифузної або локальної болючості, температуру і зовнішній вигляд шкіри, об'єм рухів, стан м'язів, судин і нервів. Звертають увагу на шкірний покрив (псоріатичні висипання).

5. Лабораторні тести

У хворих з гострою припухлістю колінного суглоба або припухлістю, що недавно виникла, травматичної природи лабораторне дослідження не має діагностичного значення.

У даної когорти пацієнтів нормальні значення гострофазових показників і нормальне число лейкоцитів у крові знижують вірогідність наявності запального захворювання, включаючи інфекційний артрит. Інші лабораторні тести слід виконувати за показаннями. «За умов призначення будь-якого діагностичного тесту лікар повинний насамперед усвідомлювати для себе — навіщо він потрібен. Тест може бути потрібним з метою підтвердження або виключення конкретної хвороби» [23].

Хворим із нетравматичним ураженням суглобів необхідно провести такі обстеження:

1. Загальний і біохімічний аналіз крові. За умов будь-якого запального артрити констатується підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівня С-реактивного білка (СРБ). На інфекційний характер артрити вказує паличкоядерний лейкоцитоз, на наявність подагричного артрити — збільшення рівня сечової кислоти. Зміни коагулограми у вигляді геморагічного діаезу можуть свідчити на користь гемартрозу. Імунологічні тести призначають з метою встановлення аутоімунного характеру. Знаходження позитивного ревматоїдного фактора (РФ) має спрямовувати думку лікаря на предмет виключення ревматоїдного артрити, антинуклеарних антитіл та антитіл до двоспиральної ДНК — системного червоного вовчаку. Моноартрит колінного суглоба у молодих чоловіків, що супроводжується запальним болем у нижній частині спини, є показанням до призначення обстеження на носійство HLA-B27, що може допомогти у ранній діагностиці анкілозивного спондилоартрити [24].

2. Гемокультура.

3. З метою ідентифікації інфекційного агента [13]:

- мікробіологічне дослідження калу, синовіальної рідини, зішкребок з геніталій;
- імунологічні методи для виявлення антитіл до антигенів ентеробактерій та внутрішньоклітинних збудників у синовіальній рідині та сироватці крові;
- дослідження в сечі, епітелії уrogenітального тракту та синовіальній рідині ДНК та РНК хламідій, уреоплазми за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
- посів синовіальної рідини, виділень геніталій на клітинні структури (культуральний метод — «золотий стандарт» для уточнення триггерної ролі хламідій у патології суглобів).

Лабораторна діагностика уrogenітальних інфекцій.

Матеріал для дослідження: зішкребок епітелію слизової оболонки уретри, цервікального каналу, сироватка крові.

Методи діагностики:

- метод імунофлюоресценції;
- ПЛР — найчутливіший метод;
- культуральний — тривалий, з використанням культури клітин;
- серологічний — виявлення специфічних антитіл у сироватці крові хворих.

На сьогодні найбільш чутливим тестом є реакція транскриптаційної ампліфікації РНК — NASBA тест — метод визначення РНК мікроорганізмів. Метод має дуже високу чутливість, оскільки субстратом для дослідження є молекули РНК рибосом мікроорганізмів. Кількість рибосом в одній бактерійній клітині доходить до декількох десятків тисяч. Це дозволяє виявити збудника



в малих кількостях. Для ПЛР-діагностики використовується ДНК зі стабільною молекулою. Молекула РНК, на відміну від ДНК, нестабільна і швидко руйнується за умови руйнування мікробів. Тому метод NASBA потрібно використовувати для контролю лікування, оскільки часто зустрічаються хибнопозитивні результати ПЛР.

6. Аспірація синовіальної рідини

У хворих з гострою припухлістю колінного суглоба або припухлістю, що недавно виникла, аспірацію синовіальної рідини слід виконувати при підозрі на запальне захворювання суглобів, зокрема на інфекційний або кристалічний артрит. Синовіальну рідину досліджують макроскопічно для визначення кількості лейкоцитів, наявності кристалів і бактерій (забарвлення за Грамом та посів). Якщо після травми у суглобі визначається велика кількість рідини за відсутності рентгенологічних ознак перелому, показана також аспірація для виключення діагнозу гемартрозу. При підозрі на онкологічне захворювання аспірацію синовіальної рідини не проводять.

7. Візуалізація

Хворим із гострою припухлістю колінного суглоба або припухлістю, що недавно виникла, слід провести рентгенографію ураженого суглоба у двох проекціях (передньо-задній знімок бажано виконати з навантаженням). У деяких випадках можуть знадобитися додаткові рентгеновські знімки. Це дослідження обов'язкове і досить інформативне за умов моноартриту при травматичному ушкодженні, ревматоїдному артриті, подагрі. Проте рентгенографія практично неінформативна у разі інфекційного, урогенітального, реактивного артритів, оскільки протягом двох перших тижнів будь-яких деструктивних змін, що візуалізувалися б рентгенологічно, не буде. Пацієнтам чоловічої статі з артритом, що асоціюється із запальним болем у нижній частині хребта та ранковою скутістю, показана прицільна рентгенографія ілеосакральних зчленувань, яка дозволить своєчасно діагностувати сакроілеїт за умови анкілозивного спондилоартриту.

Ультразвукове дослідження (УЗД) допомагає визначити випіт у суглобі і потовщення синовіальної оболонки, якщо клінічне дослідження дає сумнівні результати. УЗД, магнітно-резонансна томографія (МРТ) та інші методи візуалізації можуть бути корисними при визначенні позасуглобових і внутрішньосуглобових структурних змін і призначаються за показаннями.

8. Діагностичні процедури

У хворих із гострою припухлістю або припухлістю колінного суглоба, що недавно виникла, діагностична артроскопія показана лише у виняткових випадках (наприклад для біопсії). Автори не змогли виявити публікацій, присвячених систематичному вивченню діагностичної цінності артроскопії у хворих із гострою припухлістю або припухлістю колінного суглоба, що недавно виникла, нез'ясованої етіології. Експерти дійшли висновку, що хворим із цією патологією діагностична артроскопія не показана. До числа винятків, коли вона може бути використана, належать випадки підозри на туберкульозну або грибкову інфекцію. Оскільки процедура є інвазивною

і пов'язана з ризиком ускладнень, експерти дійшли висновку, що проведення артроскопії виключно з діагностичною метою не виправдане. Однак ця рекомендація не поширюється на проведення артроскопії з лікувальною метою. При цьому лікувальні маніпуляції мають ґрунтуватися на ретельно зібраній діагностичній інформації.

9. Діагностика

Після проведення зазначених досліджень слід встановити відповідний діагноз, який має стати основою для вибору тактики лікування. У період обстеження можуть використовуватися загальні заходи, спрямовані на полегшення симптоматики.

Використання неспецифічних формулювань, таких як недиференційований артрит, можливе лише після детального обстеження. Оскільки такий пошук може вимагати багато часу, експерти вважають за доцільне використання загальних заходів, спрямованих на зменшення болю та інших симптомів.

10. Початок лікування

Загальні заходи щодо зменшення болю і припухлості у хворих на гострий артрит або артрит, що виник недавно, мають обиратися індивідуально і можуть включати рекомендації часткової або повної відмови від перенесення вантажів, використання ортезів, холоду, простих анальгетиків і нестероїдних протизапальних препаратів за відсутності протипоказань.

Антибіотики не слід призначати до отримання відповідних діагностичних зразків. Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів (ГК) можливі лише після того, як лікар встановив відповідний діагноз і переконався у відсутності протипоказань для таких маніпуляцій.

Слід зважати, що «легше буває поставити хворого на ноги, ніж встановити діагноз» (Тадеуш Гицгер) і не зловживати протизапальними та знеболюючими засобами.

Статус наведених рекомендацій дещо відрізняється від статусу інших рекомендацій EULAR, оскільки в даному випадку доказова база, доступна для експертів, не дозволяла забезпечити переважання науково обґрунтованих висновків порівняно з висновками, що були досягнуті методом консенсусу. На сьогодні кожна з рекомендацій можна розглядати як гіпотезу, яка в подальшому буде доведена у процесі відповідних наукових досліджень. Автори пропонують підготувати оновлену версію рекомендацій з урахуванням нової інформації [5].

На завершення в таблиці представлена скорочена інформація щодо ідентифікації гострого артрити колінного суглоба за результатами роботи клініки, де працює автор, за два роки.

Таким чином, вагома частка моноартритів припадає на урогенітальні артрити та початкові стадії анкілозивного спондилоартриту у молодих чоловіків. З іншого боку, незначний відсоток реактивних артритів при хронічних вірусних гепатитах, онкозахворюваннях, ургентних станах змушує практикуючого лікаря завжди шукати причину артрити, не зупиняючись на діагнозі артрити невизначеної етіології. Дані рекомендації дозволяють провести діагностичний пошук у напрямку своєчасного діагнозу, і апробація їх у практичній діяльності буде корисна не лише лікарям, а й пацієнтам.



Таблиця. Клінічні випадки ідентифікації гострої припухлості або припухлості, що недавно виникла в колінному суглобі (за даними ревматологічного відділення ТУЛ 2009–2010 рр., завідувач відділенням О.С. Маховська)

Кількість хворих	Стать (n)		Лабораторні показники запального синдрому	Інструментальні дані		Особливі знахідки	Остаточний діагноз
	ж	ч		Рентгенографія	Ультразвукове дослідження		
42	14	28	Лейкоцитоз, підвищені ШОЕ, рівень СРБ, РФ(-)	Зміни відсутні	Синовіт	Однобічний сакроілеїт, ПЛР-хламідії, мікоплазми, трихомонади, уреоплазми	Хвороба Рейтера
17	1	16	Підвищені ШОЕ, рівень СРБ, РФ(-)	Зміни відсутні	Синовіт	Двобічний сакроілеїт, HLA-B27 (+)	Анкілозивний спондилоартрит
2	–	2	Підвищені ШОЕ, рівень СРБ, лейкоцитоз, РФ(-)	Зміни відсутні	Синовіт	Порушення функції підшлункової залози (рівні амілази в крові і діастази в сечі різко підвищені)	Панкреонекроз
3	1	2	Підвищені ШОЕ, рівень СРБ, РФ(-)	Зміни відсутні	Синовіт	Рентгенографія легень (рак легень), УЗД простати (рак простати), УЗД молочних залоз (рак молочної залози)	Онкозахворювання
5	1	4	Підвищені ШОЕ, рівень СРБ, РФ(-)	Зміни відсутні	Синовіт	MPT – остеоілеїт	Гнійний артрит
7	2	5	Відсутні	Зміни відсутні	Синовіт та ознаки травматичного ушкодження (розрив мениска та ін.)	–	Травматичне ураження
2	–	2	Підвищені ШОЕ, рівень СРБ, РФ(-)	Зміни відсутні	Синовіт	Цитолітичний синдром, HBs (+)	Хронічний вірусний гепатит С
6	6	–	Підвищені ШОЕ, рівень СРБ, РФ(-)	Зміни відсутні	Синовіт	Системні прояви: еритема, ANA (+), АТ до двоспіральної ДНК підвищені, сечовий синдром (протеїнурія)	Системний червоний вовчак
2	2	–	Підвищені ШОЕ, рівень СРБ, РФ(-)	Зміни відсутні	Синовіт	Лімфаденопатія, біль у горлі, гепатоспленомегалія, лихоманка	Синдром Стілла у дорослих
2	2	–	Підвищені ШОЕ, рівень СРБ, РФ(-)	Зміни відсутні	Зміни відсутні	УЗД судин нижніх кінцівок (тромбоз вен)	Гострий тромбоемболіт

Примітка: ANA — антинуклеарні антитіла.

Література

1. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. / Machado P, Castrejon I, Katchamart W et al. // *Ann Rheum Dis.* — 2011. — Vol. 70 (1). — P. 15–24.
2. An acutely swollen knee / Maggio R., Garcia-Gonzalez E., Selvi E. et al. // *BMJ.* — 2010. — Vol. 341. — P. 4441.
3. Acute monoarthritis / Roll P., Kleinert S., Tony H.P. // *MMW Fortschr Med.* — 2007. — Vol. 149 (44). — P. 44–48.
4. ULAR/EFORT recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee / Landewe R.B., Gunther K.P., Lukas C. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 9 (1). — P. 12–19.
5. Олюнин Ю.А. Рекомендации EULAR/EFORT по диагностике и начальному этапу ведения больных с острой или недавно возникшей припухлостью коленного сустава // *Современная ревматология.* — 2010. — №4. — С. 7–11.
6. Acute monoarthritis: what is the cause of my patient's painful swollen joint? / Ma L., Cranney A., Holroyd-Leduc J.M. // *CMAJ.* — 2009. — Vol. 180 (1). — P. 59–65.
7. Reactive arthritis / Kwiatkowska B., Filipowicz-Sosnowska A. // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2009. — Vol. 119 (1–2). — P. 60–65.
8. The evolving story of Chlamydia-induced reactive arthritis / Carter J.D., Hudson A.P. // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 22 (4). — P. 424–430.
9. A swollen joint: why all the fuss? / Levine M., Siegel L.B. // *Am. J. Ther.* — 2003. — Vol. 10 (3). — P. 219–224.
10. Outcome of management of non-gonococcal septic arthritis at National Orthopaedic Hospital, Enugu, Nigeria / Eyichukwu G.O., Onyemaechi N.O., Onyegbule E.C. // *Niger. J. Med.* — 2010. — Vol. 19 (1). — P. 69–76.
11. Yersiniosis in Poland in 2008 / Napiórkowska A., Sadkowska-Todys M. // *Przegl. Epidemiol.* — 2010. — Vol. 64 (2). — P. 213–216.

12. Peripheral arthritis in the course of inflammatory bowel diseases / Yüksel I., Ataseven H., Başar O. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56 (1). — P. 183–187.
13. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis / Fendler C., Laitko S., Sörensen H. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60. — P. 337–343.
14. Eviltis E. Differential diagnosis of acute arthritis // *Medicina (Kaunas).* — 2003. — Vol. 39 (5). — P. 519–525.
15. Septic knee-induced deep venous thrombosis in a young adult / Backes J., Taylor B.C., Clayton M.D. // *Orthopedics.* — 2010. — Vol. 33 (10). — P. 770.
16. Septic arthritis / Rouiller N., Petignat P.A., Bally F. // *Rev. Med. Suisse.* — 2010. — Vol. 6 (266). — P. 1914–1917.
17. Approach to a child with monoarthritis / Prabhu A.S., Balan S. // *Indian. J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 77 (9). — P. 997–1004.
18. An unusual case of knee monoarthritis / Choudhury G.D., Prakash S., Misra R., Agarwal V. // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 12 (2). — P. 158–160.
19. Diagnosing joint pain in the older people / Bhagat S., Ostör A.J. // *Practitioner.* — 2010. — Vol. 254 (1725). — P. 17–21.
20. Pattern of joint involvement and other disease characteristics in 634 patients with arthritis of less than 16 weeks' duration / Mjaavatten M.D., Haugen A.J., Helgetveit K. et al. // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36 (7). — P. 1401–1406.
21. Rheumatologic disorders of Sarcoidosis / Hamdi W., Neji O., Ghannouchi M.M. et al. // *Tunis Med.* — 2010. — Vol. 88 (11). — P. 773–782.
22. Lyme disease and the orthopaedic implications of lyme arthritis / Smith B.G., Cruz A.I. Jr, Milewski M.D. et al. // *Acad. Orthop. Surg.* — 2011. — Vol. 19 (2). — P. 91–100.
23. Рігельман П. Як уникнути лікарських помилок. — М., 1994. — 203 с.
24. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis / Pagnini I., Savelli S., Matucci-Cerinic M. et al. // *Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37 (11). — P. 2395–2401.



Г.Г. Рошин, В.Е. Крылюк, А.З. Пагава, М.А. Максименко,
Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф,
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Возможность использования нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении пострадавших с сочетанной травмой

Данная информация предназначена для специалистов в сфере здравоохранения и фармацевтики. Пациенты не должны использовать эту информацию в качестве медицинских советов или рекомендаций.

Вступление. Актуальность

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее широко применяемый класс лекарственных средств в клинической практике. Только в США ежегодно около 50 миллионов человек принимают различные НПВП, при этом затраты на их приобретение составляют от 5 до 10 миллиардов долларов. В структуре всех назначаемых рецептурных лекарственных средств доля НПВП составляет более 25% [1, 10].

Учитывая выраженную противовоспалительную, анальгезирующую активность НПВП, спектр их назначения каждый год расширяется. НПВП применяются для лечения самых разнообразных состояний, в генезе которых участвует воспалительный компонент: от цистита до системных заболеваний соединительной ткани. Их популярность обусловлена удобством использования, доказанной эффективностью и относительной безопасностью при соблюдении правил приема. Учитывая вышеуказанное, оправданным является применение НПВП у пострадавших с сочетанными повреждениями [4].

Все «стандартные» НПВП имеют ряд характерных химических и фармакологических свойств. Являясь слабыми органическими кислотами, они обладают способностью накапливаться в очаге воспаления, где наблюдаются более низкие значения pH, а также они хорошо абсорбируются в пищевом канале, связываясь с альбуминами, и имеют приблизительно одинаковый объем распределения [7]. Особое внимание среди этой группы препаратов заслуживает диклофенак.

По своей анальгетической, противовоспалительной и противоотечной активности диклофенак признан «золотым стандартом» и даже «современным мировым стандартом в лечении» (current world wide standard of care) не только среди неселективных НПВП

по соотношению польза/риск, но даже в сравнении с новыми селективными препаратами, появившимися в середине 90-х годов XX века. Это обусловлено тем, что для достижения эффекта ингибиторов ЦОГ-2, аналогичного в случае применения диклофенака, их дозу нужно увеличить вдвое. При этом теряется их селективное действие [1, 6, 9].

Безусловное преимущество диклофенака — многообразие лекарственных форм, быстрое наступление обезболивающего и противовоспалительного эффектов, возможность комбинации пероральных и локальных форм.

Фармакологическое действие

Лечебные свойства диклофенака обусловлены оптимальными физико-химическими и структурными характеристиками, такими как относительно низкая константа кислотности ($pK_a = 4,14$), прекрасная абсорбция при любом пути введения препарата, высокая способность связываться с белками плазмы (до 99,7%), широкое распространение в тканях организма и быстрая экскреция через 2–3 часа (с мочой — до 60% и с желчью), а также высокой способностью проникать и накапливаться в очагах воспаления.

Согласно современным представлениям диклофенак обладает целым рядом фармакологических эффектов, из которых главным является ингибирование активности фермента ЦОГ, катализирующего образование из арахидоновой кислоты простагландинов — мощных медиаторов воспалительного процесса [2]. Установлено существование двух изоэнзимов ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ-1 индуцирует продукцию простаноидов: простагландинов, обладающих цитопротективным эффектом в отношении слизистой оболочки желудка, и тромбоксана A_2 , влияющего на агрегацию тромбоцитов.



ЦОГ-2 экспрессируется в очагах воспаления и способствует синтезу провоспалительных простагландинов. Таким образом, противовоспалительный эффект диклофенака связывается с подавлением активности ЦОГ-2, а развитие побочных эффектов — с подавлением ЦОГ-1.

Диклофенак способен вызывать разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях с уменьшением синтеза АТФ и снижением энергообеспечения воспалительной реакции, а также тормозить перекисное окисление липидов.

Способность диклофенака воздействовать на острое экссудативное воспаление за счет ингибирования ЦОГ делает его одним из наиболее мощных НПВП, используемых для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и др.) [3, 5].

Диклофенак подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. При этом снижается образование различных простагландинов, простаглицлинов в очагах воспаления и предупреждается образование свободных радикалов из циклических эндоперекисей и образование перекисей липидов в клеточных мембранах, что приводит к ограничению воспаления.

Ограничивая экссудацию, диклофенак препятствует попаданию в ткань факторов плазмы крови, стимулирующих ферменты, которые активируют синтез коллагена фибробластами. В результате подавляется и пролиферативный компонент воспаления [8].

Непосредственный обезболивающий эффект диклофенака, так же как и противовоспалительный, объясняется в основном блокированием синтеза простагландинов как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе (ЦНС).

Анальгезирующее действие препарата также связано с уменьшением экссудации и ослаблением механического давления на болевые рецепторы в тканях, а также с предупреждением развития гипералгезии [6].

Жаропонижающее действие обусловлено угнетением синтеза простагландинов E_1 в ЦНС и уменьшением его влияния на центр терморегуляции. Жаропонижающее действие диклофенака также можно объяснить ингибирующим влиянием на синтез эндогенных пирогенов с молекулярной массой 10 000–20 000 дальтон в полиморфноядерных нейтрофилах, моноцитах и ретикулоцитах [1, 6].

Фармакологические формы

Диклофенак — производное арилуксусной кислоты, выпускается в виде натриевой и калиевой соли. На фармацевтическом рынке имеется более 50 препаратов под разными фирменными названиями, которые могут отличаться лечебным эффектом, числом и выраженностью побочных явлений. Диклофенак выгодно отличается от других НПВП тем, что выпускается в различных лекарственных формах: таблетированной обычной и пролонгированной, инъекционной, а также для локальной терапии в виде мази, крема, геля.

Для перорального приема диклофенак выпускается в виде таблеток 25–100 мг, в том числе покрытых оболочкой (пленочной, кишечнорастворимой), обычного и замедленного (ретардированного) высвобождения,

последнее обеспечивает более длительное действие препарата. Имеются также драже по 50 мг, капсулы по 75 мг. Особо следует отметить форму для детей — таблетки, покрытые оболочкой, по 15 мг.

Для парентерального введения используют 2,5% раствор в 3 мл ампуле (75 мг действующего вещества). Также есть свечи для ректального введения по 50 и 100 мг, а для детей — по 25 мг. Системный прием диклофенака можно ограничить, используя формы для локального применения: 1,5% гель, 1,2% мазь, 1% эмульгель. Этот способ лечения особо применим не только для купирования боли в суставах, но и при травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата, миозитах.

Рекомендуемые суточные дозы — 75–150 мг в 2–3 приема. Лечение следует начинать с минимально эффективной дозы. Суточные колебания симптомов болезни требуют уточнения сроков приема. Синхронизация назначения диклофенака позволяет повысить эффективность и снизить число побочных проявлений, особенно при приеме короткоживущих НПВП, к каковым относится диклофенак. Следует помнить, что анальгетическая и противовоспалительная активность препарата не всегда соответствует одной и той же дозе. Как правило, обезболивающий эффект достигается при меньшей концентрации препарата.

Возможные побочные эффекты

Не отрицая достоинств диклофенака, следует отметить, что длительное его применение в комплексной терапии может приводить к побочным эффектам, которые являются прямым следствием механизма действия НПВП. В первую очередь, речь идет о поражении пищевого канала, хотя он относится к НПВП, вызывающим язвенно-эрозивный эффект с малой вероятностью [3, 10]. С 1987 года повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки стали обозначать термином «НПВП-гастропатия». НПВП-гастропатия изучена достаточно подробно, известны основные звенья патогенеза, а возможности терапии и профилактики уточнены в серьезных клинических исследованиях, отвечающих требованиям доказательной медицины.

Побочные эффекты при приеме диклофенака развиваются чаще у лиц с факторами риска, к которым относятся: пожилой возраст, женский пол, язвенная болезнь в анамнезе, наличие *Helicobacter pylori*, прием алкоголя, курение, большие дозы или одновременное использование нескольких НПВП или глюкокортикоидов. Учитывая в целом преимущества и возможные побочные эффекты диклофенака, можно считать, что для данного препарата характерно сочетание высокой эффективности с минимальным риском осложнений. Несмотря на несомненную язвенно-эрозивную активность НПВП, очевидно, что осложнения со стороны пищевого канала не являются закономерным следствием их назначения. Большую роль в возникновении НПВП-гастропатии играют факторы риска, поэтому у этих пациентов лечение необходимо начинать с приема селективных НПВП или «стандартных» НПВП в сочетании с профилактическими мероприятиями.



В качестве профилактических мероприятий используют прием ингибиторов протонной помпы 1 раз в сутки (омепразол 20 мг) с обязательным проведением эзофагогастродуоденоскопического исследования. При обнаружении язвенного поражения органов пищеварения необходимо отменить прием НПВП, при необходимости можно использовать «простые» анальгетики (парацетамол), затем назначают омепразол 20 мг в день или ранитидин в дозе 300 мг в день в течение 8 недель с возможным проведением антихеликобактерной терапии.

Остается открытым вопрос о необходимости проведения эрадикационной терапии при НПВП-гастропатии. Однако на согласительной конференции по проблемам диагностики и лечения *Helicobacter pylori* в городе Маастрихт (21–22 сентября 2000 г.) группу поражений верхних отделов пищевого канала в результате приема НПВП отнесли к возможным показаниям для эрадикационной терапии.

Исследования

На отечественном рынке хорошо зарекомендовал себя препарат Раптен Рапид — калиевая соль диклофенака. Отличительной особенностью этой соли является хорошая растворимость в воде, что позволяет изготавливать лекарственную форму с немедленным высвобождением действующего вещества. Быстрое растворение и всасывание препарата в пищевом канале делает его пригодным для лечения болевых синдромов при травмах.

Препарат хорошо всасывается в органах пищеварения, оказывает быстрый анальгетический эффект. Уже через 10 минут Раптен Рапид присутствует в крови и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления, снимая боль. Полный обезболивающий эффект данного препарата достигается через 20–30 минут. После перорального приема длительность обезболивания составляет около 6 часов. Учитывая выраженность и быстроту наступления фармакологического действия Раптен Рапид, его применение является эффективным для быстрого купирования боли. Препарат оказывает стойкий анальгезирующий эффект значительно быстрее, чем натриевая форма диклофенака и другие НПВП. Выраженность обезболивающего эффекта, а главное — быстрота наступления фармакологического действия определяет преимущество Раптен Рапид в купировании болевого синдрома. Все это сочетается с хорошей переносимостью препарата, обусловленной особенностями его фармакокинетики. В связи с этим Раптен Рапид может быть рекомендован для начальной терапии — быстрого купирования болевого синдрома в острый период с последующим переходом на другой анальгетик, что особенно актуально у пострадавших с травматическими повреждениями. Так, при необходимости быстрого противоболевого эффекта (ушиб, растяжение, при острой боли в спине, послеоперационной боли) необходимо применять Раптен в форме раствора для инъекций (Раптен 75). Следует помнить, что продолжительность парентерального применения не должна быть длительной (не более 2 дней). Лечение продолжит Раптен Рапид, который также является препаратом для купирования острых болевых синдромов различной интенсивности. При необходимости более длительного назначения

препарата применяют Раптен Ретард, содержащий 100 мг диклофенака натрия. Это лекарственное средство назначают 1 раз в сутки, предпочтительное применение диклофенака в форме ретард — хронические болевые синдромы, в основном в ревматологической или травматологической практике. В ряде случаев препарат в форме геля дает возможность более быстрого и эффективного уменьшения выраженности болевого синдрома, а также возможность применения таблетированных форм в более низких дозах.

В ряде случаев местное лечение может на определенный срок заменить средства общей терапии или сократить их применение, что особенно важно при наличии противопоказаний к лекарственным препаратам общего действия или их плохой переносимости. Препарат Раптен Гель является эффективным лекарственным средством для локальной терапии.

Благодаря таким свойствам, как быстрое всасывание (пиковая концентрация достигается через 40 минут), короткий период полувыведения (около 4 часов), отсутствие аккумуляции и энтеропеченочной рециркуляции, легкое проникновение и накопляемость в зоне воспаления, быстрое перераспределение в синовиальную жидкость, сбалансированная ингибция ЦОГ-1 и ЦОГ-2, отсутствие риска осложнений, связанных с инъекционным введением препарата, Раптен Рапид обладает высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Авторы провели анализ обезболивающей, противовоспалительной эффективности и безопасности применения диклофенака. Всего в исследовании приняли участие 183 больных (145 мужчин и 38 женщин), средний возраст составил $51,7 \pm 0,36$ года. Пострадавшие были разделены на две группы. У всех пострадавших была закрытая травма грудной клетки и закрытый перелом костей конечностей. В первой группе 114 (62,3%) пациентов в комплексной терапии применяли диклофенак натрия, во второй группе больных у 69 (37,7%) лиц по ряду причин диклофенак натрия не применялся. Длительность применения препарата составила в среднем 6 дней.

Критериями исключения были: реакция гиперчувствительности на НПВП, заболевание системы кровообращения и нарушения гемостаза в анамнезе, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, застойная сердечная недостаточность, бронхиальная астма, выраженное нарушение функции печени и/или почек.

Динамику болевого синдрома на фоне терапии оценивали с помощью:

- визуально-аналоговой шкалы (ВАШ): больной отмечал уровень выраженности болевого синдрома на 100-миллиметровой шкале, где «0» — отсутствие боли, «100» — максимальная боль, исходно и через 20 минут после введения препарата;
- шкалы облегчения боли: через 20 минут после введения препарата пациенту задавали вопрос: «Уменьшилась ли интенсивность боли у Вас после введения препарата по сравнению с болью до введения препарата?», возможные ответы оценивали в баллах: 0 — боль несколько не уменьшилась, 1 — немного уменьшилась, 2 — уменьшилась, 3 — сильно уменьшилась, 4 — исчезла полностью;



• времени наступления отчетливого обезболивающего эффекта.

Средняя разница интенсивности боли до и после лечения, оцененная с помощью ВАШ, в первой группе составила $71,4 \pm 1,4$; во второй — $61,4 \pm 1,8$. Снижение интенсивности болевого синдрома в первой группе было на 73,4%, во второй — 51,4%.

Средний балл по шкале облегчения боли для первой группы составил $2,4 \pm 0,35$, второй — $1,7 \pm 0,07$ ($p < 0,01$).

Заметное уменьшение боли в первой группе наступало через $19,5 \pm 0,45$ минуты, во второй — через $24,6 \pm 0,4$ минуты.

Следует отметить, что случаев аллергических реакций и повышения кровоточивости в данном исследовании зарегистрировано не было. В то же время, применение диклофенака в 5 случаях вызывало местные реакции (боль в месте инъекции).

Во втором исследовании авторы сравнили эффект действия разных форм диклофенака. В исследование вошли 102 пострадавших с сочетанными повреждениями органов грудной, брюшной полостей и скелетной травмой. Все пострадавшие были разделены на две группы: в первую группу вошли 48 пострадавших, средний возраст — $54,9 \pm 5,2$ года, которым был назначен диклофенак калия (Раптен Рапид); во вторую группу вошли 54 пострадавших, средний возраст — $56,2 \pm 6,2$ года, получавших инъекционную форму диклофенака натрия (Раптен 75).

После регистрации исходных данных проводили острую фармакодинамическую пробу (ОФП) с 50 мг диклофенака калия *per os*, с 75 мг диклофенака натрия в виде внутримышечной инъекции, после чего следовал курс лечения в суточной дозе соответственно 150 мг для диклофенака калия (по 50 мг *per os* 3 раза в сутки) и 150 мг для диклофенака натрия (по 75 мг внутримышечно 2 раза в сутки) в течение 4 дней. Далее пациентам обеих групп назначали ретардную форму диклофенака натрия 100 мг однократно в сутки (Раптен Ретард) длительностью 10–14 дней. Показанием к назначению диклофенака являлось обострение болевого синдрома при его интенсивности не менее 5 баллов (по 10-балльной шкале). Анализ эффективности терапии проводили с учетом количественной оценки боли. В ОФП с калиевой и натриевой солью диклофенака оценку указанных параметров проводили через 20, 30, 40, 50 и 60 минут после первого приема и через 4 суток непрерывной терапии. По завершении всего курса лечения эффект оценивался раздельно пациентом и врачом. Кроме того, всем больным проводили мониторинг артериального давления, стандартные клинические, биохимические и диагностические исследования. Безопасность применения диклофенака оценивалась на основании данных о побочных эффектах, зафиксированных в течение курса лечения.

Анализ клинических параметров показал, что анальгезирующий эффект проявлялся очень быстро, уже после первого приема диклофенака (через $36,1 \pm 1,3$ минуты после введения диклофенака натрия и через $37,5 \pm 1,2$ минуты после приема диклофенака калия). Следует отметить, что динамика оцениваемых симптомов в течение всех этапов лечения была положительной и статистически значимой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с сочетанными повреждениями время наступления анальгезирующего эффекта таблетированной формы калиевой соли диклофенака сопоставимо с таковым при внутримышечном введении натриевой соли диклофенака.

Выводы

Многолетний положительный опыт применения диклофенака в различных странах мира, разнообразие лекарственных форм, широкий диапазон допустимых дозировок позволяют считать диклофенак препаратом, входящим в первую линию НПВП для купирования болевого синдрома и снижения активности воспалительного процесса.

Диклофенак является препаратом выбора при лечении острой и хронической боли, воспаления. Большой опыт применения и многообразие лекарственных форм позволяют выбрать оптимальную индивидуальную схему лечения для каждого пациента, что существенно снижает риск возникновения побочных эффектов (влияние на пищевую канал).

Таким образом, несомненным преимуществом Раптена является не только его высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость, но и многообразие лекарственных форм, включающих таблетки (быстрого и ретардного действия), раствор для парентерального введения, что создает удобства при подборе индивидуальной дозы и способе применения препарата, а также дает возможность комбинации различных путей введения и соответственно — возможность для достижения положительного эффекта при уменьшении риска развития побочных реакций.

Литература

1. Викторов А.П., Кучер В.Г., Кашуба А.В. Проблемы применения анальгетиков-антипиретиков в соответствии с критериями их безопасности // УМЖ. — 2006. — №2. — С. 17–20.
2. 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.
3. Каратеев Д.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты // Мед. газета. — 1999. — №82. — С. 8–9.
4. Мазуров В.А., Беляева И.Б. Боль в нижней части спины // УМЖ. — 2005. — №3. — С. 15–17.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // РМЖ. — 2003. — №11. — С. 1280–1284.
6. Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболевании опорно-двигательного аппарата; баланс эффективности и безопасности // Consilium Medicum. — 2001. — P. 5209–5215.
7. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты // РМЖ. — 1999. — Т. 7, №8.
8. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. — М.: Реафарм, 2004. — 40 с.
9. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. Біль у нижній частині спини — важлива проблема для лікаря загальної практики // Сімейна медицина. — 2007. — №1. — С. 11–16.
10. Phillips A.C., Polisson R.P., Simon L.S. NSAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications // Drugs Aging. — 1997. — Vol. 10. — P. 119–130.

Раптовий біль?

**ПОТУЖНИЙ
УДАР ПО БОЛЮ,
ПЕРЕВІРЕНИЙ
ЧАСОМ**



При будь-якому виді болю:

- ✓ Швидко
- ✓ Надійно
- ✓ Безпечно
- ✓ Зручно



Раптен!

Нemofarm



Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Р.П. № UA/4606/01/01 від 05.03.07 № 103, № UA/1785/01/01 від 28.07.09 № 540, № UA/1785/02/01 від 07.03.08 № 119, № UA/1785/03/01 від 30.05.08 № 282, видане МОЗ України. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей.



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА

регіональний конгрес ДОНЕЦЬК

28 квітня 2011



Міністерство охорони здоров'я України
Донецький національний медичний університет

Основні науково-практичні напрями:

- Лікування і профілактика серцево-судинних захворювань на засадах доказової медицини
- Сучасна фармакотерапія захворювань шлунково-кишкового тракту
 - Метаболічний синдром
 - Антибіотикотерапія: досягнення та перспективи
 - Сучасні методи діагностики в медицині

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

Учасники конгресу отримають Сертифікат

Реєстрація на сайті www.chil.com.ua

Спонсори



Інформаційні партнери



Організатор



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



Новітні підходи до оптимізації застосування глюкокортикоїдів у ревматологічній практиці

Глюкокортикоїди (ГК) — це єдині лікарські засоби, що завдяки поєднанню яскравих і швидких протизапальних та імунодепресивних властивостей здійснюють різнобічний вплив на імунопатологічний процес при ревматичних захворюваннях і за деяких інших станів [2, 5]. Термін «глюкокортикоїд» пов'язаний зі здатністю цих препаратів стимулювати відкладення глікогену у печінці і підвищувати вміст глюкози в крові.

У вересні 2008 року виповнилося 60 років з дня першого застосування кортизону у клінічній практиці. Незважаючи на більш ніж півстолітній період після впровадження ГК у терапевтичну практику, вони до цього часу займають одне з перших місць у протизапальній терапії. ГК є екстраординарними гормонами, а їх механізм дії — багатогранним [3]. Вони здійснюють протизапальний, десенсибілізуючий, імуносупресивний ефекти. Застосування ГК в ургентній медицині дозволило вижити багатьом пацієнтам. Вони випускаються у вигляді таблеток, ін'єкційних та інгаляційних форм, мазей, кремів. ГК активно впливають на усі види обміну: білковий, жировий, вуглеводний, водно-сольовий та мінеральний. Таким чином, ГК мають неминучу цінність в арсеналі лікаря-клініциста, а особливо — лікаря-ревматолога [6].

Широке застосування ГК у клініці внутрішніх захворювань розпочалося у 1927 році, коли три групи дослідників — Hartman з колегами, Rogoff та Stewart — продовжили життя адреналектомованим тваринам шляхом введення жиророзчинної фракції тканин наднирників. З 1930 року екстракт наднирників використовується у лікуванні хвороби Аддісона. В подальшому група вчених у складі професорів Е.К. Кендалла та Т. Рейхтейна і доктора В. Вінтерштейнера виділили кортизон з екстракту бичачих наднирників. Проте історія застосування ГК у клінічній медицині нерозривно пов'язана з розвитком ревматології, а саме — із клінічними спостереженнями лікаря-ревматолога Філіпа Шоуолтера Хенча (клініка Мейо, США).

21 вересня 1948 року 29-літній жінці з ревматоїдним артритом (РА) була зроблена перша ін'єкція кортизону

у досить великій дозі (100 мг) з вражаючим клінічним ефектом, що поклало початок ери сучасної глюкокортикоїдної терапії [26]. У 1950 році за відкриття глюкокортикоїдних гормонів та створення на цій основі глюкокортикоїдних препаратів Філіп Шоуолтер Хенч, Тадеуш Рейхтейн і Едвард Келвін Кендалл були відзначені Нобелівською премією у галузі медицини і фізіології.

Відкриття, синтез та застосування ГК є одним із найвидатніших досягнень медицини нашого сторіччя. За допомогою стероїдних гормонів лікарі отримали змогу втручатися у численні патологічні процеси, істотно моделюючи їх перебіг. Це поставило ГК у ряд сильнодіючих препаратів, незамінних у таких сферах медицини, як ревматологія, алергологія, онкологія, гематологія, гастроентерологія, ургентна медицина.

У Росії в середині 1950-х років група вчених, яку очолював професор Є.М. Тарєєв, вперше зі значним успіхом використала ГК у лікуванні пацієнтів із системним червоним вовчаком.

Сьогодні ревматичні захворювання відносяться до основних показань для застосування ГК. У ревматології їх системне використання є основним підходом до лікування численної групи тяжких інвалідизуючих захворювань і потенційно смертельних недуг, таких як системні некротизуючі васкуліти, поліміозит, дермато-міозит, системний червоний вовчак тощо [6].

Лікарська тактика щодо застосування ГК у клініці з моменту їх відкриття зазнала численних змін [2]. Услід всезагальному захопленню після перших обнадійливих результатів настав період стриманого та навіть негативного ставлення, пов'язаного з численними ускладненнями, зумовленими широким використанням гормонів без належних показань або ж за відсутності належного моніторингу можливих небажаних ефектів.

У літературі немає остаточної оцінки співвідношення ризик/переваги при застосуванні ГК. Саме цей факт і зумовив необхідність створення рекомендацій із застосування ГК, що базуються на принципах доказової медицини. Експертами Європейської протиревматичної ліги (EULAR) запропоновано рекомендації щодо



Таблиця. Рекомендації щодо системного безпечного застосування глюкокортикоїдів

№ з/п	Рекомендація	Коментар
1	Перед призначенням ГК терапії лікарю необхідно інформувати пацієнта щодо особливостей лікування і можливих побічних ефектів. Якщо планується тривала ГК терапія, бажано ведення так званої «глюкокортикоїдної карти» (на зразок щоденника), в яку заноситимуться всі дані щодо застосування ГК (дата початку терапії, доза, тривалість, побічні ефекти, зниження дози і підтримуючий режим)	Рівень доказовості — IV. Лікування ГК завжди супроводжується розвитком побічних реакцій. Безпечних доз ГК не існує. Проте на сьогодні не зрозуміло, чому в одних пацієнтів ці ускладнення/побічні реакції розвиваються швидко, в інших — повільно. В цілому, частота небажаних ефектів наростає відповідно до дози і тривалості терапії. Побічні реакції ГК безпосередньо пов'язані з їх фармакологічними ефектами і механізмами дії. Необхідність ведення спеціальних щоденників базується тільки на думці експертів
2	Початкова доза, подальше зниження і тривала підтримуюча доза залежать від ревматичної недуги, її активності, факторів ризику прогресування і індивідуальної відповіді пацієнта. Вибір певного часу прийому ГК є важливим, зважаючи на циркадність як самої хвороби, так і природної секреції ГК	Рівень доказовості — I–III. Вважається, що у пацієнтів з низькою активністю ревматичного процесу не потрібно використовувати високі дози ГК, оскільки й низькі дози можуть бути ефективними. При ранньому РА застосування низьких доз ГК ґрунтується на так званому «суглобо-зберігаючому» ефекті, що дозволило віднести їх до категорії хворобомодифікуючих препаратів (рівень доказовості IA). Водночас дозозалежний зв'язок між прийомом ГК і розвитком таких ускладнень, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і остеопороз, показана з високим ступенем доказовості (рівень доказовості IIB–III)
3	У разі початку ГК терапії необхідно своєчасно виявляти і лікувати супутні захворювання і фактори ризику можливих побічних ефектів. У цей перелік входять артеріальна гіпертензія, пептичні виразки в анамнезі, нещодавні переломи кісток, катаракта або глаукома, дисліпідемія, перенесений інфаркт міокарда, хронічні інфекції, прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)	Рівень доказовості — IV. Незважаючи на високу вагомість даної рекомендації, в літературі немає остаточних даних щодо ефективності такого лікування. Вірогідно, більш важливою є оцінка «ризик/переваги» даної терапії. При плануванні ГК терапії необхідно зважати на ризик можливих ускладнень, проводити завчасну корекцію цих станів
4	При тривалому лікуванні необхідно додержуватися концепції «мінімальної ефективної дози ГК». Причини, з яких терапія ГК продовжується, повинні регулярно переглядатися і контролюватися	Рівень доказовості — IV. Ця рекомендація ґрунтується лише на думці експертів, хоча ще раз необхідно підкреслити, що розвиток небажаних реакцій безпосередньо пов'язаний із дозою і тривалістю ГК терапії. Під тривалою терапією експерти розуміють прийом ГК протягом одного тижня (!). Темп зниження і тривалість терапії також залежать від клінічної ситуації, швидкості та глибини відповіді на ГК терапію. Водночас важко уявити повну відміну ГК при системних захворюваннях сполучної тканини навіть за умов медикаментозно-індукованої ремісії
5	При лікуванні ГК необхідно індивідуально моніторувати чинники ризику побічних ефектів, що залежать від дози і тривалості прийому ГК: маса тіла, артеріальний тиск, периферичні набряки, серцева недостатність, рівень глюкози в крові, внутрішньоочний тиск	Рівень доказовості — IV. Немає прямих доказів цієї рекомендації, отриманих у рандомізованих клінічних дослідженнях. Однак моніторинг стану пацієнта повинно проводитися з урахуванням цих чинників. Моніторинг є найбільш дієвим, коли побічні ефекти розвиваються часто, залежать від дози, але піддаються попередженню і лікуванню. Немодифікуючі чинники ризику також повинні виявлятися і фіксуватися, оскільки вони є важливими для подальшої долі пацієнта і можуть бути сурогатними маркерами інших побічних реакцій і відображенням індивідуальної чутливості до ГК
6	Якщо пацієнт приймає преднізолон у дозі >7,5 мг на добу протягом 3 місяців і більше, йому додатково мають бути призначені препарати кальцію і вітаміну D. Антирезорбтивна терапія бісфосфонатами має ґрунтуватися на наявних чинниках ризику і результатах денситометрії кісткової тканини	Рівень доказовості — I. Доведено, що кальцій і вітамін D знижують ризик ГК-індукованої втрати кісткової маси, однак повністю не попереджають втрату кісткової тканини на відміну від бісфосфонатів. У разі призначення бісфосфонатів необхідно враховувати такі фактори ризику: жіноча стать, низький індекс маси тіла, переломи в анамнезі або родинний анамнез переломів, особливо шийки стегнової кістки, похилий вік, період постменопаузи. Запропоновано рекомендації щодо профілактики і лікування ГК-індукованого остеопорозу та алгоритми призначення протистеопоротичних препаратів
7	Пацієнти, що одночасно приймають ГК і НПЗП, повинні отримувати гастропротективну терапію (інгібітори протонної помпи або мізопростол) із заміною НПЗП на селективний інгібітор ЦОГ-2	Рівень доказовості — I. Раціональність даної рекомендації ґрунтується на численних дослідженнях, в яких продемонстровані шлунково-кишкова токсичність ГК і ефективність гастропротекторних заходів. Інгібітори протонної помпи і мізопростол знижують ризик розвитку виразки травного каналу у пацієнтів, що приймають НПЗП, а селективні інгібітори ЦОГ-2 мають меншу шлунково-кишкову токсичність порівняно з неселективними. У разі виявлення Н. руйолі такі пацієнти підлягають проведенню ерадикаційної терапії до моменту призначення планової тривалої ГК терапії
8	Пацієнти, що отримують ГК терапію більше 1 місяця, у разі планування хірургічного втручання потребують адекватної заміної терапії для запобігання розвитку надниркової недостатності	Рівень доказовості — IV. Вперше виникнення надниркової недостатності при операційному стресі описано у 1950 році. Частота і тривалість ГК-індукованої надниркової недостатності залежать від індивідуальної чутливості, типу препарату, дози, тривалості терапії. За хірургічного втручання пропонується використовувати дозу 100 мг гідрокортизону доведено одноразово, при великому порожнинному хірургічному втручанні — 100 мг гідрокортизону доведено перед анестезією та кожні 8 годин до моменту відновлення перорального прийому ГК за попередньою схемою. Для запобігання загостренню ревматичного процесу, особливо у пацієнтів із системним червоним вовчаком, у день операції пацієнта переводять на парентеральне (довенне) введення метилпреднізолону у дозі не менше 250 мг на добу. Цю дозу продовжують вводити в наступні 2–5 днів; за умови сприятливого перебігу післяопераційного періоду через 5–6 днів пацієнт може повернутися до доопераційної схеми прийому ГК



Таблиця (продовження). Рекомендації щодо системного безпечного застосування глюкокортикоїдів

9	ГК під час вагітності не представляють додаткового ризику для матері і дитини	Рівень доказовості — IV (для матері) та I-III (для дитини). Вважається, що у вагітних спектр побічних реакцій при прийомі ГК не відрізняється від інших пацієнтів, що використовують ГК. Можливо, вагітні жінки та жінки, що годують груддю, знаходяться у зоні більшого ризику, проте це не доведено. Дексаметазон погано метаболізується плацентою, тому високі дози препарату проходять крізь фетоплацентарний бар'єр. Часто цей факт використовується в акушерській практиці для лікування недорозвиненості легень. Навпаки, біодоступність преднізолону і метилпреднізолону для плода становить тільки 10% від дози, яку отримує матір, тому їх застосуванню слід надавати перевагу у вагітних пацієнток із ревматичними захворюваннями. Також немає даних щодо тератогенного ефекту і збільшення кількості інфекційних ускладнень. ГК мінімально екскретуються з грудним молоком і вважаються безпечними при прийомі менше 12 мг на добу (метилпреднізолон)
10	У дітей, що приймають ГК, необхідно регулярно контролювати лінійний ріст та при його затримці призначати гормон росту	Рівень доказовості — I. Відомо, що ГК здатні викликати затримку росту у дітей. Якщо встановлено факт затримки росту, необхідно лабораторне підтвердження та консультація педіатра-ендокринолога для призначення препаратів гормону росту

ефективного застосування ГК у ревматологічній практиці з метою посилення контролю і попередження розвитку небажаних реакцій [1]. У створенні рекомендацій взяли участь 20 експертів, серед яких, окрім лікарів, був 1 пацієнт та 1 експерт зі здоров'я населення. У таблиці представлено 10 рекомендацій із коментарями щодо системного безпечного застосування ГК [21].

Таким чином, при тривалій системній ГК терапії з метою запобігання розвитку ускладнень необхідним є ретельний і постійний лікарський контроль.

Водночас не припиняються дослідження щодо підвищення дієвості застосування ГК у ревматологічній практиці. Вони спрямовані на розробку новітніх лікарських форм ГК з унікальними фармакодинамічними властивостями, ґрунтуючись на патофізіологічних дослідженнях.

Добре відомо, що численні фізіологічні і патологічні процеси підпадають під своєрідні добові ритми, що отримали назву циркадних. Добові ритми управляються біологічними годинниками. Отже, добові коливання і добові зміни у секреції і метаболізмі ендогенних ГК накладають відбиток на запальну відповідь та інтенсивність проявів запалення, що також мають часозалежні зміни або циркадні ритми [15]. Часозалежні зміни болювого і запального синдромів властиві численним захворюванням. Найяскравішим прикладом цього є болювий синдром при РА: добре відомо, що найвиразніший біль

і найзначніша скутість визначаються в ранковій годині з поступовим зменшенням інтенсивності цих симптомів до обіду та вечора. Саме ранкова скутість є важливим діагностичним критерієм РА [17].

Добові ритми симптоматики артриту є віддзеркаленням циркадних змін концентрацій медіаторів імунозапальних процесів при РА. Період максимальної інтенсивності симптомів суглобової декомпенсації точно співпадає з піками концентрації прозапальних цитокінів (ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6) [14]. А їх активність відповідає активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи (зниження продукції кортикостероїдів у ранні ранкові години) та епіфіза (підвищення нічної продукції мелатоніну).

Зовсім нещодавно було встановлено, що мелатонін – гормон епіфіза – бере участь у циркадних ритмах запальних реакцій, виявляючи при цьому антагоністичну спрямованість щодо кортизолу. Мелатонін і кортизол проявляють різноспрямовану реакцію на світло. Так, освітлення в ранкові години спричинює пік секреції кортизолу, а мелатонін, навпаки, синтезується лише у нічний час, коли освітлення відсутнє. Нещодавно також досліджено, що у здорових осіб добова ритмічність клітинного (Th1) і гуморального (Th2) імунітету пов'язана з імуномодельюючими властивостями мелатоніну і кортизолу. Так, співвідношення ІФН- γ /ІЛ-10 сягає максимуму в ранні ранкові години, корелюючи при цьому негативно із плазмовим рівнем кортизолу і позитивно – з рівнем мелатоніну [15]. Відповідно, інтенсивність болю при артриті змінюється послідовно впродовж доби: біль сильніший зранку, після пробудження, ніж у другій половині дня.

В ході численних досліджень встановлено зниження концентрації кортизолу і андрогенів наднирничково походження у пацієнтів з РА без прийому ГК, що дозволило констатувати «відносну наднирничкову недостатність» за умови наявного стійкого і тривалого запального процесу. Саме особливості циркадних ритмів секреції ГК у пацієнтів з РА стали підґрунтям для рекомендації щодо прийому екзогенних ГК рано вранці [20].

ІЛ-6 представляється одним із найпотужніших факторів, здатних стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкову систему людини. В експериментах на тваринах було продемонстровано, що різка активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи під впливом ІЛ-6 насамперед зумовлена його впливом

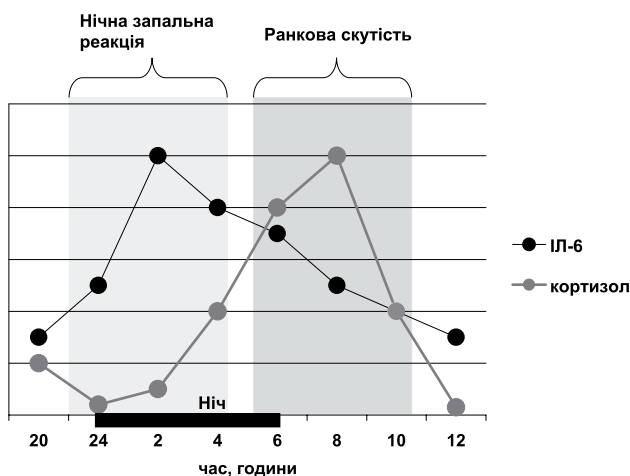


Рис. 1. Циркадні ритми ІЛ-6 і кортизолу у хворих на ревматоїдний артрит та періоди нічної запальної реакції і ранкової скутості, що відповідають максимальній концентрації ІЛ-6 і кортизолу в крові (за L.J. Crofford et al., 1997; M.Cutolo, 2008) [14, 15]

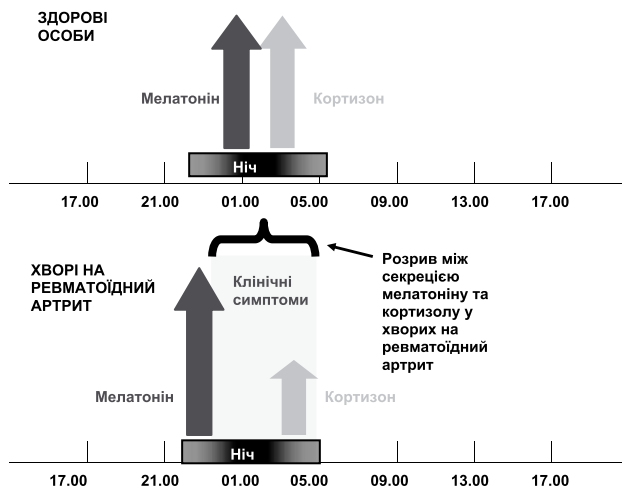


Рис. 2. Участь циркадних ритмів мелатоніну і кортизолу у формуванні типової ранкової симптоматики (біль, скутість, припухання) у хворих на ревматоїдний артрит (адаптовано за М. Cutolo, 2006) [15]

на нейрони, що секретують кортикотропін-релізінг гормон. Блокада секреції цього гормона пригнічує вплив екзогенного ІЛ-6 на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему [23].

Підшкірне введення ІЛ-6 здоровим добровольцям спочатку підвищує в крові рівень адренокортикотропного гормону (АКТГ), а лише після цього – кортизолу [27]. Рівень кортизолу досягає максимального значення після досягнення піка концентрації АКТГ. Ці свідчать про те, що вплив ІЛ-6 на рівень кортизолу, найскоріше, опосередковується через вивільнення АКТГ [24]. З іншого боку, показано, що ГК пригнічують продукцію ІЛ-6 у людини і експериментальних тварин як *in vivo*, так і *in vitro* [10].

У нормі рівень кортизолу починає збільшуватися в 2 години ночі, досягаючи піку до 8 годин ранку (безпосередньо після ранкового пробудження), потім відбувається поступове зниження його концентрації до базальних значень приблизно до 12 годин дня [25]. Пік концентрації ІЛ-6 настає на 2–3 години раніше, ніж АКТГ і кортизолу (між 1-ю та 4-ю годинами ночі). Ці гормональні зміни пояснюють, чому симптоми РА (біль, скутість, припухання суглобів) зазвичай зменшуються невдовзі після прокидання – на піку секреції кортизолу.

При РА пік ІЛ-6 досягається пізніше – між 2-ю та 7-ю годинами ранку, а його концентрація суттєво перевищує норму. Кортизол здійснює гальмівний вплив на ІЛ-6, але із затримкою на 5–6 годин (рис. 1). Це доводить, що гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система нездатна упоратися із запаленням [8, 14].

Циркадні ритми гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи підпорядковуються вищим центрам нейроендокринної ієрархії – епіфізу, чий регулюючий вплив міцно пов'язаний зі змінами фоторежиму і реалізується через зміни концентрації мелатоніну. Мелатонін – це гормон епіфіза, що синтезується із незамінної амінокислоти триптофану через стадію утворення серотоніну. Активність ферментів, регулюючих перетворення серотоніну на мелатонін, пригнічується під дією світла. Тому продукція мелатоніну відбувається

тільки вночі з піком концентрації приблизно в 2 години ночі. У денні години в тканині залози накопичується серотонін.

Історія вивчення імуномодельючих властивостей мелатоніну дозволила встановити певні закономірності і зробити такі висновки [4]:

- специфічні рецептори мелатоніну присутні на мембрані імунокомпетентних клітин;
- окрім мембранних рецепторів, існують ядерні рецептори мелатоніну в лімфоцитах;
- зв'язування мелатоніну зі специфічними рецепторами призводить до підвищення продукції прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІФН- γ , ФНП- α .

Таким чином, мелатонін може розглядатися як «прозапальний» гормон, що є антагоністом кортизолу.

Той факт, що у хворих на РА пікова концентрація мелатоніну досягається щонайменше на 2 години раніше і триває довше, ніж у здорових осіб, дозволив М. Cutolo та співавторам (2006) запропонувати схему формування типової ранкової симптоматики при артриті (рис. 2) [15]. Згідно з цією гіпотезою більш раннє і тривале підвищення рівня мелатоніну в першу половину ночі патогенетично пов'язане зі зниженням пікової концентрації кортизолу в ранні ранкові години – «відносна наднирникова недостатність». Оскільки відомо, що пікові концентрації основних прозапальних цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІФН- γ , ФНП- α – реєструються протягом ночі та співпадають з високими концентраціями мелатоніну та низькими концентраціями кортизолу, було висловлено припущення щодо активної ролі мелатоніну в індукуванні більш активного запального процесу в ці години. Водночас низькі концентрації кортизолу в ранкові години при РА, порівняно зі здоровими особами, здійснюють менш ефективне протистояння запальним стимулам.

Водночас у синовіальній рідині хворих на РА виявлено підвищену концентрацію мелатоніну. Слід зазначити, що забір синовіальної рідини проводився у більш пізні ранкові години (8.00–9.00), коли концентрація мелатоніну в сироватці крові була вже низькою. Отже, гіпотезується думка, що мелатонін секретується у порожнині суглоба. Цю гіпотезу підтверджують також результати дослідження, в якому було виявлено ділянку для зв'язування мелатоніну на синовіальному макрофазі [22].

Отже, результати численних експериментальних і клінічних досліджень вказують на існування хронобіологічних ритмів секреції основних гормонів, що істотним чином порушуються при ревматичних захворюваннях. При цьому особливе значення мають цитокін-опосередковані зміни циркадного ритму кортизолу і мелатоніну та їх участь у розвитку ревматоїдного запалення і формування своєрідної симптоматики РА [16].

Зміни циркадних ритмів секреції кортизолу і мелатоніну зумовлюють збільшення концентрації основних прозапальних цитокінів у сироватці крові, а відтак – сприяють ранній появі типового симптоматичного комплексу ревматоїдного запалення [18]. Тому незважаючи на широке використання ГК в клінічній медицині, продовжується пошук оптимальної ГК-терапії

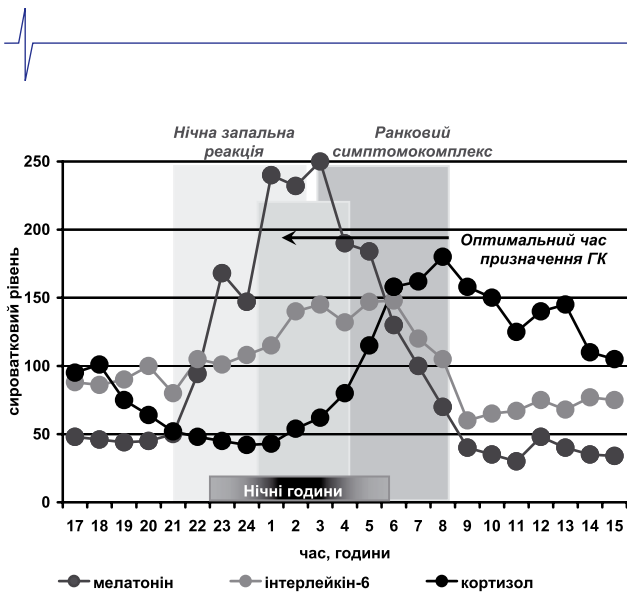
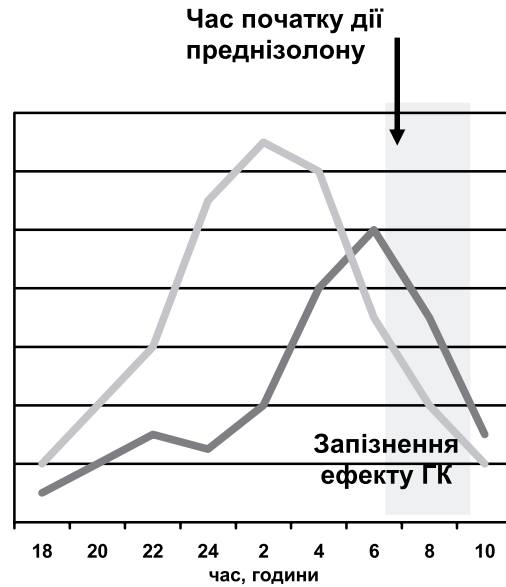


Рис. 3. Оптимальний час призначення глюкокортикоїдів у пацієнтів із ревматоїдним артритом, зважаючи на циркадні рівні секреції мелатоніну і кортизолу та підвищення концентрації прозапальних цитокінів

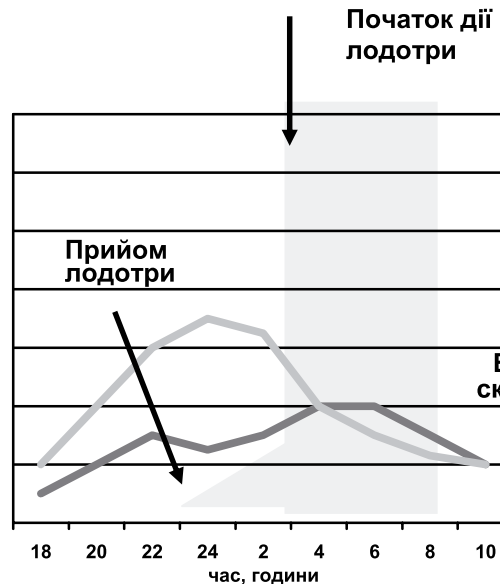
при різних захворюваннях [13, 19]. Пацієнти з РА просинаються вже з болючими і припухлими суглобами, а відновлення фізичної активності, хоча б на рівні попереднього вечора, вимагає активної розробки суглобів, часу та негайного прийому протизапальних і знеболюючих препаратів. Призначення ГК в ранні години (7.00–8.00) не завжди швидко й ефективно усуває «ранковий симптомокомплекс», тому що основні патофізіологічні процеси відбуваються пізно вночі. Ранкова скутість і припухання суглобів постають клінічним маркером нічної цитокінової гіперпродукції та активації запальних механізмів пізно вночі [19, 28]. Отже, здається очевидним, що для запобігання розвитку «ранкового симптомокомплексу» і нічній гіперпродукції прозапальних цитокінів необхідно змінити звичний ритм прийому протизапальних препаратів [7, 18]. Оптимальний час прийому ГК схематично представлено на рисунку 3.

В одному з ранніх досліджень було продемонстровано, що прийом ГК пізно вночі (пацієнти спеціально просиналися, щоб прийняти препарат о другій годині ночі) суттєво покращує клінічні симптоми вранці порівняно з тими пацієнтами, хто приймав ГК о 07.30. [9]. Тим не менше, постійні нічні пробудження пацієнтів є непрактичними для терапевтичного режиму.

Сьогодні створено синтетичний ГК — преднізон модифікованого вивільнення (П-МВ), що всмоктується через 4 години після вечірнього прийому і покликаний підвищити симптоматичну ефективність ГК терапії. Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване випробування цього препарату CAPRA-1 (Circadian Administration of Prednisone in Rheumatoid Arthritis), проведене в 17 центрах Німеччини і Польщі, мало за мету оцінити ефективність і безпечність терапії П-МВ порівняно з традиційним преднізолоном негайного вивільнення (П-НВ) при РА [11, 12]. Випробування продемонструвало, що при РА терапія П-МВ виявилася більш ефективною щодо зниження ранкової скутості при співставному рівні безпечності. Через 12 тижнів терапії тривалість ранкової скутості при застосуванні П-МВ зменшилася



— скутість і біль — прозапальні цитокіни



— скутість і біль — прозапальні цитокіни

Рис. 4. Схематичне зображення часових співвідношень продукції прозапальних цитокінів та розвитку «ранкового симптомокомплексу» у хворих із ревматоїдним артритом та відмінності в фармакодинаміці преднізолону із модифікованим вивільненням (лодотра) і преднізолону з негайним типом вивільнення

у середньому на 44 хвилини порівняно з вихідним рівнем і була на 29,2 хвилини меншою порівняно з групою пацієнтів, що використовували П-НВ. Крім того, при використанні П-МВ виявлено вірогідне зниження рівня ІЛ-6.

На останньому Конгресі EULAR-2010 у Римі презентована нова лікарська форма преднізолону — преднізон із модифікованим вивільненням, який отримав дозвіл на клінічне використання в країнах Євросоюзу у пацієнтів із РА, що супроводжується значною ранковою скутістю. У країнах Євросоюзу він використовується під торговою назвою лодотра (Lodotra™).



Після проковтування таблетки вивільнення активної субстанції розпочинається через 4 години, сягаючи максимуму через 6 годин. Тому пацієнтам із РА рекомендовано прийом препарату о 22.00, що забезпечить початок вивільнення преднізолону в 02.00 із піком у 04.00; це співпадає з найвищими концентраціями прозапальних цитокінів у сироватці крові. Таким чином, лодотра вступає в силу з фізіологічно оптимальної точки щодо пригнічення продукції цитокінів, що дозволяє зменшити інтенсивність так званого «ранкового симптомокомплексу» у хворих на РА — біль, скутість, припухлість. Саме тому лодотра промотується як добовий модулятор продукції цитокінів [19].

Прийом лодотри дозволяє синхронізувати час вивільнення активної субстанції ГК із максимальним підйомом рівня прозапальних цитокінів, що істотно відрізняє цей препарат від преднізолону з негайним типом вивільнення (рис. 4). Позитивний вплив лодотри на показники ранкової скутості об'єктивно продемонстровані у рандомізованих клінічних випробуваннях CAPRA-1 і CAPRA-2 [11, 12].

Перспективи використання лодотри полягають у застосуванні при ревматичній поліміалгії та бронхіальній астмі, а в подальшому, можливо, при інших захворюваннях, що потребують тривалої глюкокортикоїдної терапії.

Література

- Барскова В.Г., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Комментарии к рекомендациям Европейской антиревматической лиги по применению системной глюкокортикоидной терапии при ревматических болезнях // Современная ревматология. — 2008. — №2. — С. 9–12.
- Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. — М.: М-СИТИ, 1996. — 345 с.
- Насонов Л.Е. Глюкокортикоиды: 50 лет применения в ревматологии // Тер. арх. — 1999. — №5. — С. 5–9.
- Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматол. — 2008. — №3. — С. 54–61.
- Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз. — К.: ТМК, 2000. — 206 с.
- Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — М.: Литтера, 2003. — 507 с.
- Alten R., Doring G., Cutolo M. et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone // J. Rheumatol. — 2010. — Vol. 37 (10). — P. 2025–2031.
- Arvidson N.G., Gudbjornsson B., Elfman L. et al. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 1994. — Vol. 53 (8). — P. 521–524.
- Arvidson N.G., Gudbjornsson B., Larsson A., Hallgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 1997. — Vol. 56 (1). — P. 27–31.
- Breuninger L.M., Dempsey W.L., Uhl J., Murasko D.M. Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1993. — Vol. 69. — P. 205–214.
- Buttgereit F., Doering G., Schaeffler A. et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 205–214.
- Buttgereit F., Doering G., Schaeffler A. et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69 (7). — P. 1275–1280.
- Conn D.L. Resolved: Low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 45. — P. 462–467.
- Crofford L.J., Kalogeras K.T., Mastorakos G. et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1279–1283.
- Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C. et al. Circadian rhythms: glucocorticoids and arthritis // Ann. NY Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1069. — P. 289–299.
- Cutolo M., Straub R.H., Buttgereit F. Circadian rhythms of nocturnal hormones in RA: from bench to bedside // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67. — P. 905–908.
- Cutolo M., Serio B., Cravio C. et al. Circadian rhythms in RA // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 593–596.
- Cutolo M. Night-time Glucocorticoid — A Paradigm Shift in Glucocorticoid Therapy in Rheumatoid Arthritis? // Eur. Musculoskel. Rev. — 2009. — Vol. 4 (2). — P. 41–43.
- De Bosscher K., Haegeman G., Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators // Curr. Opin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 10 (4). — P. 497–504.
- Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock // J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 200 (1). — P. 3–22.
- Hoes J.N., Jacobs J.W., Boers M. et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66 (12). — P. 1560–1567.
- Maestroni G.J.M., Sulli A., Pizzorni C. et al. Melatonin in rheumatoid arthritis: synovial macrophages show melatonin receptors // Ann. NY Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 271–275.
- Naitoh Y., Fukata J., Tominaga T. et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotropic hormone in conscious, freely-moving rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1988. — Vol. 155. — P. 1459–1463.
- Papanicolaou D.A., Tsigos C., Torpy D.J. et al. Recombinant interleukin-6 effects on pituitary secretion in humans [Abstract] // J. Invest. Med. — 1996. — Vol. 44. — A266.
- Schmidt-Reinvald A., Pruessner J.C., Hellhammer D.H. et al. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm // Life Sci. — 1999. — Vol. 64. — P. 1653–1660.
- Shampo M.A., Kyle R.A., Philip S. Hench — 1950 Nobel laureate // Mayo Clin. Proc. — 2001. — Vol. 76 (11). — P. 1073.
- Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // Neuroendocrinology. — 1997. — Vol. 66. — P. 54–62.
- Westhoff G., Buttgereit F., Gromnica-Ihle E., Zink A. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). — 2008. — Vol. 47. — P. 980–984.



Нестероидные противовоспалительные препараты в XXI веке: место нимесулида

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее популярный в клинической практике и повседневной жизни класс лекарственных средств. Они предназначены для лечения острой и хронической боли, связанной с воспалением и повреждением ткани, что определяет чрезвычайно широкий спектр заболеваний и патологических состояний, при которых эти лекарства могут с успехом использоваться [1].

НПВП были и остаются незаменимым помощником ревматолога, поскольку хроническая боль является основным проявлением наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, а ее максимально полное и быстрое купирование относится к числу первоочередных задач противоревматической терапии. Поэтому, несмотря на активное развитие ревматологической науки и внедрение в реальную клиническую практику новых, революционных лекарственных средств, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), — «старые добрые» НПВП не теряют своего значения [2].

Блестящей иллюстрацией этого положения стало исследование немецких ученых S. Ziegler с коллегами, результаты которого были опубликованы в октябре 2010 г. Авторы оценили тенденцию в изменении тяжести течения и исходов ревматоидного артрита (РА) за последние 10 лет — с 1997 по 2007 г. Основой анализа стала национальная база данных, в которую на сегодняшний день внесена информация о 38 723 больных РА [3].

Как оказалось, внедрение новых методов лечения, прежде всего ГИБП, а также комбинированное применение базисных противовоспалительных препаратов позволило достичь впечатляющих успехов. Так, число больных с высоким уровнем активности процесса (DAS28 > 5,1) снизилось с 35,9% в 1997 г. до 10% в 2007; стало гораздо больше лиц с низкой активностью заболевания (DAS28 < 3,2) — соответственно 22,5% и 49,1% и закономерно больше лиц с ремиссией (DAS28 < 2,6) — 13,7% и 27,3% соответственно.

В то же время, уровень боли, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли (10 см), фактически не изменился. Если в 1997 г. средняя оценка боли

составляла 4,7 балла, то в 2007 г. — 4,5 балла; выраженная боль (7–10 баллов) отмечалась у 27,6% и 23,2% пациентов соответственно. Поэтому потребность в использовании симптоматических средств осталась на прежнем уровне. И если в 1997 г. НПВП получали 47,3% больных РА, то в 2007 г. — лишь чуть меньше 44,7%. Однако при этом возросло число потребителей анальгетиков иных классов — с 7,5 до 11,4% [3].

Хотя НПВП являются чисто симптоматическим средством, их значение как эффективного обезболивающего трудно переоценить. Ведь с точки зрения современной медицинской науки хроническая боль, независимо от причины появления, выступает в роли серьезного фактора, влияющего на жизненный прогноз. Типичными спутниками хронической боли становятся депрессия, тревожность, нарушения сна, нарушения иммунитета, постоянное напряжение сердечно-сосудистой системы. Имеются веские доказательства того, что люди, страдающие хроническими заболеваниями и постоянно испытывающие боль, погибают вследствие сердечно-сосудистых катастроф значительно чаще, чем пациенты с аналогичными нозологическими формами, у которых лечение боли более эффективно [4]. Исходя из этого, такие советы, как «надо перетерпеть боль» или «научиться жить с болью», представляются сегодня однозначно вредными и порочными.

В последние годы были получены доказательства факта, что регулярный прием НПВП способен снизить риск гибели пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями. Такие данные были получены, в частности, американскими учеными T. Lee и соавторами, которые наблюдали когорту людей из 565 454 ветеранов, страдавших остеоартрозом (ОА). Оказалось, что лица, регулярно принимавшие НПВП, существенно — более чем на 20% — реже умирали от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в сравнении с пациентами, не получившими эти лекарства [5].

Очень интересные данные были получены N. Goodson и коллегами, в течение длительного времени наблюдавшими группу из 923 пациентов с воспалительными



полиартритами, занесенных в национальный регистр. Со времени создания этого регистра (1990–1994) 203 больных из данной когорты умерло, 85 из них — от ССО. Оказалось, что регулярный прием НПВП (а их изначально использовали 66% пациентов) не только не увеличивал, но даже снижал кардиоваскулярную летальность. Так, относительный риск гибели от ССО для принимающих НПВП составил 0,66 (0,4–1,08) [6].

С другой стороны, общеизвестно, что прием НПВП, особенно длительный и в высоких дозах, может приводить к развитию серьезных лекарственных осложнений. В первую очередь, это касается опасности развития поражения верхних отделов пищевого канала — НПВП-гастропатии, которая проявляется развитием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также «гастроинтестинальными катастрофами» — кровотечением, перфорациями и нарушениями проходимости пищевого канала. Опасность подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, более чем в 4 раза выше в сравнении с общей популяцией: она оценивалась как 0,5–1 случай на 100 больных в течение года. При этом больные, лечившиеся НПВП, погибали вследствие осложнений со стороны пищеварительной системы в 2–3 раза чаще по сравнению с лицами, не получавшими каких-либо препаратов этой группы [2, 7–10].

Очень существенное значение имеет также риск развития опасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССО) — инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти и ишемического инсульта («кардиоваскулярные катастрофы»). Эта опасность существенно увеличивается у пациентов, в течение длительного времени и регулярно принимающих высокие дозы НПВП. Возможность развития ССО определяется прокоагулянтным действием НПВП, возникающим из-за нарушения равновесия между синтезом тромбосана А₂ (ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ-2-зависимый процесс). По мнению многих экспертов, развитие этой патологии особенно характерно для селективных ЦОГ-2-ингибиторов — относительно нового класса НПВП, созданного для снижения специфических осложнений со стороны пищевого канала [2, 11–13].

Конечно, серьезные побочные эффекты бывают не у всех пациентов. Подавляющее большинство эпизодов лекарственных осложнений — как со стороны органов пищеварения, так и сердечно-сосудистой системы — возникает при наличии так называемых факторов риска, таких как язвенный анамнез, пожилой возраст (старше 65 лет), а также при совместном приеме НПВП и низких доз ацетилсалициловой кислоты. ССО, связанные с приемом НПВП, возникают у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией; особенно велик риск у лиц, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт [2].

Следует отметить, что бремя «факторов риска» в современной популяции очень велико. Это демонстрирует, например, масштабное исследование испанских ученых — LOGICA, результаты которого были опубликованы в августе 2010 г. Авторы проанализировали наличие различных факторов риска у больных ОА, нуждающихся в регулярном приеме НПВП. Набор материала осуществлялся следующим образом: 374 ревматолога оценили

состояние всех больных этим заболеванием, соответствующих критериям отбора, которых им пришлось наблюдать в течение 1 недели (со 2 по 8 октября 2006 г.). Таким образом была собрана информация о 3293 пациентах. Критериями высокого риска пищеварительных осложнений считалось наличие кровотечения в анамнезе, прием антикоагулянтов, а также более трех иных факторов риска; критериями высокого кардиоваскулярного риска — счет по SCORE >5% и/или наличие сахарного диабета 2-го типа, стенокардии или инфаркта миокарда в анамнезе. Оказалось, что почти половина больных ОА имела сочетание среднего или высокого риска пищеварительных и кардиоваскулярных осложнений, и лишь у 10,3% пациентов уровень риска был оценен как низкий [14].

Учет соответствующих факторов риска перед назначением НПВП и использование при необходимости эффективных методов профилактики позволяет значительно уменьшить риск развития опасных осложнений. Так, внедрение в клиническую практику селективных НПВП (с-НПВП) и применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в качестве «гастропротекторов» существенно снизило частоту НПВП-гастропатии.

Подтверждением этого факта является масштабное популяционное исследование, которое провели J. Fries и сотрудники (2004). Эта работа основана на многолетнем наблюдении более 5000 больных РА (база данных ARAMIS, США). Проведенный авторами анализ показал, что частота серьезных осложнений со стороны пищевого канала среди больных, получавших НПВП, неуклонно снижается. Так, если в 90-х годах XX века их частота составляла 2,1 эпизода на 100 пациенто-лет, то к 2002 г. — лишь 1,2 эпизода на 100 пациенто-лет. Причиной этой благоприятной динамики, по мнению авторов, стали учет факторов риска, широкое внедрение в клиническую практику с-НПВП и ИПП [15].

Снижение частоты осложнений со стороны верхних отделов пищевого канала показали также A. Lanas с коллегами. Они изучали тенденцию изменения частоты поражения этого отдела пищеварительной системы, основываясь на данных 10 крупнейших клиник Испании. Оказалось, что с 1996 по 2005 гг. частота серьезных осложнений снизилась почти в 2 раза — с 87 до 47 на 100 тысяч жителей в год. С другой стороны, за этот же период увеличилось количество патологии тонкой и толстой кишки — с 20 до 33 на 100 тысяч жителей [16].

Очень важной является работа французских ученых, опубликованная в 2010 г. и представляющая собой анализ национальной базы данных CADEUS. Статистическая система CADEUS содержит информацию о 23 535 больных, принимавших «коксибы» (целекоксиб и рофекоксиб), и 22 919 больных, принимавших «традиционные» НПВП. Согласно полученным данным в настоящее время частота опасных побочных эффектов со стороны пищевого канала представляется достаточно низкой, что, несомненно, является результатом активной образовательной работы и действенных методов предотвращения осложнений. Число пищеварительных осложнений, связанных с приемом НПВП и потребовавших госпитализации, составило лишь 5,9 эпизода на 10 тысяч пациентов в год. При этом у получавших с-НПВП подобные

нимесулід **Нимесил**®

- 30 пакетиків с гранулятом для приготування суспензії
- 100мг в кожному пакетикі по 100мг два рази в сутки
- курс лічення до 15 днів

влучно досягнута ціль

ЦОГ-2



- висока гастроінтестинальна безпека¹**
- висока антиколагеназна активність, зменшення деструкції хрящової тканини²**
- додаткове інгібування IL-1, IL-6, та ФНП- α^3**

¹ J. R. Laporte, L. Ibanez, X. Vidal, L. Vendrell and R. Leone. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

² A. Barracchini, N. Franceschini, G. Amicosante, A. Oratoro, G. Minisola, G. Pantaleoni and A. di Giulio. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

³ A. Bennett and G. Villa. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

Представництво в Україні:
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



проблемы возникали еще реже — 3,3 эпизода на 10 тысяч больных в год. Таким образом, в реальной практике последних лет частота осложнений со стороны пищевого канала стала значительно меньше, чем данные по этой патологии, которые нередко приводятся в научной литературе (1 эпизод на 100 пациенто-лет) [17].

Такую же тенденцию выявили и авторы данной статьи, оценив частоту язв желудка и/или ДПК у пациентов с РА в 1995–1996 гг. и в 2008–2009 гг. (данные находятся в печати). За этот период эндоскопическое исследование верхних отделов пищевого канала в клинике Института ревматологии прошли 984 и 1018 больных РА соответственно. Оказалось, что язвы желудка и ДПК в 1990-е годы обнаруживались почти в 2,5 раза чаще в сравнении с последним временем: общее число пациентов с этой патологией за 1995–1996 гг. составило 151 (15,3%), за 2008–2009 гг. — только 66 (6,5%) ($p < 0,001$).

Можно отметить, что причина положительной динамики — эффективная профилактика. Согласно анализу авторов, около 10% пациентов, прошедших обследование в настоящее время, регулярно получают ИПП (наиболее часто — омепразол). И если ранее все больные применяли неселективные НПВП (н-НПВП) — преимущественно диклофенак, то сегодня большинство использует относительно новые, селективные препараты.

Представляется, что одним из лекарств, применение которого позволило изменить ситуацию с НПВП-гастропатией, является нимесулид. Преимущества этого препарата были четко определены в обзоре итальянских ученых С. Mattia и сотрудников (2010). Их исследование было посвящено 25-летию со времени начала продажи нимесулида в Италии. Авторы подчеркивают очевидное преобладание достоинств этого препарата (эффективность, быстрое действие, преимущественная ЦОГ-2 селективность) над его недостатками [19].

Нимесулид очень удобен для купирования острой боли, поскольку имеет высокую биодоступность — уже через 30 минут после приема внутрь достигается значимая концентрация препарата в крови, не менее 25% от максимальной. Поэтому уже спустя полчаса нимесулид обеспечивает ощутимое облегчение боли, а его максимальное терапевтическое действие проявляется через 1–3 часа [20–22].

Как у всех НПВП, фармакологическое действие нимесулида связано с подавлением циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — фермента, который отвечает за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления — простагландинов в очагах повреждения или воспаления. При этом ассоциированные с приемом НПВП осложнения («гастропатия») определяются по большей части блокадой «структурной» формы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма.

Следует отметить, что ЦОГ-1 также принимает участие в процессе развития воспаления, поэтому местное снижение ее активности в области повреждения следует рассматривать как позитивный момент. Нимесулид проявляет умеренную селективность в отношении ЦОГ-2 и обладает полезным действием — он относительно мало влияет на «структурную» ЦОГ-1 слизистой оболочки желудка, но при этом активно блокирует ее в области воспаления [20–22].

Кроме этого, нимесулид проявляет ряд фармакологических эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на ЦОГ-2. Так, этот препарат подавляет синтез основных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), снижает активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе), обладает антигистаминным действием. Одним из наиболее интересных «не ЦОГ-2-ассоциированных эффектов» нимесулида является его способность подавлять активность фермента фосфоэстеразы IV, стимулирующей макрофаги и нейтрофилы — клетки, имеющие принципиальное значение для развития острого воспаления [20–22].

Высокий терапевтический потенциал нимесулида доказан большим числом хорошо организованных работ, в частности — рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), считающимися наиболее высоким уровнем получения медицинской информации. Есть данные по применению нимесулида для послеоперационного обезболивания — такие как работа А. Binning и коллег. В этом исследовании 94 пациента, перенесшие артроскопическую операцию, в качестве анальгетика на 3 дня получали нимесулид 200 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Согласно результатам исследования оба НПВП демонстрировали превосходство над плацебо. При этом, в отличие от препарата контроля, нимесулид обеспечивал более высокий обезболивающий эффект в первые 6 часов после операции [23].

Нимесулид демонстрирует столь же выраженный (или даже несколько более высокий) эффект в отношении купирования боли и восстановления функции опорно-двигательной системы при острой патологии околосуставных мягких тканей — энтезитах, бурситах и тендинитах, как диклофенак и напроксен. Примером этого является работа W. Wober, в которой 122 больных с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 2 недель получали нимесулид 200 мг в сутки или диклофенак 150 мг в сутки. На фоне этого лечения «хороший» или «отличный» эффект несколько чаще отмечался в группе нимесулида — 82,3%, в сравнении с 78,0% в группе диклофенака. Субъективная оценка переносимости терапии также показала преимущество нимесулида — 96,8% больных оценили ее как «хорошую» или «отличную». Аналогичную оценку диклофенаку дали только 72,9% больных ($p < 0,05$) [24].

Нимесулид показал высокий эффект при такой распространенной патологии, как неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС), что было подтверждено работой Т. Pohjolainen и сотрудников. В этом исследовании 102 больных с острой БНЧС в течение 10 дней получали нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки или ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки. К окончанию периода наблюдения нимесулид показал более чем двукратное улучшение функциональной активности и выраженное уменьшение боли, превосходя препарат контроля. Среди пациентов, принимавших нимесулид, индекс Остерверти снизился в среднем с 38 до 15 баллов (–23), что достоверно отличалось от ибупрофена — с 35 до 20 (–15), $p = 0,02$. При этом нимесулид существенно реже вызывал побочные эффекты со стороны пищевого канала — их частота составила 7% и 13% соответственно [25].



Нимесулид эффективен при лечении псориатического артрита (ПА), что было показано в исследовании итальянских ученых P. Sarzi-Puttini и сотрудников. В ходе этого 4-недельного двойного слепого РКИ 80 больных ПА получали нимесулид в дозе 100 мг, 200 мг и 400 мг в сутки или плацебо. Оказалось, что нимесулид в дозе 200 мг и 400 мг в сутки обеспечивал значимое (в сравнении с плацебо) уменьшение выраженности боли (по ВАШ), а также утренней скованности. Правда, нимесулид в дозе 100 мг в сутки не обеспечивал такого эффекта. Переносимость нимесулида была достаточно хорошей и в целом не отличалась от плацебо [26].

Последним из числа крупных РКИ, в которых оценивалась эффективность нимесулида, стала работа сербских ученых L. Konstantinovic с коллегами. Эта работа посвящена применению низкоэнергетической лазерной терапии при острой боли в спине, сопровождающейся компрессией седалищного нерва (люмбоишалгия). Однако авторы оценивали эффективность лазеротерапии у больных, которые одновременно принимали НПВП — нимесулид в дозе 200 мг в сутки. Всего в исследование были включены 546 больных, которые составили три группы. В первой пациенты получали нимесулид + настоящую лазеротерапию, во второй — только нимесулид, в третьей — сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно данным исследования в первой группе эффект был максимальным — здесь уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее, весьма интересно отметить тот факт, что нимесулид и сам по себе (вторая группа), и в комбинации с плацебо лазером давал весьма существенно облегчение не только «механической» боли в спине, но и радикулярной (нейропатической) боли. Так, боль в спине уменьшилась в среднем в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм, а в ноге — на 33, 17 и 20 мм (ВАШ) соответственно. При этом переносимость терапии оказалась весьма хорошей — авторы не сообщили ни об одном случае серьезных осложнений, связанных с использованием как лазера, так и нимесулида [27].

Нимесулид прекрасно работает не только при острой, но и при хронической боли, которая связана с ревматическими заболеваниями. Так, имеется серьезный опыт длительного применения этого препарата при ОА. В частности, P. Locker и сотрудники в ходе 3-месячного исследования провели сравнение нимесулида 200 мг или этодолака 600 мг у 199 больных ОА. Лечебное действие нимесулида оказалось более высоким — его оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, и лишь 68% дали аналогичную оценку этодолаку [28].

В более длительном, 6-месячном исследовании E. Huskisson и коллег нимесулид в дозе 200 мг в сутки сравнивался с диклофенаком 150 мг в сутки у 279 больных ОА. Лечебное действие исследуемых препаратов, которое оценивали по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, практически не различалось. Однако переносимость нимесулида была достоверно лучше — в частности, осложнения со стороны пищевого канала возникли у 36% и 47% больных соответственно ($p < 0,05$) [29].

Наиболее масштабным из длительных исследований нимесулида стала работа W. Krieger и коллег, которые

оценивали эффективность и безопасность этого препарата в сравнении с напроксеном 750 мг у 370 больных ОА в течение 1 года. Аналогично результатам, полученным E. Huskisson, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Так, изменение суммарного индекса WOMAC ко времени завершения работы составило 22,5% и 19,9%. При этом суммарная частота побочных эффектов при использовании нимесулида была достоверно ниже [30].

Необходимо отметить, что в этих работах при длительном использовании нимесулида не было зафиксировано значимого увеличения частоты серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и печени.

Однако главным достоинством нимесулида следует признать хорошую переносимость и относительно низкий риск серьезных осложнений со стороны пищевого канала. Ведь именно патология органов пищеварения, которая относится к числу «класс-специфических» осложнений НПВП — один из основных факторов, определяющих соотношение риск/польза для этого класса лекарственных препаратов. Данные, демонстрирующие благоприятную переносимость нимесулида, были получены в результате большого числа клинических исследований и эпидемиологических работ [2].

Так, ирландский ученый F. Bradbury провел оценку частоты пищеварительных осложнений при назначении диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$) в реальной клинической практике. Общее число гастроинтестинальной патологии, которая возникла на фоне приема нимесулида, была существенно меньше по сравнению с диклофенаком — 12,1%, хотя и не отличалась от ибупрофена — 8,1% и 8,6% [31].

Работа итальянских эпидемиологов A. Conforti с коллегами также подтверждает относительно низкий риск развития осложнений пищевого канала при использовании нимесулида. Они провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988–2000), связанных с приемом различных НПВП. В сравнении с другими НПВП, нимесулид в 2 раза реже был причиной развития тех или иных осложнений со стороны органов пищеварения. Так, число спонтанных сообщений о гастроинтестинальных проблемах при использовании нимесулида составило лишь 10,4% от их общего числа. Диклофенак при этом оказался причиной данных осложнений в 21,2% случаев, кетопрофен — в 21,7%, а пироксикам — в 18,6% [32].

J. Laporte и соавторы оценили опасность развития пищеварительного кровотечения на фоне приема различных НПВП в реальной клинической практике. Это было масштабное эпидемиологическое исследование: авторы провели анализ причин 2813 эпизодов кровотечения, при этом 7193 пациента составили необходимый контроль. Согласно полученным данным нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2; для диклофенака — 3,7; мелоксикама — 5,7; рофекоксиба — 7,2 [33].

Относительно небольшую частоту пищеварительных осложнений при использовании нимесулида показали результаты исследования, в котором изучалась эффективность высоких доз НПВП при раннем артрите.



На фоне приема нимесулида 200–400 мг в сутки язвы и множественные эрозии желудка или ДПК были выявлены лишь у 2 (1,3%) больных. В контрольной группе на фоне приема диклофенака 100–200 мг в сутки такие осложнения были выявлены у 7 (5,9%) пациентов [35].

Другая работа определяла частоту рецидивов НПВП-индуцированных язв у пациентов, использовавших нимесулид. Он был назначен 20 больным, успешно закончившим непосредственно перед этим курс противовоспалительной терапии по поводу язвы или множественных эрозий желудка и/или ДПК, которые были выявлены при использовании других НПВП. Соответствующий по полу, возрасту и диагнозу основного заболевания контроль составили 20 больных, которым после заживления НПВП-гастропатии были назначены ректальные свечи, содержащие диклофенак (100 мг в сутки). Через 2 месяца наблюдения рецидив язвы возник только у 1 (5,6%) пациента, получавшего нимесулид, а на фоне применения свечей с диклофенаком — у 33,3% больных ($p < 0,05$) [36].

Кардиоваскулярный риск при использовании нимесулида оценивался, по всей видимости, лишь в одном масштабном популяционном исследовании, проведенной финскими учеными А. Helin-Salmivaara с коллегами. Эта работа была основана на анализе причин 33 309 эпизодов инфаркта миокарда (138 949 лиц составили соответствующий контроль). Относительный риск развития этого опасного осложнения для нимесулида составил 1,69, что примерно соответствовало аналогичному риску для н-НПВП и мелоксикама [37].

Немаловажное значение для оценки риска развития кардиоваскулярных катастроф, ассоциированных с применением НПВП, может иметь дестабилизация артериальной гипертензии — серьезный фактор риска и «суррогатный маркер» ССО. Поэтому изучение действия нимесулида на артериальное давление (АД) являлось предметом особого интереса. В этом плане большое значение имеют данные, полученные В.И. Мазуровым и сотрудниками. По данным суточного мониторинга они определяли динамику АД у 40 больных с ОА, имевших артериальную гипертензию, на фоне приема нимесулида или диклофенака. Через 1 месяц в группе нимесулида дестабилизация АД не отмечалась. В то же время, в группе диклофенака динамика оказалась отчетливо негативной — так, если у получавших нимесулид среднее систолическое АД изменилось с 143 до 140 мм рт.ст., то у получавших диклофенак — повысилось с 147 до 156 мм рт.ст. ($p < 0,05$) [38].

Отсутствие значимого отрицательного воздействия нимесулида на АД было показано также в работе В.Г. Барсковой и коллег, где исследуемую группу составляли мужчины с хроническим ПА. Особую ценность эти данные представляют из-за того, что большинство из этих больных имели повышенный риск ССО [39].

Обсуждая вопрос безопасности нимесулида, особое внимание следует уделить теме гепатотоксичности.

Как известно, серьезное поражение печени при использовании НПВП возникает очень редко (в сравнении с другими класс-специфическими осложнениями) и представляет собой проявление метаболической идиосинкразии. Согласно многолетней статистике клинически выраженная гепатопатия, сопровождающаяся внутрипеченочным холестазом или острой печеночной

недостаточностью, отмечается при регулярном использовании НПВП примерно у 1 из 10 тысяч больных в течение 1 года [2, 40].

За 15-летний период (1985–2000) применения нимесулида в 50 различных странах было отмечено лишь 192 случая серьезных осложнений со стороны печени. Принимая во внимание, что к 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций составляла менее 1 случая на миллион проведенных терапевтических курсов [41].

Однако в начале XXI века отношение к вопросу гепатотоксичности нимесулида полностью изменилось. Ряд европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратил использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, контролирующий орган Ирландии (IMB) обосновал свое решение данными по 53 эпизодам серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Девять подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в 4 случаях закончилась летальным исходом [42].

Несмотря на решение Ирландии, основной регулирующей орган Европейского Союза, обеспечивающий фармакологический надзор, — ЕМЕА (European Medicines Agency), после тщательного изучения вопроса не нашел оснований для прекращения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.2007). В итоге ЕМЕА приняла компромиссное решение — рекомендовать ограничить использование нимесулида в странах Европы курсом не более 15 дней и в дозе, не превышающей 100 мг в сутки. Для исполнения этого решения странам — членам Евросоюза было рекомендовано изъять из аптечной сети упаковки, которые содержат более 30 стандартных доз нимесулида [43].

В течение минувшего 2010 г. были опубликованы несколько обзоров, в которых рассматривался вопрос гепатотоксичности нимесулида. Принципиально важно, что эти работы были написаны представителями тех стран, где нимесулид широко использовался на протяжении многих лет, — Италии, Бразилии и Аргентины [19, 44, 45]. Хотя оценка частоты гепатопатии, по данным разных авторов, существенно отличается, они сходятся в одном — нет четких доказательств, что на популяционном уровне риск развития гепатопатии при использовании нимесулида существенно выше, чем у других НПВП.

Дело в том, что мнение о «высокой» гепатотоксичности этого препарата основывается на анализе спонтанных сообщений — прямо скажем, не слишком надежном источнике медицинской информации. Ведь их число весьма сильно зависит от колебания мнения медицинского сообщества и внешних информационных воздействий. Блестящей иллюстрацией этого положения стала работа итальянских ученых D. Motola с коллегами, которые провели анализ изменения числа спонтанных сообщений о побочных эффектах различных препаратов в зависимости от действий контролирующих органов. Так, едва в Италии были ограничены затраты на использование ингибиторов АПФ, как число спонтанных сообщений о кашле, связанном с использованием этих препаратов, возросло в 5 раз. После запрета на использование церивастатина



(из-за относительно высокого риска рабдомиолиза) количество сообщений о побочных эффектах статинов увеличилось в 4 раза. Аналогичная ситуация возникла в Италии и в 2002 г., когда Финляндия и Испания сообщили о прекращении продажи нимесулида [46].

Выводы, которые можно получить при анализе спонтанных сообщений, могут носить достаточно спорный характер. Так, одним из наиболее часто цитируемых источников, используемых в качестве доказательства большей (в сравнении с другими НПВП) гепатотоксичности нимесулида, является работа D. Sanchez-Matienco и соавторов. Они проанализировали число спонтанных сообщений о побочных эффектах различных НПВП, полученных FDA и ВОЗ на 1–3-й квартал 2003 г. (соответственно 158 539 и 185 253). Из всех сообщений они выделили те, в которых говорилось о каком-либо значимом поражении печени, уделяя особое внимание эпизодам острой печеночной недостаточности. Затем авторы рассчитали пропорцию — отношение гепатотоксических осложнений ко всем остальным. Суммарно их было немного — 3% и 2,7% по данным FDA и ВОЗ соответственно. Однако нимесулид имел значительно худшую пропорцию — 16,7% и 14,4%, т.е. число спонтанных сообщений о поражении печени при использовании этого препарата было гораздо выше среди всех возможных осложнений в сравнении с другими НПВП (за исключением заведомо «гепатотоксичных» НПВП — сулиндака и бромфенака). Формально можно заключить, что нимесулид обладает сравнительно высокой гепатотоксичностью [47].

Однако если оценить абсолютное число сообщений о гепатотоксичности — предстает совершенно иная картина. Данные FDA оказываются очень любопытными: оказывается, этот контролирующий орган имел информацию лишь о 90 случаях каких-либо осложнений в результате применения нимесулида (что не сопоставимо с другими препаратами, когда наблюдаются многие тысячи случаев). Однако нимесулид в США не использовался, поэтому речь может идти или о нелегальном применении этого препарата, или о случаях, связанных с другими странами (т.е. данными, перекликающимися с данными ВОЗ). По всей видимости, объективное сравнение с другими НПВП следует все же проводить с результатами, полученными ВОЗ. Оказывается, что всего сообщений о нимесулиде было 1057; значит, абсолютное число гепатотоксических реакций — 152, а больных с печеночной недостаточностью — лишь 4. В то же время, сообщений о диклофенаке — 21 082 (абсолютное число гепатопатий — 990, печеночной недостаточности — 21), об ибупрофене — 32 786 (590 и 32), о целекоксибе — 17 748 (372 и 35).

Таким образом, напрашиваются два весьма интересных вывода — во-первых, на нимесулид врачи активно «жалуются» достаточно редко (значит, он хорошо переносится); во-вторых, мнение о его «высокой» гепатотоксичности обосновывается лишь единичными наблюдениями, если говорить об угрожающей жизни печеночной недостаточности. При этом число спонтанных сообщений об этой патологии для других, «негепатотоксичных» НПВП оказывается в несколько раз больше.

Объективную информацию о возможности развития тех или иных осложнений дают контролируемые клинические или эпидемиологические исследования (по типу

случай—контроль). Такие работы позволяют сопоставить риск побочных эффектов между различными лекарственными препаратами и реально оценить значимость проблемы.

Однако по данным клинических исследований негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и на фоне приема других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в 2 и более раз отмечается лишь у 0,4% больных, а при длительном многомесячном приеме частота подобных изменений не превышает 1,5% [48].

Есть только одно масштабное популяционное исследование, в котором оценивалась сравнительная гепатотоксичность различных НПВП, — работа итальянских ученых G. Traversa и соавторов. Они провели анализ частоты гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота осложнений со стороны печени на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 000 пациенто-лет. Соответственно, показатель относительного риска гепатотоксических реакций для всех НПВП составил 1,4. Индивидуальная частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 000 человек-лет — меньше в сравнении с диклофенаком (39,2), кеторолаком (66,8) и ибупрофеном (44,6) [49].

Для более четкого представления о сути вопроса оценки «плюсов» и «минусов» нимесулида будет уместно привести данные итальянских исследователей M. Venegoni и сотрудников, представленные в 2010 г. Ученые оценили, какой эффект в отношении снижения частоты гепатотоксических реакций в Италии дало бы запрещение нимесулида. Согласно проведенным расчетам за период с 2006 по 2010 г. это позволило бы уменьшить число осложнений со стороны печени на 79 случаев. Однако необходимость использовать вместо нимесулида другие НПВП привела бы к увеличению числа пищеварительных кровотечений — на 859 случаев за аналогичный срок. Поэтому продолжение использования нимесулида более полезно с точки зрения здоровья популяции, даже с учетом его возможной гепатотоксичности, чем возвращение к широкому применению «традиционных» НПВП [52].

В заключение можно сказать, что к началу второго десятилетия XXI века НПВП как класс сохраняют позицию незаменимого средства для лечения острой и хронической боли. Один из наиболее популярных НПВП — нимесулид, который имеет явные преимущества в сравнении со многими «традиционными» НПВП. Его достоинствами являются быстрый анальгетический и мощный противовоспалительный эффекты, хорошая переносимость и низкая стоимость как генерика, что делает его доступным для широких слоев населения с невысоким доходом. Несомненно, нимесулид принадлежит к числу лекарств, которые будут продолжать активно использоваться в ближайшем будущем.

*Статья была впервые опубликована в РМЖ, том 19, 2011 г.
Печатается в сокращении.*



Локальная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата препаратом Фастум® гель: обзор литературы

Блезни опорно-двигательной системы занимают важное место в современной медицине, причем в последние годы их количество имеет определенную тенденцию к росту [1, 10]. По некоторым литературным данным каждый седьмой пациент, который обращается в поликлинику к невропатологу, терапевту, вертебрологу, предъявляет жалобы на боль в суставах, мышцах или костях [22, 24, 31, 42].

Под эгидой Организации Объединенных Наций, Всемирной организации здравоохранения с 2000 по 2010 гг. прошла Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям (The Bone and Joint Decade 2000–2010) [2–4, 29, 48].

Практически все заболевания опорно-двигательной системы проявляются, преимущественно, постоянным болевым синдромом, ограничением функции суставов, самостоятельно или в сочетании с ограничением функции позвоночника, что сказывается отрицательным образом на качестве жизни пациентов [1].

Болевой синдром в суставах, позвоночнике и околосуставных мягких тканях встречается более чем у 30% населения земного шара [9, 16].

Болевой синдром в суставах и мягких тканях чрезвычайно распространен: данный симптом отмечается пациентами почти с такой же частотой, как и повышение артериального давления. Из литературы известно, что острая, хроническая или рецидивирующая мышечно-скелетная боль — кардинальный клинический признак большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата, широко распространенных в популяции [17, 22, 24, 25, 27, 31, 42].

В зависимости от основного патогенетического механизма развития заболеваний опорно-двигательного аппарата выделяют:

- воспалительные поражения суставов и околосуставных мягких тканей (артриты, тендиниты, тендовагиниты, тендобурситы, энтезиты, энтезопатии, лигаментиты, фиброзиты, миотендиниты);
- дегенеративные поражения суставов синовиального (остеоартроз) и межпозвонкового (остеохондроз) типа;

- травматические поражения (посттравматический артрит, растяжения и разрывы связок и т.п.) [9, 37, 39, 51, 54].

При травматическом генезе поражения болевой синдром внезапный и резкий. Воспалительный процесс сопровождается следующими признаками: покраснением, отеком, изменением кровенаполнения пораженного органа и нарушением его функции. Болевой синдром является нормальным соответствующим приспособительным механизмом, который возникает после возникшего тканевого повреждения, и, соответственно, исчезает после его купирования. Однако в некоторых случаях, когда болевой синдром возникает при отсутствии заметной патологии, значимость его выходит за рамки приспособительных механизмов. Наиболее выраженный болевой синдром встречается при артрите, остеоартрозе, боли в нижней части спины, неврологической патологии и др. Известно, что подобными типами хронического болевого синдрома страдает 10–20% взрослого населения Земли, из них 25–40% не получают адекватного лечения.

Важно отметить, что повреждение сухожильно-связочного аппарата является одной из наиболее актуальных и часто встречающихся причин, которая ограничивает физическую деятельность людей, ведущих активный образ жизни. Основным этиологическим фактором служит острое травматическое повреждение, называемое растяжением, либо избыточная циклическая нагрузка в течение длительного времени — перенапряжение. Острым и травматическим повреждением являются растяжение связок, сухожилий, мышц. Растяжение мышцы, в свою очередь, является травматическим повреждением самих мышечных волокон или соединения мышцы и сухожилия [22–24, 31, 34, 42, 57, 72, 78].

Следует обратить внимание на профессиональные причины повреждения сухожильно-связочного аппарата. Повторяющиеся движения во время длительной работы у людей некоторых профессий приводят к возникновению повреждения от «переиспользования». Из литературы известно, что около 10–20% музыкантов, машинисток, кассиров и рабочих конвейера жалуются



на рецидивы синдрома растяжения, среди спортсменов этот процент колеблется от 30 до 50%. Следует также отметить, что поражение сухожильного аппарата может протекать в виде тендинита, тендиноза и теносиновиита [26, 42, 77, 80].

Патогенетически появление боли у данной категории пациентов связано, преимущественно, с раздражением периферических ноцицептивных рецепторов, большое количество которых находится в суставах, мышцах, костях, надкостницах, фасциях. В очаге воспаления образуется большое количество альгогенных субстанций, таких как серотонин, гистамин, простагландины (ПГ), особенно ПГЕ₂, брадикинин, субстанция Р и др. [1, 59, 75].

Вопросы диагностики и лечения заболеваний опорно-двигательной системы, несмотря на современное развитие медицинских технологий, на сегодняшний день остаются не до конца изученными [12, 62, 65, 68].

Одной из важных задач остается оценка эффективности действия медикаментозных препаратов. Поскольку лечение данной группы заболеваний преимущественно консервативное и амбулаторное, контроль эффективности действия препаратов имеет большое значение, так как в процессе лечения необходима коррекция дозы или адекватная смена препарата [12, 54, 76].

Препаратами первой линии для лечения данной категории пациентов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Основные требования к НПВП:

- быстрая адсорбция в желудке и кишечнике при пероральном приеме, следовательно — создание пиковой концентрации в плазме крови;
- относительно короткий период элиминации из плазмы крови;
- продолжительное и адекватное действие;
- минимальный спектр побочных эффектов [8, 15].

Терапевтическая эффективность НПВП связана с угнетением активности циклооксигеназы. Циклооксигеназа является ключевым ферментом метаболизма арахидоновой кислоты. Угнетение циклооксигеназы приводит к торможению синтеза ПГЕ₂, тромбоксана А₂, снижению уровня лейкотриенов, кининов, гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления. Далее происходит стимуляция лизосомальных мембран, угнетается выход из них ферментов, образование и высвобождение провоспалительных цитокинов [8, 19, 28, 30, 43, 58].

Альгетический эффект НПВП при системном применении обусловлен подавлением *in situ* синтеза ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПП₂, ПГФ₂, которые обладают сенсibiliзирующим эффектом на афферентные ноцицептивные волокна, а ПГЕ₂, ПП₂ кроме того, являются прямыми стимуляторами этих волокон. По данным литературы известно также участие НПВП в блокировании центрального компонента, действующего на уровне спинного мозга и супраспинальных структур [1, 33, 35, 64].

Существует около ста НПВП разных классов [5, 19, 74].

В зависимости от влияния на циклооксигеназу НПВП разделяют на селективные и неселективные [8, 11, 13, 15, 19, 43, 67]. Неселективные НПВП блокируют конституциональную (физиологическую) циклооксигеназу-1 и

индуцируемую (воспалительную) циклооксигеназу-2. Селективные НПВП блокируют циклооксигеназу-2, которая обуславливает синтез и высвобождение медиаторов воспаления, боли и лихорадки [19].

Следует подчеркнуть, что при наличии показаний применения НПВП при боли в спине у лиц пожилого возраста следует использовать высокоселективные или селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 [8, 43, 61, 73].

Препараты группы НПВП применяются индивидуально с адекватным, своевременным, дифференцированным подбором дозы, чтобы свести к минимуму риск осложнений применения данной группы препаратов и максимально быстро вернуть пациента к обычному образу жизни.

Токсическое действие НПВП связано с опасностью развития побочных эффектов, которые могут встречаться в 25% случаев [14, 56]. Среди побочных влияний всех групп НПВП важно отметить токсическое действие на пищеварительный канал: гастропатии, энтеропатии, колопатии; осложнения со стороны почек: интерстициальный нефрит, нефропатия, гломерулонефрит; редко — гепатотоксические проявления [8, 43].

Локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата является весьма эффективным дополнительным методом лечения болевого синдрома данного генеза [6, 7, 18, 32, 36, 37, 39, 40, 42, 44, 49, 50, 60].

Методы локальной терапии авторами условно разделяются на неинвазивные и инвазивные. К неинвазивной локальной терапии относятся все способы применения НПВП или других препаратов в виде мазей, гелей, кремов, пластырей. Инвазивные методы локальной терапии подразумевают нарушение целостности кожного покрова и введение лекарственного препарата непосредственно в патологический очаг (околосуставные мягкие ткани, полость сустава, сумки) [9, 18, 33, 42].

Рассмотрим неинвазивную локальную терапию.

Подбор необходимого препарата и его лекарственной формы должен определяться с учетом локализации воспаления (синовиальная оболочка или околосуставные мягкие ткани), механического фактора (механический ритм боли при остеоартрозе, травма, дорсопатии), сосудистого и неврологического факторов [9].

Так, при болевых синдромах, обусловленных механическими факторами, метеолабильностью или болью в суставах, связанной с определенными движениями, для воздействия на поверхностные нервные окончания применяют препараты, содержащие местно-раздражающие и отвлекающие вещества.

В основе действия данных препаратов лежат следующие механизмы:

- стимуляция нервных окончаний в коже и околосуставных мягких тканях;
- высвобождение эндогенных альгетических веществ, подобных эндорфинам и энкефалинам;
- снижение болевого порога за счет подавления или ослабления восприятия боли с участков воспаления путем взаимодействия в центральной нервной системе возбуждающих (с большого органа) и раздражающих (с места воздействия компонентов) потоков;
- рефлекторное расширение сосудов микроциркуляторного русла;
- улучшение кровоснабжения в прилежащих тканях.



Важно подчеркнуть, что при заболеваниях суставов (остеоартроз, ревматоидный артрит), сопровождающихся выраженным воспалением синовиальной оболочки (синовит), применение препаратов, содержащих раздражающие и отвлекающие средства, не рекомендуется. Это связано с тем, что они обладают длительным согревающим эффектом, что может усилить выраженность воспаления.

В ходе проводимой терапии важно подобрать оптимальную терапевтическую дозу, которая обеспечит необходимый анальгетический и противовоспалительный эффект. Так, низкая концентрация действующего вещества препарата, слабое накопление в зоне воспаления диктуют необходимость многократного нанесения данной мази или геля на пораженный участок в течение суток.

Инвазивная локальная терапия подразумевает внутрисуставное и периартикулярное применение лекарственных препаратов с целью купирования воспаления синовиальной оболочки или периартритов. Она занимает достойное место и является составной частью комплексного патогенетического лечения болезней суставов. Все препараты, которые используются для локальной инвазивной терапии, разделяют на нестероидные и стероидные [9].

При инвазивной локальной терапии проводят внутрисуставное введение глюкокортикостероидов, средств, которые обладают хондропротективным, лубрикационным действием, а также применяют НПВП и другие препараты в виде мази, геля или крема [37, 39, 40].

Используемый метод внутрисуставного введения глюкокортикостероидов зарекомендовал себя в лечебной практике как высокоэффективный способ быстрого подавления синовита при воспалительных заболеваниях суставов (ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии — болезнь Бехтерева, псориатическая артропатия, реактивные артриты). Однако назначение данного вида терапии в комплексном лечении остеоартроза возможно в случаях выраженного синовита или при формировании кисты Бейкера. Применение данного метода имеет ограничения: наличие инфекции, множественное поражение суставов и их выраженная деструкция [37, 38, 40].

Применение НПВП в формах мази, крема и геля является удобным и эффективным для метода локальной терапии.

Это обусловило широкое внедрение в практику методов местного применения НПВП в данной форме выпуска. Данное применение позволяет снизить побочные эффекты применения данных препаратов, в частности — уменьшить нагрузку на верхние отделы пищевого канала, сохранив и, возможно, усилив клинический эффект перорального приема НПВП [18, 33, 37, 39, 40, 42, 53, 55].

Локальная терапия НПВП имеет преимущество перед системным использованием этих препаратов. Особенно это проявляется в тех случаях, когда процесс носит ограниченный характер (моно-, олигоартрит), а также в ситуациях, когда требуется купировать боль или воспаление в мягких периартикулярных тканях (миозиты, бурситы и т.д.) [37–40].

В лечении болевого синдрома, который является следствием механического повреждения нервных корешков и периферических нервов, используют препараты, содержащие раздражающие и отвлекающие средства. При проведении выбора противовоспалительного препарата локального местного воздействия следует учитывать несколько факторов. В первую очередь, необходимо четко дифференцировать болевой синдром. Он может быть связан с воспалением сустава (синовит) или периартикулярных тканей (теносиновит, миозит). Также боль может быть следствием причины механической природы (травма, повреждение корешков спинного мозга при остеохондрозе, механический тип боли при остеоартрозе), а также сосудистой или неврологической природы. В состав локальной терапии должны входить самые эффективные НПВП [18, 33, 37, 39, 40, 42, 53, 55].

Авторы выделяют предпочтение использовать местную локальную терапию НПВП при остеоартрите, при котором воспаление выражено минимально, но достаточно силен болевой синдром, потому что системное применение НПВП у лиц пожилого и старческого возраста чаще вызывает развитие побочных эффектов. Основным контингентом пациентов с остеоартритом являются люди данной возрастной категории.

Важно отметить также, что системное применение НПВП у пациентов пожилого и старческого возраста нередко ограничивается наличием у них сопутствующих заболеваний. В комплексном лечении имеющихся у них заболеваний, возможно, требуется прием диуретиков, сахаропонижающих средств, антикоагулянтов, фармакодинамика которых изменяется при одновременном приеме с НПВП [37–41].

В ходе назначения группы НПВП в формах мази, крема и геля, необходимо учитывать концентрацию действующего вещества. При лечении необходимо подобрать оптимальную терапевтическую дозу, которая будет обеспечивать адекватный анальгетический и противовоспалительный эффект. Низкая концентрация действующего вещества препарата, слабое накопление в зоне воспаления диктуют необходимость многократного нанесения мази или геля на пораженный участок в течение суток. Данная ситуация приводит к поиску более концентрированного препарата. Большинство известных НПВП на отечественном рынке выпускаются в концентрации 1%. Важно отметить, что препарат Фастум® гель имеет концентрацию 2,5% [37–41].

Для усиления локального противовоспалительного эффекта препарат необходимо наносить многократно. Авторами отмечено, что минимальным является четырехкратное нанесение локального средства в течение суток. Активное воспаление с максимально выраженной болью требует нанесения препарата до 6 раз.

Количество наносимого препарата определяется как величиной пораженного сустава, так и количеством пораженных суставов. Поражение крупных суставов (коленных или плечевых) с болевым синдромом средней степени выраженности требует нанесения мази или геля в виде полоски до 10 см, поражение средних суставов (голеностопных, лучезапястных и локтевых) — в виде полоски до 5 см. Препарат для локального местного лечения наносится на область мелких суставов кистей и стоп общим количеством до 2–3 см [9].



В ходе лечения необходимо учитывать состояние кожи на участке нанесения локального препарата, особенно необходимо обратить внимание, что у лиц пожилого и старческого возраста проникновение препарата через кожу затруднено. Это указывает на необходимость увеличения количества наносимого препарата на кожу или увеличения кратности нанесения препарата [37–41].

Кожа пациента, имеющая температуру чуть выше физиологической, обеспечивает лучшее проникновение лечебного препарата. Поэтому перед нанесением мази, геля рекомендуют в течение 3–5 минут согреть участок кожи над суставом, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, когда проницаемость кожи снижена [9].

Следует отметить, что наиболее удачной формой препарата для локальной терапии является гель. Применение геля является более гигиеничным и экономным, чем применение мазей или кремов, так как большее количество наносимого препарата проходит через кожный барьер. Наличие спиртовых растворителей, используемых при приготовлении геля, обеспечивает быстрое впитывание лекарственного средства в кожу. Кроме того, в состав некоторых гелей (Фастум® гель) входят вещества, обеспечивающие более высокое проникновение активного вещества через кожу и подкожные ткани. При нанесении противовоспалительных мазей или гелей на кожу концентрация действующего вещества в различных тканях неодинакова. Максимальная концентрация препарата отмечается в жировой ткани (4,7 мкг/г) и значительно меньшая (1,31 мкг/г) — в синовиальной жидкости, а концентрация действующего вещества в крови составляет 0,0018 мкг/г. Это исключает системное действие препарата, следовательно — и развитие побочных эффектов препарата на внутренние органы и системы [9, 37, 40–42].

Эффективность препаратов для локальной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата оценивается по выраженности обезболивания, уменьшению припухлости в зоне поражения и улучшению функциональной способности суставов. Степень влияния на боль у этих препаратов сопоставима, но Фастум® гель имеет некоторые преимущества. Известно, что для обеспечения более быстрого проведения действующего вещества к очагу воспаления можно использовать диметилсульфоксид, который смешивают с кремом или мазью в соотношении 1:10. Поскольку в состав Фастум® геля входит близкое вещество, применение самого диметилсульфоксида является излишним [38, 39, 41].

Отмечено, что переносимость средств для локальной терапии у подавляющего большинства больных, как правило, очень хорошая. Крайне редко может возникнуть кожный зуд, заставляющий пациентов прерывать лечение.

Для выбора оптимального препарата в схеме локальной терапии доктор опирается на доступные литературные источники, данные конференций, симпозиумов, съездов, свой опыт и мнение коллег. В данной работе хочется обратить внимание на достойный препарат данного ряда. Целесообразность применения данного препарата и метода терапии рассмотрим, опираясь на опыт коллег.

Обратимся к инструкции препарата Фастум® гель (Fastum® gel), гель для наружного применения, в тубах 20, 30, 50 и 100 г. Прочие ингредиенты препарата: карбомер

940, спирт этиловый, масло нерола (искусственное), масло лавандовое, триэтанолламин, вода очищенная.

Фармакодинамика. Фастум® гель содержит кетопрофен как действующее вещество. При нанесении препарата на кожу кетопрофен достигает зоны воспаления, обеспечивая возможность местной терапии поражений суставов, сухожилий, связок и мышц, сопровождающихся болевым синдромом.

Фармакокинетика. Всасывание препарата с поверхности кожи и его поступление в системный кровоток происходит медленно. При нанесении на кожу в дозе 50–150 мг кетопрофена концентрация активного вещества в плазме крови достигает лишь 0,08–0,15 мкг/мл через 5–8 часов.

Кетопрофен [2-(3-бензоил-фенил)-пропионовая кислота] является производным пропионовой кислоты, обладает способностью обратимо ингибировать циклооксигеназу и липоксигеназу — ключевые ферменты, принимающие участие в метаболизме арахидоновой кислоты с образованием ПГ и лейкотриенов. Кетопрофен является мощным ингибитором брадикинина, одного из химических медиаторов боли и воспаления, и предотвращает выделение лизосомальных ферментов, приводящих к тканевой деструкции. При пероральном приеме кетопрофен быстро всасывается, достигая пика концентрации в плазме через 1–2 часа. Препарат проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация сохраняется более длительный период, чем в плазме крови. Благодаря синтезу новых основ, позволяющих препаратам быстро всасываться с поверхности кожи и оказывать обезболивающий эффект, местная анальгетическая терапия все активнее внедряется в клиническую практику [1, 63, 81].

Обратимся к литературным источникам и рассмотрим полученные результаты проводимых исследований с использованием препарата Фастум® геля (кетопрофена).

При изучении вопроса о фармакокинетики местно наносимых лекарственных препаратов интерес представляли данные о концентрации кетопрофена в различных тканях сустава после местного применения Фастум® геля. В проводимой работе пациентам, которым предстояло хирургическое вмешательство на коленном суставе, наносили 10-сантиметровую полоску геля на сустав и втирали по всей его поверхности. Затем во время операции брали образцы ткани из различных участков: внутрисуставной жировой ткани, ткани капсулы сустава, синовиальной жидкости. В результате полученных данных определили, что в жировой ткани накапливается в 4 раза больше препарата, чем в синовиальной жидкости, при этом в плазме крови концентрация кетопрофена была почти в 100 раз меньше, чем в синовиальной жидкости. Это позволило авторам сделать заключение о чрескожной диффузии кетопрофена в полость сустава при накожном нанесении Фастум® геля [1, 46].

В другом двойном слепом сравнительном исследовании 2,5% геля кетопрофена и плацебо в монотерапии пациентов с узелковой формой артроза проксимальных и дистальных суставов пальцев рук авторами было определено, что суточная доза препарата 300 мг начинает оказывать действие через 2 часа после нанесения на кожу. Выраженный обезболивающий эффект при этом наступает к 7-му дню и возрастает при продолжении лечения



к 14-му. При этом была отмечена прекрасная переносимость местной терапии у всех пациентов [1, 45].

Анальгетический эффект 2,5% геля кетопрофена представлен в плацебо-контролируемом исследовании у больных с растяжением голеностопного сустава [1, 70]. Такой же результат был получен у больных с тендинитами, в том числе при гонартрозе [1, 66].

Авторы не зарегистрировали ни одной побочной реакции в проводимых ими исследованиях с использованием данного геля и считают, что черескожное лечение эффективно в такой же степени, как системное, и даже имеет преимущество у больных с поражениями пищевого канала и функциональной недостаточностью внутренних органов.

При исследовании сравнения препарата Фастум® гель и других НПВП для местного применения было показано более быстрое всасывание Фастум® геля, легкость аппликации, хорошие органолептические свойства, отсутствие жировых остатков после его втирания в кожу [1, 79].

Еще в одном проводимом исследовании авторами было установлено, что черескожная проницаемость Фастум® геля в 2 раза превышает проницаемость геля диклофенака [1, 69].

В травматологии при лечении ушибов мягких тканей — наиболее частом виде травматических повреждений — используется сочетанное применение противовоспалительных кремов, гелей и препаратов, содержащих гепарин.

Кроме болевого синдрома и припухлости при ушибах мягких тканей клинически значимым является кровоизлияние. Затруднение венозного оттока, нарушения сосудистой проницаемости приводят к повреждению микроциркуляции в зоне ушиба. Возникшая ситуация может быть причиной развития посттравматического тромбоза или обострения имеющейся у пациента патологии венозной системы. Известно, что применение препарата Фастум® гель у 2/3 больных привело к значительному уменьшению или исчезновению боли. Подобное действие продемонстрировано и в отношении купирования отека в области травмы.

Увеличение выраженности анальгетического эффекта и его пролонгацию авторы отметили и при обработке кожи пациентов перед нанесением препарата, что позволяло уменьшить частоту нанесения препаратов с 3 до 2 раз в день у преимущественной части пациентов [32, 37–41].

В литературе подтверждено, что в физиотерапевтической практике Фастум® гель вводили путем электрофореза и при помощи контактной ультразвуковой методики у больных с переломом кости, после менискэктомии, при суставной и мышечной боли [1, 52].

Отмечена возможность использования препарата при проведении фонофореза, что также обеспечивает лучшее проникновение действующего вещества к очагу воспаления.

Еще в одном исследовании был использован метод термометрии (контактная цифровая термометрия [термограф «ТКС-1» и программируемые аппликационные термодатчики IButton]) после применения препарата Фастум® гель. Авторами были выделены преимущества этого метода: неинвазивность, доступность, возможность применения при различных патологических процессах,

объективность и визуальное отображение получаемых результатов измерения. Полученные данные указывали на то, что Фастум® гель обладает выраженным противовоспалительным эффектом за небольшой срок применения, подтвержденным объективными данными термометрии у всех больных [12, 71].

Недавнее контролируемое исследование эффективности Фастум® геля показало, что при ревматоидном артрите и остеоартрите анальгетический эффект наступает в первые дни лечения, а к концу второй недели эффект был получен соответственно у 67% и 80% пациентов.

Модификация накожного лечения Фастум® гелем в виде компресса усиливает лечебный эффект при остеоартрозе до 93%, при этом в 77% случаев удалось избежать системного назначения НПВП [20, 21].

Большое количество исследований подтверждает эффективность местного применения 2,5% Фастум® геля в качестве анальгетического и противовоспалительного средства при наиболее распространенных ревматических заболеваниях — ревматоидном артрите и остеоартрите [1].

Результаты исследований свидетельствуют также о выраженном анальгетическом эффекте Фастум® геля, которое, видимо, обусловлено действием препарата на афферентные ноцицептивные волокна в периартикулярных тканях [47].

Таким образом, использование современных препаратов местного действия является эффективным методом купирования боли вследствие воспалительных поражений суставов и околосуставных мягких тканей (артриты, тендовагиниты, синовиты, бурситы, миозиты), травматических поражений (посттравматический артрит, растяжения и разрывы связок, мышц, сухожилий), сосудистых и других нарушений, что способствует скорейшему восстановлению физической активности и возвращению к прежнему качеству жизни пациентов [42]. Являются эффективным вспомогательным способом лечения воспалительных и посттравматических повреждений артикулярных и периартикулярных структур, особенно у лиц пожилого возраста с отягощенным язвенным, сердечно-сосудистым, почечным анамнезом. Эти средства способны даже заменить в случае необходимости системно применяемые НПВП [32, 37–41].

Достойное место в группе препаратов для местной терапии занимает Фастум® гель.

Литература

1. Балабанова Р.М. Фастум® гель (кетопрофен) — анальгетическое и противовоспалительное действие при ревматических заболеваниях // Medical Market. — 1998. — №30 (3). — С. 41–46.
2. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.
3. Боженко Н.Л. Досвід лікування більового синдрому в спині // Новості медицини і фармації. — 2007. — №17 (224). — С. 10.
4. Боль. Диагностика и лечение боли в спине: современные аспекты // Здоров'я України. — 2008. — №2 (183). — С. 31.
5. Волошина Н.П., Григорова І.А., Богданова І.В. Використання препарату Нейровітан в сучасних схемах лікування неврологічних захворювань. Метод. рекомендації. — Харків, 2003 — 20 с.
6. Голик В.А., Мороз Е.М. Лечение пациентов с болью в нижней части спины // Здоров'я України. — 2007. — №6/1. — С. 43.

Полный список литературы, включающий 81 пункт, находится в редакции.

21 століття: Від анестезіології до періопераційної медицини

Клінічна лікарня "Феофанія"
вул. Академіка Заболотного, 21
тел. (044) 518 41 57

Київ, 20-21 жовтня 2011р.
www.anaesthesiaconference.kiev.ua

Шановні колеги!

20–21 жовтня 2011 року в місті Києві відбудеться третій Британсько-Український симпозіум з проблем анестезіології та інтенсивної терапії. Рівно 165 років віддаляють цей захід від надзвичайно важливої події в історії людства – відкриття наркозу. З часу демонстрації ще в позаминулому столітті можливостей перших анестетиків наука про знеболення в світі постійно та динамічно розвивалася.

Концепція періопераційної медицини, яка є провідною темою майбутнього симпозіуму, дещо виходить за межі нашого «класичного» уявлення про анестезіологічне забезпечення. Складність сучасних оперативних втручань та наявність ускладненого стану пацієнтів потребують мультидисциплінарного підходу до проблеми з акцентом на те, що операція є невіддільним компонентом лікувального процесу хворого з хірургічною патологією. Такий підхід не є чимось кардинально новим, однак ми сподіваємося, що черговий Британсько-Український симпозіум стане важливим кроком у напрямку до сучасних світових тенденцій.

Ми також переконані в тому, що участь у третьому Британсько-Українському симпозіумі буде цікавою і корисною як для лікарів-анестезіологів, так і для лікарів суміжних фахів.

До зустрічі на симпозіумі!

З повагою,

**завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
НМАПО імені П.Л. Шупика, професор І.П. Шлапак**

Шановні друзі та колеги!

З нетерпінням чекаємо на зустріч з Вами на третьому Британсько-Українському симпозіумі, який відбудеться у жовтні 2011 року в Києві.

З радістю повідомляємо, що до плану доповідей симпозіуму введені нові теми з урахуванням Ваших побажань. Як завжди, доповідачами світового класу будуть висвітлені найновіші досягнення сучасної доказової медицини.

Професія анестезіолога розширила свої межі від простого знеболення та збереження життєдіяльності під час операцій до визначення періопераційних ризиків, інтра- та післяопераційної терапії. Ускладнення, пов'язані з будь-якою хірургічною процедурою, гострі та хронічні супутні захворювання є складовими періопераційного ризику. Нові досягнення хірургії та анестезіології, вдосконалення оцінки стану пацієнтів та моніторингу сприяють швидшому їх одужанню. Розвиток анестезіології спрямований на максимальне збільшення шансів на виживання хворих та якнайшвидше повернення їх до оптимального активного життя.

Відповідати сучасності – це ставити перед собою нові завдання, бачити нові горизонти. Осць це і надихнуло нас на організацію третього Британсько-Українського симпозіуму, який ми назвали «21 століття: від анестезіології до періопераційної медицини».

Ми впевнені у тому, що Ви зможете приєднатися до нас у цьому році і отримати відповіді на запитання, що постали перед Вами у щоденній професійній діяльності.

До скорої зустрічі!

З найкращими побажаннями,

Dr. Roman Cregg

Шановні колеги!

Вже стало доброю традицією організовувати роботу провідних анестезіологічних конгресів у стінах нашої клініки. 2011 рік також не буде винятком. Ми знову прийматимемо Британсько-Український симпозіум з анестезіології. Наші мета і прагнення залишаються незмінними – впровадження світових стандартів в українську медицину.

До зустрічі на конгресі!

З повагою,

головний лікар КЛ «Феофанія»

І.П. Семенів



МОЗ України



НМАПО
імені П.Л. Шупика



Асоціація
анестезіологів
України



КЛ Феофанія



Асоціація
анестезіологів
Великої Британії
та Ірландії



UCL
Лондонський медичний
університет

ОСТОВИ ІНТЕЛІКТУАЛЬНЕ
СОСТОВИАННЯ
ІН ФОРМАЦІОННОГО



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**





Синдром эндогенной ИНТОКСИКАЦИИ

Развитие интенсивной терапии и реанимации, расширив пределы оживления, обнаружило ряд нерешенных проблем. Одной из них следует считать проблему эндогенной интоксикации (ЭИ).

Современное представление об ЭИ связано, в первую очередь, с понятием полиорганной недостаточности или множественной недостаточности органов, или синдромом 80-летних, или MOF-синдромом. При этом подразумевается одномоментное или последовательное наступление несостоятельности сердца, легких, печени, почек, мозга, что приводит к высокой летальности — от 60 до 80% и более. Причем летальность находится в прямой зависимости от числа органов, вовлеченных в этот синдром.

Следует отметить, что среди составляющих синдрома полиорганных нарушений (СПОН) традиционно приоритетное значение отводится нарушению кровообращения и дыхания, которые развиваются соответственно в 60% и 65% случаев. Однако при этом считается достоверно установленным фактом, что в исходе синдрома мультиорганных поражений существенную роль играют несостоятельность печени, почек, пищеварительного тракта, сопровождающие СПОН соответственно в 60%, 56% и 53% случаев. Таким образом, несостоятельность метаболического гомеостаза вследствие печеночно-почечной недостаточности встречается так же часто, как и сердечно-легочная недостаточность. Однако клиническая картина нарушений метаболизма не проявляется так ярко, как нарушения дыхания и кровообращения, особенно на ранних этапах своего развития. Поэтому диагностика нарушенного метаболизма, как правило, опаздывает за событиями развивающихся процессов. Это приводит к констатации фактов при далеко зашедших или уже необратимых изменениях, определяющих исход заболеваний.

ЭИ можно определить как неспецифический по большинству клинико-биохимических и иммунологических проявлений синдром несоответствия между образованием и выведением как продуктов «нормального» обмена, так и веществ нарушенного метаболизма.

Сущность ЭИ базируется на концепции представления ее как отражения последствий нарушения макроциркуляции и микрогемолимфоциркуляции, газообмена и кислородного бюджета, иммунитета и противоинойфекционной «защиты» при несостоятельности управления интеграцией этих процессов. При этом расстройства метаболизма протекают в соответствии с характером повреждающего фактора и ответной реакцией на него системы макро- и микроциркуляции в соответствии с нарушением транспорта и экстракцией тканями кислорода, активацией симпатико-адреналовой системы. Это приводит к типичному для критического состояния синдрому гиперметаболизма — потребности тканей в различных субстратах обеспечения компенсаторно-приспособительных механизмов сохранения энергии, предотвращения распада белков, снижения утилизации жирных кислот, увеличения глюконеогенеза и толерантности к глюкозе, интенсификации проницаемости эндотелия.

В зависимости от преобладания механизма формирования ЭИ условно выделяют такие ее формы: ретенционную, обменную, резорбционную.

Ретенционный механизм предусматривает преимущественно нарушение естественного механизма удаления, как правило, конечных продуктов метаболизма низкомолекулярных соединений (размер молекул — менее 10 нм, молекулярная масса [ММ] — менее 500 дальтон). Основным путем их элиминации является почечная фильтрация и экскреция.

Обменный механизм характеризуется накоплением промежуточных продуктов метаболизма (размер молекул — более 10 нм, ММ — менее 500 дальтон), элиминация которых осуществляется печенью и через пищевой канал.

Резорбционная ЭИ сопровождается накоплением токсинов с ММ более 500 дальтон и размером молекул более 200 нм вследствие всасывания продуктов разрушения тканей и клеток.

Инфекционный компонент ЭИ обусловлен микробными токсинами, включающими молекулы до 200 нм с ММ до 500 дальтон.



Таким образом, перечень веществ аутоинтоксикации может составлять десятки наименований, а уровень их «токсической» концентрации может быть увеличен в сотни тысяч раз.

Условно можно выделить 5 классов эндотоксинов: вещества нормального метаболизма в нефизиологических концентрациях (мочевина, лактат, глюкоза, креатинин, билирубин и др.); продукты нарушенного метаболизма (альдегиды, кетоны, кислоты); иммунологически чужеродные вещества (глико- и липопротеиды, фосфолипиды); ферменты; медиаторы воспаления, в том числе цитокины, биогенные амины, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы адгезии, продукты деградации белков и другие.

В связи с этим определение сущности ЭИ требует учета состояния естественной детоксикации, включающей три взаимосвязанных системы: монооксигеназную, иммунную, выделительную.

Деятельность монооксигеназной системы микросомального окисления и иммунитета сопряжены и функционально скоординированы для обеспечения распознавания токсинов с последующей их сорбцией и экскрецией печенью, почками, кожей, легкими, селезенкой, пищеварительным трактом. При этом различия монооксигеназной и иммунной систем определяются распознаванием токсинов-мишеней: микросомальная система метаболизирует свободные ксенобиотики и низкомолекулярные вещества, а прерогативой иммунной системы (макрофагально-лимфоцитарного комплекса) является распознавание и нейтрализация соединений, конъюгированных с макромолекулярным носителем. Сущность этих процессов объясняют: теория неинфекционного иммунитета, включающая представления об иммунологической толерантности (Р. Medawar и соавт., Нобелевская премия по иммунологии, 1953), иммунологическом надзоре за генетическим постоянством целостности организма (Ф. Wrenet, Нобелевская премия по иммунологии, 1960); теория естественного иммунитета к низкомолекулярным соединениям (И.Е. Ковалев, 1970), открытие цитокин-обусловленной сигнальной системы при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении. Эти теории определяют роль иммунных механизмов в обеспечении «химического» гомеостаза, а иммунная система рассматривается как неотъемлемая составная часть системы детоксикации, распознающая и нейтрализующая макромолекулы соединений, конъюгированных с макромолекулярным носителем.

При этом становится понятным, что нарушение взаимосвязи между монооксигеназной и иммунной системами определяет несоответствие скорости образования и устранения как патологических, так и физиологических продуктов метаболизма в жидкостных секторах и тканях.

Черты сходства в реакции на токсины прослеживаются в характере иммунной и микросомальной систем. И в первой, и во второй системе происходит индукция специфических белков, обеспечивающих связывание и метаболизм молекулы индикатора. Память на ксенобиотики, метаболизируемые монооксигеназной системой, похожа на иммунную память: повторные введения низкомолекулярного ксенобиотика мощнее, чем в первый раз, активируя ферменты монооксигеназной системы,

подобно тому, как высота иммунного ответа возрастает при повторном введении антигена.

Различные ксенобиотики при взаимодействии с оксидазами конкурируют за места связывания, а антигены конкурируют в индукции синтеза антител.

Кроме того, многочисленные низкомолекулярные соединения способны индуцировать иммунную реакцию, а иммунциты — продуцировать иммуноглобулины. Клетки печени, метаболизирующие ксенобиотики, синтезируют альбумин — основной белок плазматической детоксикации, напоминающий иммуноглобулины, но с более низкой специфичностью.

Эти факты являются свидетельством того, что микросомальное окисление и иммунитет — равнозначные составляющие системы детоксикации — обеспечивают соответствующее звено метаболического гомеостаза.

При этом нарушение взаимосвязи в системе между монооксигеназным и иммунным звеном проявляется несоответствием между скоростью накопления как патологических, так и физиологических метаболитов по их биотрансформации и выведению. Это приводит к накоплению в тканях и жидкостных секторах патологических продуктов клеточного распада, эндотоксинов, пирогенов, биологически активных веществ различных типов, нейромедиаторов, свободных радикалов и прочих продуктов.

Результатом этого являются два процесса воздействия на клетки монооксигеназной системы и иммунитета: разобщение окислительно-восстановительного фосфорилирования, что приводит либо к гибели клетки, либо к снижению ее функциональной активности, а также, возможно, и прямое токсическое повреждение структур клеток. Следствием этого является, с одной стороны, нарушение биохимического состава клеток, тканей, в том числе клеток крови; с другой — нарушение антителопродукции, лимфоцитотоксичности, нарушение синтеза медиаторов ответа.

Следовательно, ЭИ развивается или как результат разбалансировки составляющих систему детоксикации, или при несостоятельности одного из звеньев, или одновременно всех ее составляющих. Это определяет сущность ЭИ, ее общие и отличительные черты в зависимости от основной причины, т.е. этиологии заболевания, а также степень ее тяжести соответственно числу органов и составных частей детоксикации, вовлеченных в патологический процесс (рис. 1).

Наряду с этим следует особо отметить место микробного фактора в структуре эндогенной интоксикации при критическом состоянии любого генеза. Микробный фактор составляет один из так называемых парадоксов критического состояния:

- бактериемия рано или поздно всегда сопровождает критическое состояние;
- лечение инфекции не увеличивает выживаемости;
- пусковой механизм полиорганной недостаточности (ПОН) — не обязательно инфекция.

Роль микробного фактора трансформируется, прежде всего, в связи с выделением эндотоксинов и/или экзотоксинов, молекулы которых могут имитировать структуры ферментов, гормонов, нейромедиаторов, нарушая физиологические обменные процессы.



Рис. 1. Патогенетические механизмы эндогенной интоксикации при критическом состоянии

Так, экзотоксин является секретом живого микроорганизма, представляет собой термолабильные белки, обладающие высокой иммуногенностью, нарушающие внутриклеточные обменные процессы путем фермент-необратимой трансформации А5ДФ; литические ферменты повреждают цитоплазматическую мембрану, блокируют синаптическую передачу мотонейронов благодаря ингибированию нейротрансмиттеров (рис. 2, 3).

Эндотоксин представляет собой сложный комплекс оболочки микроорганизма с активной субстанцией — липосахарид LPS, липид А. Этот токсин термолабилен, у него отсутствует иммуногенность, главные точки его приложения — клетки эндотелия и иммунного реагирования. В результате воздействия на моноциты/макрофаги эндотоксин обеспечивает высвобождение биологически активных веществ: интерлейкинов, лейкотриенов, простагландинов, TNF- α , метаболитов кислорода, фактора активации тромбоцитов, серотонина, фактора Виллебранда, оксида азота, фактора Хагемана, лизосомальных ферментов (рис. 2, 3).

Липосахаридная субстанция является составной частью токсина мембраны грамотрицательных микроорганизмов. Грамположительные микробы являются источником ряда токсинов, включая токсин-1, пирогенный эндотоксин, L-токсин, O-стрептолизин,

Экзотоксин	Источник	Эндотоксин
Секрет живого	←	Часть оболочки
Белок	←	LPS, LipA
Термолабильны	←	Термостабильны
Высокая	←	Отсутствует
Избирательные клетки	←	Эндотелий и клетки иммунного реагирования
	←	Точка приложения

Рис. 2. Сравнительная характеристика экзотоксина и эндотоксина



Рис. 3. Механизм действия экзотоксина и эндотоксина

L-гемолизин, лимфотоксин, токсин шока, тейхионовые кислоты (рис. 4).

Оценивая роль эндотоксинов микробного происхождения в развитии синдрома ЭИ, следует учитывать тот факт, что в физиологических условиях грамотрицательные микробы населяют поверхность кожи и слизистой оболочки, являясь источником эндотоксина, который в «физиологической» концентрации 0,001 мг/кг стимулирует полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, другие клетки иммунной естественной защиты, систему коагуляции, миелопоэз. Однако при повышении концентрации эндотоксина в связи с несостоятельностью антиэндотоксинового иммунитета формируется ЭИ.

Таким образом, ЭИ как составная часть критического состояния любого происхождения развивается вследствие несостоятельности основных составляющих систем детоксикации: монооксигеназной, выделительной и иммунной — по утилизации и устранению как продуктов нормального и нарушенного метаболизма, так и токсинов микроорганизмов.

Условно показатели, отражающие состояние системы детоксикации, можно разделить на:

- биохимические маркеры ЭИ;
- иммунологические маркеры ЭИ;
- интегральные маркеры ЭИ.

Биохимические маркеры эндогенной интоксикации

1. Важнейшей закономерностью формирования нарушений метаболизма при ПОН следует считать комбинированную гипоксию и ее последствия как отражение

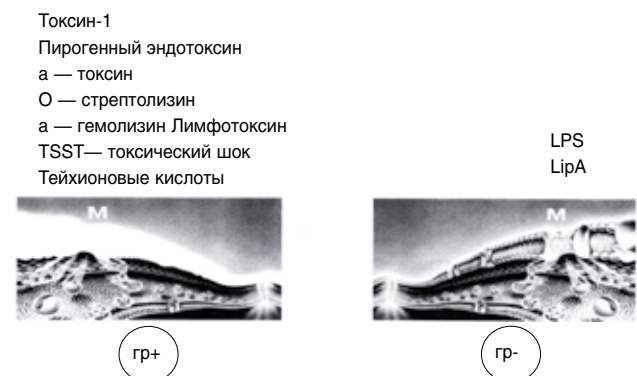


Рис. 4. Строение наружной оболочки грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов



нарушения взаимосвязи важнейших систем гомеостаза: дыхательной, циркуляторной, метаболической. Поэтому маркером ЭИ является парциальное давление кислорода как критерий соответствия объема кровотока потребностям тканей в кислороде. Причем умеренный ацидоз оказывает защитное действие, угнетая активность фосфолипаз, образование цАМФ, активируя окисление сукцината в митохондриях мышц, печени, почек, мозга. Выраженный ацидоз оказывает повреждающее действие на клеточные процессы, в том числе ингибирование ферментов гликолиза, увеличение энергодефицита, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим ухудшением сократимости миокарда.

2. Универсальными маркерами ЭИ, отражающими уровень энергодефицита и недостаток кислорода, являются молочная кислота (МК), пировиноградная кислота (ПВК) и аденозотрифосфатаза (АТФ) клеток. Так, накопление МК от 2,1 ммоль/л и выше считают прогностически неблагоприятным признаком. Триада: повышение концентрации сахара, лактата и пирувата отражает энергетическую несостоятельность клетки. Увеличение концентрации МК без повышения ПВК — свидетельствует о повреждении ферментативных клеточных процессов.

3. Следствием гипоксии является целая цепь патологических событий нарушения сопряжения метаболизма белков, углеводов, липидов. Среди этих процессов центральное место занимает нарушение обмена белков, поскольку белок обеспечивает онкотическую, транспортную, осмотическую, эстеразную, эндопептидазную функции, а также регуляцию активности ферментных систем. Поэтому концентрацию плазматического альбумина можно рассматривать как важный маркер ЭИ, а уменьшение концентрации общего белка за счет альбуминовой фракции — как отражение использования альбумина, как важнейшего фактора плазматической детоксикации, связывания и удаления токсинов. Снижение общего уровня белка до 45 г/л (65080 г/л в контроле) считают неблагоприятным прогностическим признаком, что свидетельствует о тяжелой эндогенной интоксикации.

4. Универсальными маркерами эндогенной интоксикации считают среднемолекулярные олигопептиды (СМ) — вещества массой от 500 до 5000 дальтон. По своей природе СМ относятся к белковым токсинам с высоким содержанием дикарбоновых и низким — ароматических кислот. Особенностью токсического действия средних молекул является то, что они обладают прямым мембранотоксическим действием и инициируют проявление пептидов, по структуре близких к биорегуляторам. Среди них выделяют «гепатоцеребральные», «уремические», «ишемические», «ожоговые» СМ. В 80% случаев СМ — это белки и продукты их нарушенного метаболизма, в том числе продукты гидролиза фибриногена, глобулинов, катаболизма гликопротеидов, олигосахара, нуклеотиды, а также гормоны и их фрагменты (АКТГ, ангиотензин, эндорфины, энкефалины). В состав СМ входит ряд биологически активных веществ, таких как паратгормон, нейротоксины Х, ингибиторы фагоцитоза, гемопоэза, хрупкости мембран

эритроцитов; утилизации глюкозы и транспорта аминокислот; факторы разобщения дыхания и фосфорилирования. Этим определяется токсичность средних молекул в результате нарушения эритропоэза, снижения розеткообразования и ингибирования дыхания митохондрий; нарушения синтеза ДНК в гепатоцитах и лимфоцитах; нарушения синтеза и утилизации глюкозы, активности ферментов, выведения креатинина. Нейро- и психотоксические эффекты СМ связаны с образованием ложных нейромедиаторов (в контроле концентрация СМ составляет 0,15–0,24 условных единиц).

5. Из конечных продуктов обмена белка естественными являются мочевины и креатинин. Их накопление сопровождается нарушением нейрогуморального контроля центральной нервной системы (ЦНС) и отражают наличие ЭИ при увеличении содержания мочевины от 16 ммоль/л (контроль — 2–8 ммоль/л) и креатинина свыше 0,2 мкмоль/л (контроль — 0,1 мкмоль/л).

6. Аммиак — одно из наиболее токсичных соединений, накопление которого связано с нарушением дезаминирования аминокислот, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Главным повреждающим местом аммиака является ЦНС. Здесь аммиак оказывает церебротоксическое действие, усиливающееся в присутствии жирных кислот. Одним из механизмов токсического действия аммиака может быть конвергенция ионов аммония и калия внутри клеток с подавлением окисления, накоплением МК и снижением уровня АТФ и нуклеотидов.

7. Маркерами ЭИ могут быть и такие низкомолекулярные соединения, как аминокислоты. Наиболее токсичными являются метионин и его дериваты — метилмеркаптан, метан, диметилсульфид. Эти соединения ответственны за развитие энцефалопатии и комы, как и такие продукты, как 5-гидрокситриптамин, норадреналин, дофамин.

8. Токсическими свойствами обладают при накоплении и ароматические аминокислоты — фенилаланин и тирозин — предшественники ложных нейромедиаторов. Нарушение содержания триптофана приводит к накоплению 5-гидроксилуксусной кислоты — токсического метаболита.

9. Одним из самых токсичных продуктов при нарушении обмена тирозина фенилаланина является фенол, главная точка токсического действия которого — ЦНС. Его основными механизмами церебротоксического действия являются нарушение окислительных процессов, синтез биогенных аминов, ингибирование ферментов, в том числе моноаминоксидаз, снижение электрической активности нейроцитов, угнетение митохондриального дыхания.

10. Билирубин обладает широким спектром токсического влияния, главным образом являясь мембранотоксином: встраиваясь в мембраны и проникая в клетку, он повреждает липиды митохондрий, вызывает их необратимое набухание. Диффундируя через клеточные мембраны в цереброспинальную жидкость, в ткани, билирубин не связан с альбумином как в результате гипоальбуминемии, так и вследствие вытеснения его из комплекса с альбумином сульфаниламидами, гормонами, салицилатами. Билирубин ингибирует свертывание, утилизацию глюкозы клетками, нарушает активность ферментов, ионную клеточную непроницаемость.



В присутствии жирных кислот токсичность билирубина повышается в несколько раз.

11. Маркерами эндотоксикоза считают целый ряд вазоактивных метаболитов, накопление которых формирует нарушение макро- и микроциркуляции, нарушает проницаемость мембран с последующим развитием «шоковых» органов. Так, адреналин, его повышенный уровень, оказывает циркуляторно-метаболический эффект — констрикцию пре- и посткапиллярных артериол; увеличение уровня серотонина способствует развитию «серотонинового инфаркта» и «шокового легкого».

12. Миокардиодепрессорный фактор образуется в ишемически измененных тканях; «ретикулодепрессорный» фактор ответственен за дисфункцию клеток РЭС и активацию лизосомальных ферментов; «кортикотропин-рилизинг-фактор» — угнетает функцию мононуклеаров; «вазоактивный кишечный пептид» вызывает выраженную гипотензию.

13. Токсическая энзимопатия — маркер эндотоксикоза как отражение интенсивности повреждения клеточных мембран. Индикаторные ферменты — аламиновая и аспарагиновая трансминазы, лактатдегидрогеназа (изоферменты 1, 2, 5) — отражают степень нарушения проницаемости мембран клеток. Лизосомальные ферменты — ДНКаза, РНКаза, кислая фосфатаза, катепсин Д — отражают степень деструкции клеток и лизиса внутриклеточных белков, а также энергодефицита клетки.

14. Среди множества процессов нарушения метаболизма при ЭИ свободнорадикальная патология как отражение общих закономерностей формирования ПОН имеет первостепенное значение. Это объясняется тем, что инициаторами ПОЛ являются: гипоксия, микробы и их токсины, антитела и антигены, а также, что очень важно, ятрогенные воздействия абиотических факторов лечения полиорганного нарушения.

Важнейшим субстратом ПОЛ является арахидоновая кислота — маркер эндотоксикоза. Ее токсическое действие проявляется образованием предшественников простагландинов, ответственных за адгезивность и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, нарушений соотношения простагландинов, лейкотриенов. Эти процессы протекают во всех органах и тканях.

Серьезным повреждающим действием и токсическим эффектом обладают продукты «окислительного стресса», маркерами которых являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, перекисный гемолиз, гидроперекиси, эпоксиды.

Иммунологические маркеры эндогенной интоксикации

Иммунологическими маркерами ЭИ являются показатели, отражающие количественное соотношение иммуноцитов, функциональную их активность, адекватность регуляторных механизмов иммунного ответа и специфические компоненты активности иммуноцитов.

1. *Количественное содержание лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов* — основных элементов клеточного иммунного ответа.

Показатели клеток крови, входящие в общий анализ можно использовать как показатели эндогенной интоксикации.

Лейкоцитарный индекс интоксикации Я. Кальф-Калифа (ЛИИ):

$$\text{ЛИИ} = (4\text{мц.} + 3\text{ю.} + 2\text{п.} + \text{с.}) \times (\text{пл. кл.} + 1) / (\text{лимф.} + \text{мон.}) \times (\text{э.} + 1),$$

где мц. — миелоциты, ю. — юные лейкоциты, п. — палочкоядерные лейкоциты, пл. кл. — плазматиты; с. — сегментоядерные лейкоциты; лимф. — лимфоциты; мон. — моноциты; э. — эозинофильные гранулоциты.

У здоровых людей этот показатель составляет 1,5. Его повышение более 1,5 отражает наличие ЭИ с инфекционным компонентом.

Ядерный индекс интоксикации (ЯИИ):

$$\text{ЯИИ} = (\text{мон.} + \text{ю.} + \text{п.}) / \text{с.}$$

У здоровых людей ЯИИ составляет 0,1.

Гематологический индекс интоксикации (ГИИ):

$$\text{ГИИ} = \text{ЛИИ} \times K_{\text{СОЭ}} \times K_{\text{л.}}$$

где $K_{\text{СОЭ}}$ — корректирующий коэффициент (СОЭ см. в таблице); $K_{\text{л.}}$ — корректирующий коэффициент (количество лейкоцитов в 1 мкл крови см. в таблице); СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

В норме показатель составляет 0,8 единиц, его повышение свидетельствует об ЭИ.

2. *Концентрация иммунных комплексов* — ее увеличение свидетельствует о цитотоксичности, нарушении способности реагирования с различными тканями рецепторов, локализованных на иммунокомпетентных клетках, также отражает наличие интоксикации.

3. *Фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ)* — снижение этого показателя отражает низкую активность нейтрофилов.

4. *Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП)* — микробное число. Увеличение АФП свидетельствует о низкой фагоцитарной защите.

Таблица. Определение корректирующих коэффициентов для расчета

Лейкоциты, тыс	Коэффициент	Лейкоциты, тыс	Коэффициент	СОЭ, мм/ч	Коэффициент
1,0–2,0	0,2	16,1–17,0	1,9	2–5	0,9
2,1–3,0	0,4	17,1–18,0	2,0	6–15	1,0
3,1–4,0	0,6	18,1–19,0	2,1	16–20	1,1
4,1–5,0	0,8	19,1–20,0	2,4	21–25	1,2
5,1–8,0	1,0	20,1–21,0	2,6	26–30	1,3
8,1–9,0	1,1	21,1–22,0	2,8	31–35	1,5
9,1–10,0	1,2	22,1–23,0	2,8	36–40	1,7
10,1–11,0	1,3	23,1–24,0	3,0	41–45	1,9
11,1–12,0	1,4	24,1–25,0	3,2	46–50	2,1
12,1–13,0	1,5	25,1–26,0	3,4	51–55	2,3
13,1–14,0	1,6	26,1–27,0	3,6	56–60	2,5
14,1–15,0	1,7	27,1–28,0	6,8	61–68	2,7
15,1–16,0	1,8	28,1–29,0	4,0		



5. *Реакция бластной трансформации лейкоцитов (РБТЛ)* — отражает функциональную способность лейкоцитов в иммунном ответе.

6. *Концентрация иммуноглобулинов* — отражает синтез иммуноглобулинов, реакцию на антигенную интервенцию.

7. *Содержание Т- и В-РОК; регуляторных Т-лимфоцитов; Т-хелперноиндукторных и Т-супрессорно-цитотоксических и их соотношение; антителозависимая и естественная цитотоксичность.*

8. *Интерлейкин-1* — представляет собой эндогенный пироген, повышающий эффективность противотоксического действия, увеличивает синтез С-реактивного протеина в печени, активизирует продукцию интерлейкина-2, синтез глюкокортикоидов, воздействуя на надпочечники через гипофиз.

Интерлейкин-2 — полипептид, являющийся неспецифическим фактором Т-клеток, продуцируется Т-хелперами, участвует в активировании нормальных киллеров.

9. *Комплемент* представляет собой комплекс белков, формирующих усиление иммунного ответа. Фракции комплемента С3 и С5 по своим свойствам относятся к анафилоксинам, высвобождающим биологически активные вещества с повышением проницаемости сосудов.

10. *Соотношение клеток неспецифической и специфической защиты: нейтрофилы/лимфоциты.* Соотношение нейтрофилы/моноциты отражает компонент макро- и микрофагального звена; соотношение лимфоциты/эозинофилы отражает чувствительность замедленного и немедленного типа; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации.

11. *Специфические компоненты активности иммуноцитов:* титр антител к ацетилхолиновым рецепторам и скелетным мышцам.

Интегральные маркеры эндогенной интоксикации

1. В эту группу входят *клинические признаки*: адинамия, апатия, слабость, нарушение памяти, сна, раздражительность, анорексия и др.

2. *Токсичность плазмы, лимфы, мочи* — определяют по длительности жизни парameций.

3. *Электрокардиографические признаки* при отсутствии преморбидной кардиопатии: тахикардия, снижение зубца Т (1, 2, 3), снижение метаболического показателя Q/T; смещение электрической оси сердца; уширение и углубление зубца Т, высокий Т; расширение Q/T, бигимения, желудочковая экстрасистолия.

4. *Показатели центральной гемодинамики* позволяют оценить ЭИ при сравнении ее показателей у одного и того же больного в процессе развития эндотоксикоза. Переход от гипердинамии к гиподинамическому нарушению считают прогностически неблагоприятным показателем, свидетельствующим о том, что параметры доставки, потребления и утилизации кислорода не обеспечивают органной уровень перфузии. Кроме этого, ухудшение основных параметров центральной гемодинамики на 30% и более в сравнении с исходным уровнем отражают и прямое кардиотоксическое действие эндогенных токсинов.

5. *Биоэлектрическая активность головного мозга* является адекватным и объективным показателем не только степени тяжести интоксикации, но и ее этиологии. При этом можно выделить легкие нарушения, дезорганизованный или синхронный α -ритм и β -ритм; единичные θ -волны; сглажены зональные различия, резко снижен уровень модуляции; реактивность в пределах нормы.

При умеренных изменениях дезорганизованная или гиперсинхронизированная $\alpha(\beta)$ -активность характеризуется снижением уровня модуляции, нарушением зональных различий, единичными θ - и σ -волнами.

Значительные изменения: резкая дезорганизованность $\alpha(\beta)$ -активности, включая θ - и σ -волны, зональные отличия отсутствуют или извращены, реактивность заметно ослаблена.

Резкие, грубые и очень грубые нарушения: отсутствие нормальных волн; α - и σ -волны не депрессируют на раздражители.

6. Наиболее уязвимым местом при ЭИ является *сфера психического состояния*, маркерами эндотоксикоза могут быть:

состояние сознания: вялость, сонливость, недоосмысление, обнубиляция, аменция, делирий (онейроид, когда в отличие от делирия галлюцинации имеют яркий, сценический характер, больной выступает не как участник болезненных переживаний, а скорее как зритель); ступор, сопор, кома;

состояние интеллекта: 1-я стадия — скрытые изменения, укороченный промежуток внимания; 2-я стадия — потеря ощущения времени, ретроградная амнезия, нарушения расчетов; 3-я стадия — дезориентация; 4-я стадия — потеря мироощущения и отсутствие интеллекта;

состояние поведения: 1-я стадия — эйфория или депрессия, боязливость, раздражительность; 2-я стадия — снижение сдержанности, изменения личности, беспокойство или апатия, неправильное поведение; 3-я стадия — спутанное поведение, паранойя или гнев, ярость; 4-я стадия — отсутствие поведения;

нервно-мышечные расстройства: 1-я стадия — метаболический тремор, отсутствие мышечной координации, нарушение подписи; 2-я стадия — астерикизис, скандированная речь, снижение рефлексов, атаксия; 3-я стадия — повышение рефлексов, нистагм, рефлекс Бабинского, клонус, ригидность; 4-я стадия — расширение зрачка, опистотонус, кома.

Кроме перечисленных показателей перечень маркеров ЭИ может быть неограниченно расширен соответственно получаемым новым данным теоретических разработок, а также экспериментальных и клинических исследований. Например, только на сегодня число веществ, накапливающихся при уремическом эндотоксикозе, составляет 40 наименований, а при сочетании с печеночной недостаточностью список токсинов можно продолжить до сотни. Следует также подчеркнуть, что при этом отсутствует общепринятый подход к оценке роли токсичности многих метаболитов. Так, при оценке печеночной энцефалопатии сейчас популярны три гипотезы. Теория ложных медиаторов признает роль снижения уровней допамина и норадреналина с увеличением



содержания серотонина в синапсах мозга; гипотеза гамма-аминомасляной кислоты объясняет энцефалопатию увеличением числа ее рецепторов в синапсах; гипотеза «универсального токсина» отводит решающую роль повреждению нейрона аммиаком, метилмеркаптанами, жирными кислотами, фенолом, которые действуют синергично. Это приводит к нарушению активности митохондриальной калий-натрий-АТФазы и переноса митохондриальной энергии с нарушением восприимчивости нейронов к угнетающим нейромедиаторам.

В связи с вышеизложенным, диагностику ЭИ можно считать не простой и не полностью решенной проблемой. Поэтому одни исследователи для диагностики эндотоксикоза предлагают использовать все возможные показатели, насчитывающие десятки проб и тестов. Недостатком этого подхода является, кроме необходимости неоднократных заборов крови и стоимости реактивов и аппаратуры, сложность умозрительной интерпретации громадного числа показателей даже профессионалом. Другим направлением в диагностике эндотоксикоза является выбор универсальных маркеров для диагностики интоксикации любой этиологии, что вряд ли отражает сущность протекающих событий. Таким образом, проблема диагностики ЭИ сводится как к выбору критериев и объективности их интерпретации, так и к доступности их воспроизведения. Решение этих задач стало возможным при использовании системы методов статистического анализа, включая оценку средних данных по критерию Стьюдента, качественных различий по непараметрическому критерию Фишера, взаимосвязи показателей методом корреляционного анализа, а также метода математического моделирования.

Это позволило, во-первых, из множества разнообразных показателей выбрать их минимальное число, достаточное однако для аргументирования несостоятельности основных звеньев детоксикации — монооксигеназной, иммунной и выделительной систем. Во-вторых, те показатели, которые с одинаково высокой степенью зависимости характеризовали наличие эндотоксикоза у всех больных, независимо от этиологии ЭИ, принято называть универсальными ее маркерами. В их число включены легко воспроизводимые маркеры: тромбоциты, средние молекулы, мочевины, креатинин, билирубин, лимфоциты, гематокрит, АЛТ, АСТ, ЛДГ, парамецийный тест, общее периферическое сопротивление, минутный объем сердца, сердечный индекс, диастолический

реопатографический индекс. Эти показатели отражают такое свойство ЭИ, как универсальность, т.е. несмотря на различие в этиологии, эндогенная интоксикация имеет много общих, одинаковых клинико-биохимических и функциональных проявлений. В-третьих, установлены показатели, характерные для ЭИ различной этиологии — при сепсисе, шоке, острой химической болезни и иммуно-неврологических заболеваниях. Эти показатели отражали другое свойство ЭИ — уникальность (зависимость ее проявлений от этиологии болезни). В-четвертых, установлены не только диагностические, но и прогностические показатели эндотоксикоза. Среди них высокую корреляционную связь с исходом обнаружили показатели центральной гемодинамики, что подтверждает положение о том, что наиболее частой, непосредственной причиной гибели больных является нарушение кровообращения вследствие патологических нарушений метаболизма — эндотоксикоза. В-пятых, исследование ЭИ с помощью математических моделей позволило установить, что важным является не только характер показателей и их число, а установление взаимосвязей между показателями как очевидных, так и неявных. Именно это позволило описать качественно и количественно ЭИ как патологический процесс нарушения не каких-либо отдельных показателей или их групп, а как нарушение взаимосвязи между основными составляющими системы детоксикации.

Литература

1. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы. — Петрозаводск: ПТУ, 1995.
2. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы // Вест. интенсив. терапии. — 1999. — №2.
3. Миронов П.И., Альес В.Ф. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе // Новости науки и интенсив. терапии. Анестезиология / ВИНТИ. — 2000. — №4. — С. 10–16.
4. Молчанова Л.В., Мороз В.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии // Реаниматология и анестезиология. — 1999. — №2. — С. 10–16.
5. Саенко В.Ф., Перцева Г.А., Шаповалюк В.В. // Сепсис и полиорганная недостаточность. — К., 2003. — 273 с.
6. Bone R.S. A personal experience with SIRS and MODS // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 24. — P. 1417–1418.
7. Cook R., Cook D.J., Tilley J. et al. Multiply organ dysfunction. Baseline and components scores // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29, №12. — P. 2046–2050/
8. Ince C. The microcirculation in the motor of sepsis // Crit. care. — 2005. — Vol. 9, №4. — P. 19.



Оптимизация послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии: место Акупана в послеоперационном обезболивании хирургических пациентов

В современном развитии абдоминальной хирургии можно отметить две особенности. С одной стороны, значительно увеличилась доля операций, выполняемых с применением эндоскопической техники, позволяющей снизить их травматичность и сократить период послеоперационной реабилитации пациентов [11, 20]. С другой стороны, сместились в сторону радикализма взгляды на операбельность пациентов и увеличилось количество расширенных радикальных вмешательств. Чем массивнее повреждение тканей, тем более выражены сопровождающая его воспалительная реакция и интенсивность послеоперационного болевого синдрома (ПБС) [21, 23].

Однако несмотря на внимание к проблеме послеоперационной боли и разработку новых стандартов управления ею, не менее 35% пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от послеоперационной боли [24, 25]. Субъективно качество послеоперационной анальгезии оценили как удовлетворительное 59,3% пациентов, как неудовлетворительное — 40%. При анализе послеоперационных болевых ощущений у 20 тысяч пациентов хирургического профиля в Великобритании (2002) боль средней интенсивности ощутили 26–33% (29,7%), боль высокой интенсивности — 8,4–13,4% (10,9%) человек. Около 50% пациентов переводят из палат интенсивной терапии в общие палаты при наличии боли интенсивностью более 5 баллов по 10-балльной шкале [1, 12].

Актуальность проблемы заключается в том, что неустраненная боль у оперированного пациента может быть причиной роста заболеваемости и смертности, неудовлетворительных результатов его хирургического лечения [7]. Так, ожидание и страх боли приводят к ограничению подвижности пациента и как следствие — к адинамии, снижению жизненной емкости легких, гиповентиляции, пневмонии (35%), ателектазам, парезу кишечника, транслокации кишечной флоры, гиперкоагуляции, тромбозам, эмболическим осложнениям (45%). У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы некупированный послеоперационный болевой

синдром увеличивает риск развития инфаркта миокарда, гипертонического криза, инсульта. Вероятность формирования хронических послеоперационных болевых синдромов составляет от 0,3 до 55% со стоимостью лечения у 30-летнего пациента к концу жизни от 0,5 до 1 млн долларов США [2, 17].

В интенсивной терапии боли применяют многочисленные средства, влияющие на разные уровни ноцицепции: опиоиды (трансдукция, трасмиссия, модуляция, перцепция); нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (трансдукция, модуляция); местные анестетики (трансдукция, проведение импульса, трасмиссия); антагонисты NMDA-рецепторов (модуляция); центральные α_2 -адреномиметики (модуляция); трициклические антидепрессанты (модуляция); антиконвульсанты (модуляция, перцепция) [7, 19].

Особое место в этом ряду занимает ненаркотический анальгетик центрального действия Акупан (нефопам) производства Biocodex (Франция). Разработанный в начале 1970-х годов в качестве антидепрессанта, препарат до настоящего времени применяется для лечения спастических состояний. Действуя на спинальном и супраспинальном уровнях путем влияния на нисходящие моноаминергические пути контроля болевого импульса, препарат по механизму действия является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов с наличием экспериментально доказанных опиоидергических и норадренергических компонентов антиноцицептивной защиты. Он влияет на допаминовые, норадренергические, серотониновые рецепторы центральной нервной системы (ЦНС), ингибируя обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина. Обладает м-холинолитической и симпатомиметической активностью. Хотя в зарубежной литературе отражен уже накопленный опыт применения Акупана после ортопедических, гинекологических и стоматологических операций, анализ его применения в абдоминальной хирургии в большинстве стран Западной Европы в течение последних 20 лет представлен недостаточно [4, 9, 13–16, 18].



Опиаты и опиоиды по-прежнему остаются наиболее приоритетными препаратами для послеоперационного обезболивания. Механизм их действия заключается в гиперполяризации первичных и вторичных чувствительных нейронов и ингибировании синаптической передачи. Опиоиды имеют сродство к μ -опиоидным рецепторам, вследствие чего первоначально повышается активность протеина G, затем ингибируется отток калия из клетки и приток в клетку кальция. Опиоиды также стимулируют супраспинальную нисходящую ингибиторную систему, что вызывает дальнейшее увеличение гиперполяризации вторичных нейронов и высвобождение ими серотонина (5-НТ) и глицина. Однако наркотические анальгетики независимо от способа их введения не устраняют стрессовой реакции на операционную травму и связанные с нею прессорные сердечно-сосудистые реакции, угнетение дыхательного центра, периферический вазоспазм, снижение тканевого и органного кровотока, метаболический ацидоз, нарушение реологических свойств крови. Недостаточная эффективность опиатов при применении их в качестве монотерапии при послеоперационном обезболивании обусловлена тем, что они не влияют на первичный (периферический) пусковой механизм послеоперационной боли, связанный с раздражением болевых рецепторов простагландинами, кининами, возбуждающими аминокислотами, выделяющимися при повреждении тканей, т.е. они не способны оказывать влияние на воспалительную реакцию. Это объясняет их недостаточную

эффективность в устранении боли, возникающей при движении. Увеличение же дозы препаратов сопровождается тяжелыми побочными эффектами, дополнительно осложняющими состояние оперированного пациента (сонливость, адинамия, угнетение дыхания, тошнота, рвота, нарушение моторики пищевого канала, мочевого пузыря). Следует подчеркнуть, что в абдоминальной хирургии все отрицательные эффекты опиоидов проявляются в большей степени, чем в других ее областях [3].

Из НПВП, имеющих форму для парентерального введения и подавляющих активность циклооксигеназы как 1-го, так и 2-го типа, наиболее часто при послеоперационном обезболивании применяют диклофенак, кеторолак и кетопрофен (кетонал). Преимуществом этих препаратов является то, что они обладают не только периферическим действием, которое реализуется путем ингибирования синтеза простагландинов, стабилизации лизосомальных мембран, подавления лейкоцитарной активности мембран, антибрадикининового эффекта, но и центральным — проникая через гематоэнцефалический барьер и действуя на уровне задних столбов спинного мозга, блокируют прохождение афферентных болевых сигналов и оказывают прямое и быстрое действие на трансмиссию боли. Однако применение этих препаратов сопровождается высоким риском возникновения желудочно-кишечных кровотечений, перфораций, нефротоксичностью [5, 8].

АКУПАН

Нефопам
Франция

**Инъекционный ненаркотический
анальгетик центрального действия**



**Управление
послеоперационной
болью:
сильный
и пролонгированный
анальгетический
эффект**





Современное послеоперационное обезболивание — это комбинация различных лекарств, методов их введения и технических приемов. Популярность послеоперационной эпидуральной анальгезии с применением гидрофильных опиоидов в последние годы существенно снизилась, так как она маскирует проявления послеоперационных хирургических осложнений (несостоятельность анастомозов, перитонит). Снижению частоты применения опиоидной эпидуральной анальгезии в немалой степени способствовала разработка методики длительной эпидуральной инфузии растворами местных анестетиков: поток ноцицептивных импульсов из поврежденных тканей на сегментарном уровне может быть длительно блокирован только при помощи адекватной эпидуральной анестезии, хотя задержка мочеиспускания и ортостатическая гипотензия — ее потенциальные осложнения. Адекватность послеоперационной анальгезии сегодня определяется эффективностью защиты сегментарных структур ЦНС (задние рога спинного мозга), где осуществляется модуляция и передача ноцицептивной информации с нейронов 1-го порядка на нейроны 2-го порядка и восходящие пути ноцицептивной системы. Возможности длительного эпидурального введения местных анестетиков до определенного времени были ограничены отсутствием эффективного и безопасного препарата. Лидокаин при длительном введении достаточно быстро вызывает тахифилаксию, кроме того, появляется все больше данных о его прямом нейротоксическом действии. Длительная инфузия бупивакаина опасна проявлением кардиотоксических свойств этого препарата, а также вызывает нежелательную моторную блокаду нижних конечностей [6].

К современным тенденциям в послеоперационном обезболивании относят мультимодальную терапию с растущей тенденцией (44%) к усилению роли неопиоидного компонента (НПВП) [22]. Параллельное применение региональной анестезии, НПВП и парацетамола уменьшает потребность в опиоидах и число связанных с ними осложнений (динамическая непроходимость кишечника и задержка мочеиспускания). Возрастает роль таких высокотехнологичных методов послеоперационного обезбоживания, как контролируемая пациентом анальгезия — КПА (15–30,9%) и продленная послеоперационная перидуральная анальгезия (ПА) при помощи растворов местных анестетиков и опиоидов (26–46,7%) [10, 12].

Однако несмотря на большой арсенал анальгетиков различной направленности действия, разработку различных методик послеоперационного обезбоживания, проблема лечения послеоперационной боли остается весьма актуальной, а качество послеоперационной анальгезии является неудовлетворительным. Это связано с отсутствием точных критериев протоколов лечения, не учитывающих индивидуальные особенности пациента, строгого выполнения алгоритмов лечения послеоперационной боли в разных областях хирургии, наблюдения за побочными эффектами лекарств, травматичностью оперативного вмешательства.

Цель работы: повышение эффективности послеоперационного обезбоживания в абдоминальной хирургии

на основании разработки схемы применения Акупана для лечения острой послеоперационной боли разной степени выраженности.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ 1274 общих анестезий у 168 пациентов (129 [76,8%] мужчин, 39 [23,2%] женщин), находившихся на лечении в хирургическом отделении ЦКБ №1 г. Донецка, при различных видах хирургической деятельности: эндоскопические операции — 504 (40%), полостные и неполостные операции различного объема и характера — 770 (60%). Средний возраст пациентов составил $39,56 \pm 0,32$ года. Физикальный статус большинства (52%) пациентов на момент проведения общей анестезии соответствовал ASA III–IV–V. Средняя продолжительность операций — 50 ± 2 мин (от 25 до 120 мин).

Для оценки послеоперационной боли в покое и при движениях пациента (подъем головы, кашель) применяли 5-балльную вербальную ранговую шкалу в виде линейки: 0–1–2–3–4 балла, где 0 — боли нет, 1 — слабая боль, 2 — умеренная боль, 3 — сильная боль, 4 — очень сильная боль. Эффективность обезболивания определяли оценкой интенсивности боли до и после назначения каждого анальгетика или метода анальгезии и по потребности в опиоидных анальгетиках. Критериями оценки интенсивности боли были: время первого требования обезбоживания, время требования более сильного анестетика. Учитывали также суммарную дозу анальгетика и оценку пациентом качества послеоперационного обезбоживания. Контролировали уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), число дыхательных движений (ЧДД), общий анализ крови, коагулограмму через 6, 12, 24 часа после операции. Для статистической обработки полученных результатов применяли IBM PC/AT и статистический пакет «STADIA».

Слабый болевой синдром (1 балл) после выполнения малых оперативных вмешательств на поверхности тела и полостных органах (неосложненные аппендэктомия, грыжесечение, удаление поверхностно расположенных доброкачественных и злокачественных опухолей, вскрытие небольших гнойников) у пациентов 1-й группы купировали внутримышечным введением Акупана. При умеренной боли (2 балла) у пациентов 2-й группы после выполнения больших неполостных и полостных операций небольшого объема (радикальная мастэктомия, осложненные аппендэктомия и грыжесечение, диагностические лапаротомии) для послеоперационного обезбоживания применяли внутримышечное введение Акупана в сочетании с опиоидным анальгетиком (промедол). При сильно выраженном послеоперационном болевом синдроме (3–4 балла), обусловленном перенесенным обширным полостным хирургическим вмешательством (радикальные операции на органах брюшной полости), внутримышечное введение Акупана у пациентов 3-й группы сочетали с перидуральной эпидуральной анестезией на уровне Th12–L1 фракционным введением 0,5% раствора бупивакаина в послеоперационный период (5 мл 0,5% каждые 6 часов). Акупан вводили согласно инструкции — глубоко внутримышечно в разовой дозе 1 мл (20 мг).



При необходимости введение препарата повторяли каждые 6 часов первые 2 суток после операции.

Результаты и их обсуждение

У пациентов 1-й группы средний уровень послеоперационной боли по 5-балльной вербальной ранговой шкале был равен $3,15 \pm 0,34$ балла. В этой группе положительный клинический результат в лечении послеоперационного болевого синдрома внутримышечным введением Акупана был достигнут у 247 (95%) пациентов. У 13 (5%) пациентов возникла необходимость в дополнительном введении наркотических анальгетиков (промедола), доза которого снижалась в 1-е сутки на 50%. В течение 2 суток дополнительное введение промедола пациентам 1-й группы не потребовалось. Проведенный анализ степени выраженности послеоперационного болевого синдрома у 95% пациентов 1-1 группы позволил констатировать снижение интенсивности боли с $3,15 \pm 0,34$ балла в течение первого часа после введения Акупана до $1,71 \pm 0,51$ балла. Эффект сохранялся на протяжении 6 часов после его введения ($p < 0,05$).

У пациентов 2-й группы средний уровень послеоперационной боли по 5-балльной вербальной ранговой шкале был равен $3,75 \pm 0,25$ балла. Положительный клинический эффект лечения послеоперационного болевого синдрома внутримышечным введением Акупана был достигнут у 238 (88%) пациентов. У 32 (12%) больных возникла необходимость в дополнительном введении наркотических анальгетиков (промедола), доза которого в первые сутки уменьшалась на 30%. Проведенный анализ степени выраженности послеоперационного болевого синдрома у 88% пациентов 2-й группы позволил констатировать снижение интенсивности боли с $3,75 \pm 0,25$ балла в первый час после введения Акупана до $1,93 \pm 0,55$ балла. Длительность эффекта наблюдалась в течение 6 часов после его введения ($p < 0,05$).

У пациентов 3-й группы средний уровень послеоперационной боли по 5-балльной вербальной ранговой шкале был равен $3,08 \pm 0,29$ балла. Положительный клинический эффект лечения послеоперационного болевого синдрома внутримышечным введением Акупана на фоне продленного перидурального блока был достигнут у всех 240 пациентов. Необходимости в дополнительном введении наркотических анальгетиков (промедола) не было ни у одного участника. Проведенный анализ степени выраженности послеоперационного болевого синдрома у 100% пациентов 3-й группы позволил констатировать снижение интенсивности боли с $3,08 \pm 0,29$ балла в первый час после введения Акупана до $2,0 \pm 0,64$ балла и сохранялся через 6 часов после его введения ($p < 0,05$) на фоне продленного перидурального блока. Препарат также эффективно купировал послеоперационный озноб и мышечную дрожь.

Таким образом, проведенное исследование доказало, что Акупан является эффективным обезболивающим средством в лечении послеоперационного болевого синдрома разной степени выраженности в абдоминальной хирургии. Применение Акупана хорошо переносилось пациентами, не сопровождаясь осложнениями со стороны функций кровообращения, дыхания, гемостаза, метаболизма.

Минимальная однократная доза с четким обезболивающим эффектом составила 1 мл (20 мг). Назначаемый пациентам трижды в сутки внутримышечно по 20 мг Акупан обеспечивал адекватный обезболивающий эффект, позволял отказаться от применения опиатов, создавая предпосылки для ранней активизации пациентов. Анальгезирующее действие Акупана у пациентов после обширных хирургических вмешательств было более эффективным в сочетании последнего с продленной перидуральной анестезией. Препарат был эффективен у пациентов старшей возрастной группы, при купировании послеоперационного озноба и мышечной дрожи.

Выводы

В статье представлен обзор основных апробированных подходов к клиническому решению проблемы послеоперационного обезболивания, основанных на современных представлениях проблемы боли и системно-функциональных последствий некупированного послеоперационного болевого синдрома. Упомянуты возможные варианты послеоперационной анальгезии, описания которых встречаются в литературе, так как врач, перед которым стоит задача обеспечения адекватного послеоперационного обезболивания, должен располагать определенным набором препаратов и методик анальгезии и ориентироваться в них. Статья отражает наш практический опыт применения Акупана с целью послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии, результаты которого многие анестезиологи могли бы включить в свою рутинную практику уже сейчас.

Акупан является эффективным и безопасным анальгетиком, купирующим в качестве монотерапии слабый болевой синдром у 95% пациентов, умеренный болевой синдром — у 88% пациентов, перенесших оперативные вмешательства в абдоминальной хирургии.

Введение Акупана в качестве анальгетика сопровождалось уменьшением частоты использования опиатов при слабом (5%) и умеренном послеоперационном болевом синдроме (12%), а также количества опиатных анальгетиков на 50% у пациентов при слабом послеоперационном болевом синдроме и на 30% — при умеренном.

Применение Акупана на фоне продленного перидурального блока для купирования сильного послеоперационного болевого синдрома обеспечивало адекватное обезболивание, не требовало дополнительного введения опиатных анальгетиков у пациентов, перенесших обширные оперативные вмешательства в абдоминальной хирургии.

Литература

1. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // Рус. мед. журн. — 2006. — №12. — С. 865–872.
2. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J. Post-operative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // Anesth. Analg. — 2003. — Vol. 97. — P. 534–540.
3. Aubrun F., Monsel S., Langeron O. et al. Post-operative titration of intravenous morphine in the elderly patients // Anesthesiology. — 2002. — Vol. 96. — P. 17–23.

Полный список литературы, включающий 25 пунктов, находится в редакции.



Оцінка клінічної ефективності нового вітчизняного антидеполяризуючого міорелаксанта атракурію бесилату

Міорелаксація є однією зі складових адекватного загального знеболювання. Для її забезпечення в анестезіології застосовують деполаризуючі та цілий ряд антидеполяризуючих міорелаксантів, нерідко комбінуючи обидва типи міорелаксантів у схемі загальної анестезії. Проте у світі домінує підхід застосування одного препарату антидеполяризуючого типу дії як на етапі індукції анестезії, так і впродовж її підтримання. Ця обставина висуває певні вимоги до міорелаксантів, які застосовуються у щоденній клінічній практиці. Зокрема, дуже важливою є можливість швидкого виконання ларингоскопії та інтубації трахеї після введення антидеполяризуючого міорелаксанта.

Вітчизняними анестезіологами протягом багатьох років для забезпечення міорелаксації широко застосовується атракурію бесилат (Тракріум®, Глаксо Сміт Кляйн, Великобританія). За останній рік в Україні з'явився генеричний препарат вітчизняного виробництва — інтубан® (Фармак).

Інтраопераційний моніторинг нервово-м'язової провідності був реально неможливий через відсутність портативних і простих у користуванні пристроїв. Сучасні монітори нервово-м'язової провідності дають швидко, точну і об'єктивну інформацію про ступінь нервово-м'язового паралічу, вимірюючи прискорення скорочення м'яза (акселероміографія) [1, 2].

Мета роботи: оцінити клінічну ефективність інтубану при хірургічних втручаннях на підставі клінічних та електрофізіологічних даних.

Матеріали та методи дослідження

Оцінку клінічної ефективності нового вітчизняного міорелаксанта — інтубану проведено під час 100 стандартних риноларингологічних оперативних втручань (1-ша група). Для контролю (2-га група) використали дані 100 пацієнтів, яким були проведені аналогічні операції із застосуванням у схемі загальної анестезії іншого міорелаксанта — тракріуму. Пацієнти основної і контрольної груп були співставні між собою за віком, статтю, основним захворюванням, типом та об'ємом

оперативного втручання. Критерії виключення із дослідження: вік понад 50 років, наявність супутньої патології, гіпокаліємія. Хворим дослідної та контрольної груп проведено однотипну загальну внутрішньовенну анестезію (пропофол + фентаніл + дексалгін) в умовах штучної вентиляції легень (ШВЛ). Для індукції анестезії застосовано пропофол (Рекофол 2%, Байєр Шерінг Фарма, Німеччина) у дозі 2,5 мг/кг маси тіла, а для її підтримання — пропофол у дозі 4 мг/кг на годину. Доза кожного з міорелаксантів була однаковою: перед інтубацією — 0,5 мг/кг; для підтримання міорелаксації — 0,1 мг/кг. Фентаніл застосовували у дозі 0,001 мг/кг — на етапі індукції та 0,004 мг/кг на годину — на етапі підтримання анестезії. Декскетопрофен (Дексалгін, Берлін-Хемі Менаріні, Німеччина) застосовано у дозі 50 мг внутрішньовенно у всіх 200 хворих за 30 хвилин до завершення операції з метою профілактики виникнення больового синдрому після введення налоксону та для тривалого післяопераційного знеболення. Усім хворим здійснювався стандартний інтраопераційний моніторинг (Dataskope, США) та контроль нервово-м'язової провідності за допомогою монітора «TOF-WATCH SX» (Organon, Фінляндія). Моніторинг нервово-м'язової TOF-стимуляції розпочинали з моменту виключення свідомості у хворих. Вищезазначений режим стимуляції відбувається 15-секундними циклами. Якщо усі 4 відповіді були отримані, то на числовому табло висвічується TOF-коефіцієнт у відсотках. Якщо отримано менше 4 відповідей або ж величина першого скорочення менше 20% — на дисплеї з'являється лише кількість відповідей без символу «%».

Результати та їх обговорення

Після індукції анестезії TOF-коефіцієнт у всіх хворих становив у середньому $75,8 \pm 3,4\%$, що свідчило про незначне сповільнення нервово-м'язової передачі під впливом гіпнотика. Подальша динаміка показників нервово-м'язової провідності у хворих обох груп була одноманітною. Так, у пацієнтів, яким для виконання



інтубації трахеї використали інтубан, TOF-коефіцієнт зі значення $75,8 \pm 3,4\%$ прогресивно знижувався і через $66,2 \pm 3,2$ секунди кількість отриманих відповідей під впливом стимуляції становила $20,4 \pm 1,2\%$, а через наступні 15 секунд (черговий цикл стимуляції) з'являлася індикація показника «4», що свідчило про розвиток тотального нервово-м'язового блоку і настання «ідеальних» умов для ларингоскопії. Практично аналогічна динаміка контрольованих показників простежувалася у групі хворих, які приймали тракріум. Важливо відзначити, що після використання як інтубану, так і тракріуму у дозі $0,5$ мг/кг маси тіла, клінічно ідеальні умови для виконання ларингоскопії та інтубації трахеї наставали відповідно через $81,2 \pm 3,2$ та $80,5 \pm 3,6$ секунди і статистично вірогідно не відрізнялися між собою.

При застосуванні інтубану чи тракріуму в жодному випадку не спостерігали ознак неадекватної міорелаксації, таких як недостатня релаксація, спроби спонтанного дихання, опір роботі респіратора, рухи хворого тощо. Тривалість дії інтубаційної дози інтубану становила $36,9 \pm 2,1$ хвилини, підтримуючої — $17,2 \pm 0,8$ хвилини у стандартних умовах супутньої медикації. Припинення дії інтубану в усіх випадках було прогнозованим і повноцінним та завжди передувало відновленню свідомості. На цьому фоні TOF-коефіцієнт дорівнював $83,6 \pm 3,2\%$, і в межах у середньому 1–2 хвилин 97% хворих були екстубовані при чітких клінічних ознаках достатнього м'язового тону. Необхідності у проведенні декураризації чи респіраторної підтримки в жодному випадку не виникало.

Ускладнень при проведенні інтраопераційного моніторингу нервово-м'язової провідності, збоїв при одночасній роботі діатермокоагулятора не спостерігалось. Робота «TOF-Watch SX» не перешкоджає якісному

ЕКГ-моніторингу та пульсоксиметрії. Важливо зазначити, що незважаючи на застосування інтубану на фоні дії 2% рекофолу, здатного знижувати частоту серцевих скорочень на 10–20% від вихідних значень, провокування чи потенціювання брадикардії у хворих за даними ЕКГ-моніторингу не зареєстровано. Перспективою подальших наукових досліджень у даному напрямку буде встановлення оптимальної глибини нервово-м'язового блоку при проведенні загального знеболювання із застосуванням ларингеальної маски при оториноларингологічних та щелепно-лицевих оперативних втручаннях.

Висновки

Застосування інтраопераційного моніторингу нервово-м'язової провідності дозволяє більш ретельно та безперервно підтримувати міорелаксацію і забезпечити ідеальні умови для виконання оперативного втручання.

Використання у схемі загальної анестезії нового вітчизняного недеполяризуючого міорелаксанта середньої тривалості дії — інтубану дозволяє легко виконувати інтубацію трахеї та підтримувати подальшу міорелаксацію.

Ефективність інтубану, оцінена за часом настання ідеальних умов для інтубації трахеї, тривалістю дії, швидкістю реверсу нервово-м'язового блоку та відсутністю побічних ефектів, аналогічна з препаратом порівняння — тракріумом.

Література

1. Эйткенхед А.Р., Смит Г. Руководство по анестезиологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — 540 с.
2. Крафт Т.М., Аптон П.М. Ключевые вопросы и темы в анестезиологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1997. — 476 с.

Вельмишановні колеги!

АНОНС

ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ХІРУРГІЇ» «VI СКЛІФОСОВСЬКІ ЧИТАННЯ»

28–29 квітня 2011 року в м. Полтава на базі Української медичної стоматологічної академії відбудеться чергова Всеукраїнська науково-практична конференція «Хірургія XXI сторіччя» «VI Скліфосовські читання».

Запрошуємо Вас та Ваших співробітників

взяти участь у конференції!

Наукова програма конференції

буде присвячена таким проблемам:

- Нові хірургічні технології
- Актуальні питання черевної хірургії
- Фундаментальні проблеми лікування ран
- Сучасні проблеми судинної хірургії
- Хірургічна травма
- Нові лікарські засоби в хірургії
- Питання викладання хірургічних дисциплін на фундаментальних кафедрах
- Досвід роботи асоціацій хірургів

Форми участі: доповідь, доповідь з публікацією статті, лише публікація статті.

Матеріали конференції будуть опубліковані у журналі «Вісник проблем біології та медицини» (журнал входить до переліку наукових фахових видань, затверджених ВАК України).

Термін подання матеріалів — до 1 лютого 2011 року.

Додаткова інформація щодо конференції та правил оформлення статей — на сайті

www.umsa.edu.ua.

Телефони для довідок:

(805322) 2-68-74 — професор Лігоненко Олексій Вікторович (моб. 067 890 03 99), доцент Чорна Ірина Олексіївна (моб. 099 288 84 07)



David Komesaroff, David Crankshaw,
Королевский австралийский колледж хирургов (FFARACS),
Австралийский и новозеландский колледж анестезиологов (FANZCA), г. Мельбурн

Аналгезия метоксифлураном с использованием ингалятора Пентрокс™ (Penthrox™): применение в отделениях неотложной помощи и стационаре

От редакции

Боль является естественным спутником человека в силу своих функций — это не причуда творца, а необходимый фактор защиты организма от повреждений, травм, болезни. На этом ее позитивная роль заканчивается, так как человек вправе сам решать — насколько боль допустима и когда она становится неприемлемым фактором его жизни. Неспроста в последнее время возникла медицина боли, и вполне естественно медики задались целью обеспечить необходимые условия для облегчения болезненного состояния пациента.

Безусловно, врачи располагают сейчас целым арсеналом анестезирующих и анальгезирующих препаратов. Однако при всем богатстве выбора не всегда в руках медика может находиться адекватное и эффективное средство. Ведь боль бывает разная: острая, хроническая, кожная, соматическая, внутренняя, невропатическая; она может быть вызвана травмами, болезненными медицинскими манипуляциями, ожогами, перевязками, косметическими процедурами, нанесением татуировок и т.д.

В статье, которая предлагается вашему вниманию, австралийские специалисты рассматривают использование в качестве анальгетика достаточно известного в свое время вещества — метоксифлурана, который вводится в организм с помощью ингалятора Пентрокс™. Пентрокс™ (метоксифлуран) известен в Австралии и других странах уже около 30 лет. Сфера его использования очень широка. Накоплен большой опыт его применения. На сегодняшний день Пентрокс™ (метоксифлуран) зарегистрирован в Украине. Данная статья может заинтересовать отечественных медиков, которым этот препарат предоставляет новые, более широкие возможности в борьбе с болью.

Необходимо, впрочем, учесть, что украинская инструкция для медицинского применения препарата Пентрокс™, в отдельных случаях ограничивает его использование.

Метоксифлуран — это единственное жидкое испаряющееся анестезирующее вещество, обладающее важными анальгезирующими свойствами. Этот препарат используется в течение длительного времени для снятия боли с минимальным седативным воздействием.

В Австралии метоксифлуран использовался более двух миллионов раз в службе скорой помощи, пунктах неотложной помощи и силах обороны для снятия боли передотправкой в больницу, что доказывает эффективность введения низких доз ингалируемого препарата.

Купирование боли

Данная статья посвящена проблеме кратковременного снятия сильной боли в отделениях неотложной помощи и стационаре посредством самовведения паров метоксифлурана с помощью ингалятора Пентрокс™, одноразового устройства для одного пациента. Примеры кратковременных болезненных процедур включают смену повязки после операции или ожогов, санацию язвы,

вправление простых вывихов и переломов, болезненные биопсии, дренаж абсцессов, снятие дренажей и повязок, купирование сильной боли при колике.

Боль — это неприятное чувство, ее степень тяжести варьирует у различных пациентов и может быстро меняться. Клинически признаки проявления боли включают беспокойство, потоотделение, учащенное сердцебиение, повышенную частоту дыхания, а также повышенное давление. Самостоятельное введение метоксифлурана помогает пациенту быстро снять боль, поскольку обезболивающее действие наступает через 6–8 вдохов. Вследствие низкой вдыхаемой концентрации препарата (диапазон — 0,1–0,4%) воздействие на дыхательные пути и сердечно-сосудистую систему — минимальное, поэтому тщательного наблюдения не требуется.

Визуальная аналоговая шкала боли — это полезный инструмент для оценки эффективности купирования боли. У детей можно использовать шкалу выражений лица.



Основные преимущества аналгезии метоксифлураном в стационаре:

- ингалятор Пентрокс™, используемый одним пациентом, снижает риск перекрестной контаминации и необходимости в очищении и стерилизации;
- самостоятельное введение больным; поскольку пациент сам регулирует дозу, он не теряет сознание;
- отсутствие риска травмы от инъекций;
- метоксифлуран — это препарат Каталога 4, он требует менее строгих мер предосторожности и меньшего количества документов, чем препараты Каталога 8;
- быстрое начало действия — используется для предварительного применения перед введением опиоидов;
- не влияет на одновременный прием других препаратов;
- ослабляет чувство тревоги в переполненном отделении скорой медицинской помощи, особенно у детей;
- помогает избежать общего наркоза;
- эффективен с точки зрения затрат.

Свойства метоксифлурана

Метоксифлуран — это единственное жидкое испаряющееся анестезирующее вещество, вызывающее глубокую аналгезию при концентрациях, не приводящих к сонливости или бессознательному состоянию.

Препарат имеет низкое давление пара, составляющее приблизительно 23 мм H₂O при температуре 20°C (подобно воде), и поэтому испаряется медленно. Не является легковоспламеняющимся или взрывоопасным при комнатной температуре.

Метоксифлуран изменяет восприятие боли и уменьшает страдание. Пациенты описывают ощущение как «существование отдельно от боли» или «дискомфорт, но не боль». Болезненным явлениям свойственна определенная степень нарушения памяти. При концентрациях, обеспечивающих аналгезию, отсутствует клиническое подавление дыхания или кровообращения.

Метоксифлуран вводится с помощью ингалятора Пентрокс™, он поступает в легкие в виде пара, при этом быстро попадает в кровь и ткани. Аналгезия начинается через 6–8 вдохов. Comesaroff сообщает, что обезболивание начинает проявляться через 3–5 минут после введения метоксифлурана с целью снятия боли перед отправкой в больницу. Поскольку пациент сам вводит метоксифлуран, он не теряет сознание.

Метаболизм метоксифлурана

Метоксифлуран метаболизируется в большей степени, чем другие широко применяемые жидкие испаряющиеся анестезирующие вещества. 50–70% всасываемой дозы метоксифлурана метаболизируются в ионы неорганического фторида, шавелевую, дифторометоксиуксусную и дихлоруксусную кислоты, которые выводятся через почки. Остаток препарата выводится в неизменном виде вместе с выдыхаемым воздухом.

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) — это концентрация, предотвращающая реакцию на болевой раздражитель у 50% пациентов. МАК для метоксифлурана составляет 0,16%. МАК-часы — это характеристика общей дозы, определяемая МАК и

длительностью в часах. В конце 1960-х — начале 1970-х годов были зафиксированы редкие случаи почечной токсичности, наблюдаемые после длительной и глубокой анестезии с использованием метоксифлурана (до 5 МАК-часов). Это состояние было названо «метоксифлурановая почечная токсичность». Оно ассоциировалось с высокой концентрацией ионов неорганического фторида в сыворотке (>80–100 мкмоль/л).

Использование метоксифлурана в течение менее 2 МАК-часов (уровень концентрации ионов неорганического фторида в сыворотке <40 мкмоль/л) не ассоциируется с почечной токсичностью.

Максимальная рекомендованная доза (6 мл жидкого метоксифлурана) обеспечивает аналгезию через ингалятор Пентрокс™ в течение примерно 1 часа. Учитывая среднюю вдыхаемую концентрацию 0,25% метоксифлурана, значение МАК-часов составляет приблизительно 0,3, что значительно ниже уровня, ассоциированного с токсичностью. Было проведено исследование с участием одного добровольца, который в течение 1 часа вдыхал максимальную дозу (6 мл) метоксифлурана через ингалятор Пентрокс™. Максимальная концентрация ионов неорганического фторида в сыворотке составила 22,1 мкмоль/л.

Во время осуществления двух миллионов аналгезий с использованием метоксифлурана данных о почечной токсичности зафиксировано не было.

В 1987 г. почечная токсичность была зарегистрирована у двух тяжелобольных пациентов после проведения аналгезии с использованием метоксифлурана. В обоих случаях максимальная рекомендованная доза была значительно превышена. У первого пациента уровень концентрации ионов неорганического фторида в сыворотке не измеряли, у второго пациента он составил 495 мкмоль/л.

Лекарственное взаимодействие

Теоретически возможно, что метоксифлуран увеличивает количество нежелательных почечных реакций, возникающих после приема других препаратов, включая некоторые антибиотики с известным нефротоксическим потенциалом — гентамицин, канамицин, колистин, полимиксин В, цефалодрин, амфотерицин В.

Однако в обширном литературном обзоре 6760 процедур введения метоксифлурана в низких концентрациях данных о лекарственном взаимодействии выявлено не было.

Ингалятор Пентрокс™

Ручной ингалятор Пентрокс™ представляет собой легкий ингалятор с зеленым полиэтиленовым баллоном длиной приблизительно 15 см и диаметром 3 см (зачастую его называют «зеленый свисток»). Это одноразовый прибор, используемый одним пациентом для самостоятельного введения пара метоксифлурана (рис. 1).



Рис. 1. Ингалятор Пентрокс™



Мундштук состоит из наружного конуса длиной 22 мм, к которому можно подсоединить стандартную маску, позволяющую осуществлять вдох и выдох одновременно через нос и рот. На конечной части мундштука расположено отверстие для регулировки. При открытом отверстии для регулировки вдыхаемая концентрация метоксифлурана составляет 0,1–0,2%. При сильной боли пациент может повысить необходимую концентрацию до 0,2–0,4%, закрыв отверстие для регулировки пальцем.

Ингалятор содержит S-образный полипропиленовый впитыватель, который впитывает жидкий метоксифлуран. Внутренний клапан одностороннего действия, расположенный у основания, позволяет вдыхать воздух и пар метоксифлурана через впитыватель. Клапан закрывается при выдохании, чтобы не допустить обратного прохождения выдыхаемых газов через впитыватель.

К внешнему наконечнику у основания можно подключить трубку с кислородом. Внутри прибора узкая полипропиленовая трубка проходит через впитыватель и выше него и подходит к мундштуку. Таким образом, поток кислорода обходит впитыватель.

У ингалятора имеется хлопчатобумажная лента, которую можно надеть в виде петли на запястье пациента, тем самым поддерживая ингалятор, когда он не используется.

Клиническое использование ингалятора Пентрокс™

Незначительные хирургические операции

Показания для анальгезии метоксифлураном в стационаре включают недолговременные, незначительные хирургические операции, вправление простых вывихов, действия в отношении переломов по типу зеленой ветки и болезненную смену повязок. Препарат применяется также при стоматологических процедурах и в акушерстве во время родов.

Перед применением опиоидов

В случаях, когда необходимо снять боль в течение нескольких часов, обычно назначают парентеральные опиоиды. Анальгезия метоксифлураном — это полезный метод, обеспечивающий немедленное снятие боли при подготовке к введению опиоидов и при ожидании начала наркотического действия. В некоторых случаях последующее применение опиоида может не потребоваться.

При частой смене повязок

Поскольку давление пара метоксифлурана при комнатной температуре является низким, скорость испарения также низкая. Crankshaw продемонстрировал, что если заряженный ингалятор Пентрокс™ хранится в закрытом пластиковом пакете, потеря пара, происходящая со временем, является минимальной.

Это имеет значение, когда обезболивание необходимо лишь на 2–3 минуты, например при частой смене небольших повязок. Заряд метоксифлурана в ингаляторе Пентрокс™ составляет 3 мл. Обезболивание наступает через 6–8 вдохов, испаряется лишь небольшое количество метоксифлурана. После каждого использования

ингалятор Пентрокс™ маркируют, подписывают, помещают в герметичный пластиковый пакет и хранят в холодильнике для препаратов в отделении. При последующем использовании ингалятора необходимо сравнить бирку ингалятора и идентификационный браслет пациента. Однократная доза метоксифлурана, составляющая 3 мл, может быть использована для нескольких смен повязок.

Клиническое использование ингалятора Пентрокс™ у детей

Ингалятор Пентрокс™ используется для экстренной анальгезии у детей старше 1 года. Для детей младшего возраста к ингалятору необходимо подключать маску. Снижение боли оказалось значительно более сильным при применении метоксифлурана, чем при применении плацебо у детей с изолированными переломами верхних конечностей. В двух последующих исследованиях с участием детей анальгезия метоксифлураном использовалась для смены повязок при ожогах и других болезненных стационарных процедурах. Снятие боли оценено как «хорошее» или «очень хорошее» у 71 пациента. Firm сообщил, что время, необходимое для проведения болезненных процедур, было уменьшено в два раза. В некоторых случаях, когда снятие боли оценивалось как «плохое», дети боялись маски и дышали недостаточно глубоко, чтобы вдохнуть необходимое количество воздуха и паров метоксифлурана через ингалятор.

В другом исследовании анальгезия была оценена как хорошая или удовлетворительная в 95% случаев. Было замечено, что дети перестают плакать через 3–5 минут после начала ингаляции метоксифлурана. У них исчезало эмоциональное напряжение и страх боли.

В статьях других авторов было подтверждено обезболивающее и меняющее настроение воздействие метоксифлурана при ожогах и во время стоматологического обезболивания. Хорошие результаты были зафиксированы у детей младше 10 лет (в 27,2% случаев), которым выполнялись стоматологические процедуры. Авторы рекомендовали применять прозрачную, а не черную маску или шлем у детей, а также придумывать сказочные истории, чтобы пациенты приняли данный метод.

Отделения экстренной помощи

При наличии слабой боли, когда не показаны сильнодействующие анальгетики, анальгезия метоксифлураном может быть использована для уменьшения беспокойства и предотвращения развития дистресса в переполненных отделениях экстренной помощи, особенно в детских больницах.

Противопоказания к использованию метоксифлурана:

- восприимчивость к злокачественной гиперпирексии;
- наличие в семейном анамнезе злокачественной гиперпирексии;
- тяжелая почечная недостаточность;
- нарушенное сознание;
- повышенное внутричерепное давление.



Приобретение метоксифлурана

Метоксифлуран — это препарат Каталога 4, его можно получить только по рецепту, выписанному дипломированным практикующим врачом или стоматологом.

Доза метоксифлурана

Метоксифлуран поставляется в бутылочках янтарного цвета по 3 мл. Данная доза препарата обеспечивает аналгезию в течение 20–25 минут. Следующие 3 мл должны использоваться для продления обезболивания до 50–55 минут. Максимальная доза составляет 6 мл за период 24 часа и 15 мл — за неделю.

Подготовка ингалятора

Держать ингалятор Пентрокс™ нужно под углом 10–20 градусов к вертикальной плоскости, мундштук должен быть направлен вниз. Содержимое (3 мл) бутылочки с метоксифлураном (рис. 2) заливается в основание вокруг наконечника (рис. 3). Следует аккуратно встряхнуть и вытереть жидкость на мундштуке.



Рис. 2. Бутылочка метоксифлурана 3 мл

для обеспечения более высокой вдыхаемой концентрации (0,2–0,4%) метоксифлурана.

Одновременное применение кислородной терапии при скорости 3 л/мин или 8 л/мин обеспечит примерно 35% или 60% вдыхаемого кислорода соответственно.

Наблюдение

Во время введения метоксифлурана запрещается оставлять пациента без присмотра. В сложной ситуации оператор может наблюдать за несколькими пациентами. Нет необходимости контролировать и регистрировать основные показатели состояния организма.

Утилизация

Для утилизации ингалятора Пентрокс™ необходимо поместить его в пластиковый пакет и выбросить в контейнер для отходов с маркировкой «не остроконечные предметы».

Пустые бутылочки от метоксифлурана, закрытые крышкой, необходимо поместить в контейнер с маркировкой «остроконечные предметы».

Подготовка пациента

Необходимо объяснить пациенту обезболивающее действие метоксифлурана, отметить его фруктовый запах или вкус, а также сообщить пациенту, что он должен ожидать избавления от дискомфорта, а не общего купирования боли.

При наличии показаний подключите трубку с кислородом к наконечнику и установите скорость потока на 3–8 л/мин. Покажите пациенту отверстие для регулировки. Мундштук можно установить непосредственно в рот или подсоединить маску

(обычно маска необходима для маленьких детей). Пациент должен совершать вдохи и выдохи с обычной частотой,

сначала осторожно, с открытым отверстием для регулировки (вдыхаемая концентрация — 0,1–0,2%). Ослабление боли начинается через 5–8 вдохов и длится приблизительно 25–30 минут при постоянном использовании (рис. 4).

Следующее введение 3 мл (до максимальной дозы 6 мл) увеличивает длительность аналгезии до 50–55 минут. Пациент может использовать ингалятор периодически или постоянно для снятия боли. Если обезболивание недостаточное, можно увеличить глубину вдоха и/или закрыть отверстие для регулировки пальцем

Побочные эффекты

Побочные явления встречаются редко. Были зафиксированы тошнота, рвота, головная боль и головокружение.

Поскольку при аналгезии метоксифлураном препарат вводится самостоятельно, пациент спонтанно прекращает введение, почувствовав головокружение, а затем возобновляет его по необходимости.

Другие болеутоляющие вещества

Закись азота/кислород

Смесь закиси азота и кислорода в соотношении 50/50 вводится с помощью маски, прикрепленной к системе клапана распределения потока. Маска должна плотно прилегать к лицу пациента, чтобы обеспечить надлежащую работу клапана распределения потока. Для минимизации риска перекрестной инфекции между пациентами прибор необходимо аккуратно почистить, дезактивировать и снова собрать.

Закись азота распространяется в полости, заполненной газом (например, кишечник, грудная клетка, среднее ухо), тем самым увеличивая объем и давление в этих пространствах. Поэтому закись азота противопоказана пациентам с риском пневмоторакса, кишечной непроходимостью, травмами головы с нарушенным сознанием, лицевыми и верхнечелюстными травмами, кессонной болезнью. Изменения в области среднего уха могут привести к появлению звона в ушах, тошноте и рвоте. После введения закиси азота может появиться ослабление сократимости миокарда и усиление его нагрузки. Эти состояния ассоциируются с повышенной смертностью у пациентов с заболеванием венечных артерий. Возможна потеря сознания.

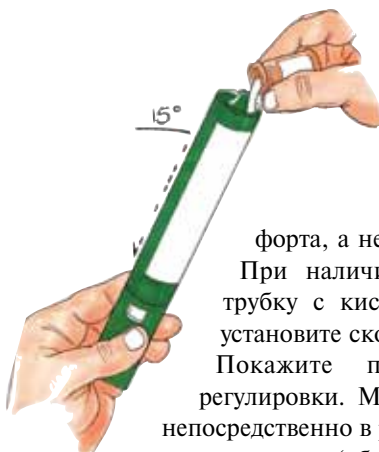


Рис. 3. Процесс наливания содержимого бутылочки с метоксифлураном в ингалятор

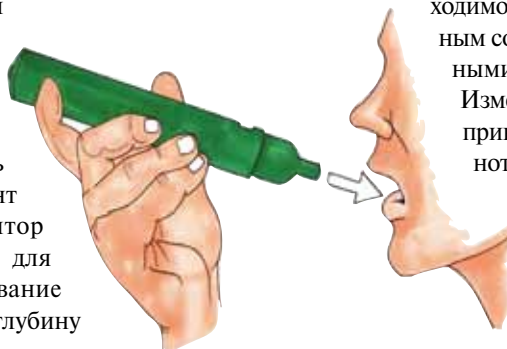


Рис. 4. Вдыхание метоксифлурана при открытом отверстии для регулировки



Закись азота плохо растворяется в крови и тканях, она быстро выводится из легких. Если пациенту ввести полный баллон 50% смеси закиси азота и кислорода в течение примерно одного часа, он выдохнет в атмосферу 250 литров закиси азота.

Максимальная доза 6 мл метоксифлурана равна приблизительно 1200 мл пара. Менее 50% уходит в атмосферу. Это количество еще уменьшается при использовании дополнительной камеры АС. Остаток метаболизируется.

Закись азота представляет собой фактор загрязнения, в сотни раз превосходящий метоксифлуран. Избыточное воздействие закиси азота потенциально опасно в случае длительного воздействия на операторов в закрытых пространствах — существует риск развития заболеваний крови (мегалобластные изменения костного мозга, агранулоцитоз), нарушения синтеза ДНК (возможно, объясняющего частоту аборт и аномалий плода, описанных в литературе), воздействия на метаболизм витамина В₁₂ и иммунную систему. Эти опасения обусловили появившиеся рекомендации не использовать смесь закиси азота и кислорода в службах скорой помощи в Австралии.

Парентеральные опиоиды

Опиоиды — это мощные обезболивающие вещества, вводимые перорально, внутримышечно, внутривенно, интраназально или трансдермально. Они широко применяются в больницах для устранения сильной боли. Такие опиоиды, как морфин, петидин (меперидин) и фентанил, вызывают привыкание и развитие злоупотребления. Необходимо строго регистрировать данные о введении этих препаратов. При их заказе и хранении необходимо соблюдать высокий уровень осторожности. Привыкание может возникнуть даже в случае нечастого употребления. Требуется обучение использованию данных препаратов. Эти методы контроля, связанные с заказом и безопасностью введения препарата, приводят к ограниченному его наличию и задержке начала лечения.

Парентерально может вводиться морфин. Установление внутривенного катетера требует обучения. Даже у самых опытных работников случаются неудачи, что может привести к получению травмы от иглы. Также требуются специальные навыки для оценки воздействия внутривенного введения (особенно на дыхание), для распознавания различных реакций у пациентов и возможных взаимодействий с другими веществами. Морфин обычно вызывает или усиливает тошноту и рвоту, что наблюдается у одной трети пациентов. Противорвотные средства могут быть неэффективными и еще более усиливать подавление сознания. При иных путях введения, за исключением внутривенного, гипотензия и шок могут задержать всасывание. Поскольку чувствительность пациентов к данной группе препаратов отличается, необходимо титрование дозы. Может возникнуть аллергия или даже анафилаксия. Необходимо постоянное наблюдение со стороны медицинского или младшего медицинского персонала.

В настоящее время исследуется интраназальное введение фентанила с помощью аэрозольного ингалятора. К проблемам относятся положение пациента

и необходимость вводить титрованные дозы. Существует возможность достичь удовлетворительного уровня обезболивания, но как и в случае с внутривенным введением, на это требуется время. Необходимо подождать 5–15 минут между введением доз. Большое значение имеет тщательное наблюдение. Как уже упоминалось, предварительное введение метоксифлурана оптимизирует этот метод введения.

Другие сферы применения метоксифлурана:

- транспортировка пациентов с сильной болью в другое отделение больницы;
- радиологические процедуры;
- лучевая терапия;
- онкология;
- болезненная послеоперационная физиотерапия;
- во многих случаях инфицированные раны можно обрабатывать в отделении, а не в операционной.

Заключение

Введение метоксифлурана с помощью ингалятора Пентрокс™ является недорогостоящим, безопасным и эффективным методом устранения боли. Этот препарат широко используется для снятия боли перед доставкой в больницу вот уже более 30 лет без признаков значительных побочных эффектов. Метоксифлуран особенно приемлем для снятия боли в отделениях неотложной помощи и для проведения повторяющихся процедур в отделении, зачастую помогает избежать общего наркоза.

Часто относительно незначительные процедуры, такие как вправление вывихов, действия в отношении переломов по типу зеленой ветки и болезненные смены повязок, проводятся под общим наркозом в операционной. Общий наркоз требует предоперационного обследования специалистом, воздержания от пищи и послеоперационного наблюдения. Возникают высокие затраты на операционную (особенно во внеурочные часы). Часто незначительные процедуры могут нарушить график работы с более серьезными случаями. Подобные расходы и неудобства можно предотвратить, используя для проведения некоторых незначительных процедур в отделении неотложной помощи и в стационаре аналгезию метоксифлураном.

Представлено на обучающей и научной конференции, Университет технологий Виктория, Мельбурн, Австралия, 18 ноября 2004 г.

Пентрокс®

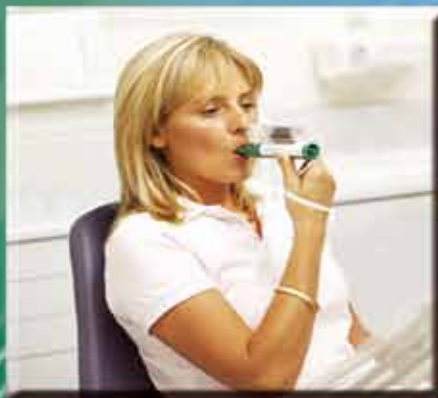
метоксифлуран

Потужний інгаляційний ненаркотичний
анальгетик швидкої дії (6 – 10 вдихів)

Швидке подолання болю

- Доведена серцево-судинна та респіраторна стабільність
- Простота та доступність у використанні
- Можливе самостійне використання під контролем лікаря
- Висока анальгетична ефективність

Анальгезуюча безпека та ефективність метоксифлурана клінічно доведена в багатьох галузях медицини:



Догоспітальна допомога
Невідкладні стани
Малоінвазивна хірургія
Болючі процедури, пункції,
біопсія
Травматологія
Косметична хірургія



Ексклюзивний дистриб'ютор в Україні
ТОВ «Ревмофарм», ліцензія серія АГ №500859 від 04.10.2010 р.
03148, Україна, Київ, вул. В. Верховинця, 12, оф. 108,
тел./факс: 498-90-14, www.r-pharm.com.ua

Пентрокс® зареєстрована торгова марка Medical Developments International Limited
Свідоцтво про реєстрацію №UA/9979/01/01 від 08.09.2009 р.

Для пацієнтів: перед застосуванням препарату ознайомтеся з інструкцією і порадьтеся з лікарем
Інформація для лікарів

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»



IV Національний конгрес ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА

23–25 березня 2011
Київ, Будинок кіно
вул. Саксаганського, 6

Попередня реєстрація на сайті www.chil.com.ua
В рамках конгресу будуть опубліковані тези доповідей
Учасники конгресу отримують Сертифікат

Відеоматеріали конгресу будуть розміщені
на медичному навчальному порталі

www.chil.com.ua

Головний науковий спонсор пульмонологічної секції



Інформаційні партнери



Здоров'я України



"Зоряні Герої, Марш вперёд"

АНОНС

кардіологія

пульмонологія

антибіотикотерапія

гастроентерологія

неврологія

інфекційні хвороби

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп» тел./факс: +38 044 200-17-73
Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150 або e-mail: office@newvivo.com.ua



Головокружение как симптом неврологических заболеваний

На сегодня головокружение является одной из самых частых жалоб при обращении пациента к врачу-неврологу. Данная жалоба занимает второе место после головной боли различного генеза. В среднем, учитывая возрастные группы, частота головокружений составляет 5–30% среди всех жалоб [3]. Головокружение может быть симптомом около 80 заболеваний — неврологических, психических, сердечно-сосудистых, оториноларингологических, офтальмологических, эндокринологических и др. Данный симптом может носить безопасный характер, однако в ряде случаев может быть опасным для жизни пациента [2, 9, 14]. При первичном обращении к неврологу 10–20% пациентов предъявляют жалобы на головокружение. На приеме у семейных врачей, врачей общей практики данный симптом встречается в 5–10% случаев. В общей популяции распространенность головокружения составляет около 25%, у лиц пожилого возраста — 80%. Около 5% случаев головокружения связаны с поражением мозжечка [14].

Головокружение является субъективным ощущением пациента. Предъявляя жалобу на головокружение, пациент может иметь в виду самые разнообразные состояния, которые именно в его индивидуальном понимании «подходят» под данную жалобу. Наиболее часто пациенты имеют в виду ощущение вращения, падения, переворачивания, перемещение своего тела или движение окружающих предметов, состояние загруженности и ощущение переворачивания в голове, тревогой, общей слабостью, предчувствие потери сознания, неустойчивость при изменении положения тела или ходьбе. Учитывая это, основным в диагностике самого головокружения является подробный сбор анамнеза с тщательным его анализом [1, 3, 8, 12, 15, 20].

Термин «головокружение» имеет много толкований в различных литературных источниках, основные среди них: ложное ощущение кругового движения [11], нарушение ориентации тела в пространстве [6, 12]. В основе симптома головокружения лежит дисбаланс сенсорной информации, которая поступает от основных афферентных систем (вестибулярной, зрительной и проприоцептивной), обеспе-

чивающих пространственную ориентацию. Большое значение также имеет корковая обработка получаемой информации и дальнейшее эфферентное звено [6].

Патогенетически головокружение может быть обусловлено поражением любого отдела вестибулярного аппарата. Большое значение на этапе диагностики головокружения имеет знание кровоснабжения структур, обеспечивающих вестибулярные функции. Кровоснабжение лабиринта, вестибулярного нерва, вестибулярных ядер ствола мозга и мозжечка осуществляется из вертебробазиллярной системы [1, 12, 13, 15, 18, 19].

Симптом головокружения может быть физиологическим, когда происходит несоответствие систем организма и вестибулярного аппарата непривычным нагрузкам, к которым человек не приспособлен. Примером такого варианта может быть состояние, которое возникает при морской болезни, поездке в автомобиле, подъеме на высоту, просмотре фильмов со сценами погони [15].

Некоторые авторы предлагают классификацию головокружения в зависимости от происхождения поражения:

- головокружение периферического (вестибулярного) генеза — возникает при нарушении генерации импульсов в вестибулярном аппарате;
- головокружение промежуточного генеза — при нарушении проведения импульсов по восьмой паре черепных нервов;
- головокружение центрального генеза — при нарушении восприятия информации в вестибулярных ядрах головного мозга [18].

В клинической классификации головокружение разделяется на системное и несистемное [6, 11, 12, 14]. Системное головокружение связано с поражением вестибулярного аппарата и, соответственно, разделяется на: вращательное, колебательное, ощущение лифта, латеропульсия. Несистемное головокружение возникает преимущественно при центральных вестибулярных заболеваниях. Примером в ангионеврологии является головокружение при вертебробазиллярной недостаточности [11]. Некоторые авторы разделяют несистемные головокружения на три типа: обмороки различной природы; психогенные; головокружения



смешанной природы, сочетающиеся с нарушением и неустойчивостью походки. Последний тип головокружения возникает при наличии патологических процессов в шейном отделе позвоночника [14].

С диагностической точки зрения в клинической практике врача-невролога и врача общей практики следует четко дифференцировать особенности клинического проявления жалобы пациента на головокружение в каждом конкретном случае. При системном головокружении пациент ощущает вращение окружающих предметов или собственного тела в одной плоскости пространства. При несистемном головокружении у пациента возникают ощущения неустойчивости, чувство падения или проваливания [3, 6, 15]. В зависимости от типа жалоб головокружения можно распределить на четыре большие категории [6, 13]:

1. Системные (вестибулярные) головокружения.
2. Несистемные головокружения.
3. Нарушения равновесия.
4. Психогенные (психофизиологические) головокружения.

1. Головокружение вестибулярное — является истинным головокружением, т.е. системным. Возникает при поражении вестибулярного аппарата, имеет специфические проявления «движения» собственного тела или предметов, сопровождается вегетативными нарушениями, нистагмом, паническими явлениями [6].

Рассмотрим основные варианты системного головокружения, описанные в литературе.

Системное головокружение и снижение слуха с горизонтальным или ротаторным нистагмом, без других неврологических признаков, которое проявляется острым приступом, называется синдромом Меньера [3, 6].

Системное головокружение с нарушением слуха и медленным регрессом симптоматики возникает при лабиринтитах бактериальной или вирусной (например, вирус герпеса) этиологии [3].

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение — системное головокружение, клинически проявляющееся тем, что короткие приступы возникают при повороте головы или изменении положения тела, проходят самостоятельно, чаще возникают у женщин. Основными причинами данного вида головокружения являются: черепно-мозговая травма, инфекционные заболевания среднего уха, отологические оперативные вмешательства. Патогенетическая причина этой патологии — купулолитиаз [3, 6, 7].

Вестибулярный нейронит — проявляется острым системным головокружением, клиническими признаками которого являются сопровождение головокружения тошнотой, рвотой, чувством страха, спонтанным нистагмом. Продолжительность всех перечисленных симптомов — до нескольких дней. При нейроните отсутствуют снижение слуха и шум в ушах. Описанное состояние имеет склонность к повторению у пациентов через несколько месяцев, лет. Этиология неясна, но установлено, что чаще всего нейронит возникает после перенесенной острой респираторной инфекции, иногда связан с метаболическими расстройствами [3, 6].

Посттравматическое головокружение — может возникнуть после черепно-мозговой травмы, вследствие

повреждения тонких костных мембран лабиринта, после перелома пирамиды височной кости. У пациента отмечается системное головокружение, тошнота, рвота, спонтанный горизонтальный нистагм, нарушение равновесия. Данная симптоматика усиливается при перемене положения головы [2, 3, 6].

2. Несистемное головокружение может быть характерно для предобморочного состояния и обмороков на фоне артериальной гипотензии, вегетативных нарушений, заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и других патологических состояний. Данный вид головокружения у пациентов клинически сопровождается предчувствием падения, потери сознания, чувством страха и потемнения перед глазами, ощущением слабости, дискомфорта, усиленным сердцебиением [6]. Еще раз следует подчеркнуть, что головокружение при поражении зон нервной системы, обеспечивающих ориентацию в пространстве, которое клинически проявляется неустойчивостью, шаткостью при ходьбе или в положении стоя, но отсутствует в положении сидя и лежа, не является истинным [6].

3. Чувство нарушения равновесия является причиной нарушений функции ходьбы разнообразной этиологии [13].

4. Психогенное головокружение клинически проявляется в контексте тревожных состояний и депрессии, возникает на фоне выраженных эмоциональных переживаний. Проявления данного варианта разнообразны, но преимущественно пациенты жалуются на состояние дурноты, страх падения и «туман в голове» [1, 6]. При психогенных головокружениях пациенты после приступа боятся выйти из дома, часто у них развивается агорафобия — боязнь скопления людей, больших открытых пространств, больших магазинов. Характерно, что пациенты с головокружениями органической этиологии преимущественно стремятся к активному образу жизни и деятельности [15].

Головокружения можно разделить по течению самого состояния. Случаи однократного системного головокружения характерны для стволового, мозжечкового инсульта. Спонтанные головокружения, без резкого движения головы, следует считать проявлением аритмии, транзиторной ишемической атаки в вертебробазилярном бассейне, приступа эпилепсии, болезни Меньера. Повторяющиеся головокружения, которые провоцируются поворотом головы, обусловлены преимущественно доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ), ортостатическими состояниями [6].

Головокружение также может классифицироваться как позиционное, усиливаться в положении лежа на боку. Такой вариант возникает при ДППГ, черепно-мозговой травме и других патологических состояниях. Позиционное головокружение следует дифференцировать от установочного, причиной которого является не изменение положения головы, а перемещение в пространстве. Установочное головокружение сопровождает все вестибулопатии [7, 15].

В работе врача-невролога и врача общей практики очень важно, опираясь на знания топической анатомии нервной системы и особенностей кровоснабжения, сопоставить жалобы пациента и клиническую картину и,



обобщив полученную информацию, определить вид головокружения с последующей диагностикой нозологической формы заболевания. Адекватная работа системы обеспечения равновесия зависит не только от информации, которая поступает во внутреннее ухо, но также и от соответственной взаимосвязи с головным мозгом. Любое кратковременное нарушение кровообращения в зонах головного мозга, которые обеспечивают систему равновесия, может привести к возникновению головокружения у пациента. Системное головокружение с выраженной очаговой неврологической симптоматикой возникает при остром нарушении мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне, объемных образованиях задней черепной ямки и мостомозжечкового угла [6].

В целом, головокружения, обусловленные неврологической патологией, очень разнообразны. В истории вопроса вертеброгенного головокружения существует несколько гипотез: нейроваскулярная (задний шейный симпатический синдром), гипотеза нарушения соматосенсорного входа (хлыстообразное повреждение шеи), сосудистая гипотеза, современная концепция, основанная на гипотезе рассогласования деятельности вестибулярной, зрительной и шейной афферентации [9]. Головокружения на фоне травмы центральной нервной системы разделяют в зависимости от механизма возникновения. К центральным механизмам относят посткомозионный синдром после легкой черепно-мозговой травмы и субдуральную гематому. Периферические причины: травма среднего или внутреннего уха, повреждение восьмой пары черепных нервов, повреждение шейного отдела позвоночника — хлыстообразная травма [19].

Головокружение — основной симптом вертебробазилярной недостаточности. Возникает оно внезапно, длится несколько минут, может сопровождаться тошнотой и рвотой. В клинике вертебробазилярной недостаточности системное головокружение сочетается с другими симптомами, характерными для ишемического поражения данного сосудистого бассейна. На ранней стадии заболевания головокружение носит эпизодический и изолированный характер [6]. Остеохондроз шейного отдела позвоночника может приводить к давлению на артерии, приносящие кровь к головному мозгу, что клинически проявляется головокружением. Травматическое поражение и спондилез шейного отдела позвоночника могут проявляться головокружением и нарушением равновесия, которые чаще возникают при повороте головы [3]. На фоне атеросклеротического сужения просвета сосуда, последующего снижения кровотока в них может появляться головокружение в сочетании с другими неврологическими симптомами. При демиелинизирующих заболеваниях нервной системы головокружение является основным их признаком в сочетании с нарушением равновесия и нистагмом, если бляшки располагаются в области проводящих путей, обеспечивающих связи вестибулярного аппарата с корковыми представительствами головного мозга. При поражении мостомозжечкового угла головокружение сочетается с симптомами поражения седьмой, восьмой пар черепных нервов.

Большое значение имеют размер и направление распространения очага зоны поражения. В зависимости от этого в процесс могут вовлекаться тройничный, отводящий

нервы, что проявляется нарушением мозжечковых функций на стороне поражения и пирамидным нарушением на противоположной стороне. Иногда возникают симптомы компрессии каудальных отделов ствола головного мозга [6]. Поражение ствола головного мозга вызывает вариант системного головокружения. В клинике стволового инсульта и cerebellarного очага системное головокружение и нарушение равновесия являются основными симптомами (синдром Веленберга—Захарченко, Гасперини) [3, 10].

Следует подчеркнуть, что если повторяющиеся приступы головокружения в клинике заболевания не сопровождаются иными признаками, которые характерны для поражения ствола, затылочных долей полушарий большого мозга ишемического характера, с явлениями зрительных расстройств, тогда их следует дифференцировать с периферической вестибулопатией, гидропомом лабиринта [3]. В литературе отмечено, что преходящая дизартрия или атаксия смешанного вестибулярно-мозжечкового характера на фоне системного или несистемного головокружения указывает на ишемическое поражение ствола головного мозга [6]. Стеноз подключичной артерии может сопровождаться головокружением, преходящим нарушением функции равновесия, сочетаться с оптическими расстройствами. Дополнительные симптомы помогут дифференцировать данное состояние, к ним следует отнести: парестезии, бледность и похолодание верхних конечностей, ослабление пульса на лучевой артерии, снижение артериального давления, при аускультации — шум в подключичной области [3]. Объемные образования в задней черепной ямке могут клинически проявляться головокружением, позиционными нарушениями равновесия, нистагмом и другими неврологическими знаками, которые, соответственно, характерны для поражения структур в данной области [1, 6].

При эпилепсии головокружение может сочетаться с нистагмом, парастезиями конечностей. Чаще всего головокружение возникает при расположении эпилептического очага в вестибулярной зоне коры большого мозга (верхняя височная извилина, ассоциативные зоны теменной доли) и может сочетаться с типичными проявлениями височной эпилепсии [3]. Кроме этого, головокружение может быть частью ауры эпилептического приступа [6].

Базиллярная мигрень может протекать с головокружением в сочетании со зрительными, чувствительными нарушениями на фоне диффузной пульсирующей головной боли. Может возникать кратковременное нарушение сознания. Обычно базиллярная мигрень бывает у молодых женщин [3, 6, 14]. Для инфаркта лабиринта характерно острое системное головокружение, которое может сочетаться с внезапно развившейся глухотой. В данном случае возникшая глухота носит преимущественно необратимый характер. Установлена возможность сочетания инфаркта лабиринта и ствола головного мозга [6].

Прием лекарственных препаратов может вызывать головокружение в сочетании с другой неврологической симптоматикой. Этот вариант головокружения называют ятрогенным, возникающим как побочный эффект при приеме лекарств. Так, прием барбитуратов, противосудорожных препаратов вызывает сонливость, нарушение равновесия и провоцирует головокружение. Это связано



с действием фармагентов на центральные вестибулярные и мозжечковые связи [6]. Кроме вышеперечисленных препаратов, головокружение могут вызывать некоторые антибиотики, антиаритмические средства [14]. Прием препаратов гипотензивного действия, особенно без контроля артериального давления, может приводить к резкому кратковременному его снижению, что вызывает головокружение при перемене положения тела, особенно вставании. Данное состояние чаще возникает у лиц пожилого возраста [17].

На сегодня актуальной является «мониторная болезнь». Данный термин возник в Японии, в конце 1960-х годов. Данное состояние формируется на фоне большого количества зрительной информации, поступающей в головной мозг человека, что приводит к возникновению длительного возбуждения его участков и замедляет обработку информации. В результате перевозбуждения центров головного мозга у пользователей возникает головокружение. Клинически оно проявляется слабостью, утомляемостью, головной болью, нарушениями сна, координации, головокружением, вегетативной дисфункцией. Симптоматика носит различный характер, в тяжелых случаях может осложняться острыми нарушениями мозгового кровообращения и инфарктами [19].

При диагностике данного состояния большое значение имеет подбор комплекса адекватных дополнительных методов обследования. Среди них следует выделить основные: клинический анализ крови, определение уровня глюкозы в крови, общетерапевтическое обследование, консультация оториноларинголога, отоневрологические пробы, аудиометрия, электрокохлеография, рентгенография шейного отдела позвоночника, пирамиды височной кости по Стенверсу—Майеру, компьютерная томография, ядерно-магнитно-резонансная томография головного мозга [3, 11, 12].

С профилактической точки зрения пациентам следует предлагать основные немедикаментозные рекомендации: ограничение употребления соли, исключение употребления алкоголя и курения, уменьшение потребления жидкости, кофеинсодержащих продуктов, уменьшение или исключение приема аспирина [6, 9]. При подборе лечебных групп препаратов необходимо учитывать патогенетические механизмы возникновения у пациента данного головокружения.

При лечении периферических вестибулярных головокружений выделяют лекарственное и нелекарственное направления. Под нелекарственным направлением подразумевают использование комплекса упражнений как вариант адаптационной терапии, которые развивают у пациентов способность контролировать головокружение [14]. Медикаментозным стандартом является использование гистаминергических средств, в частности препарата бетагистина (вазосерк) [14]. При цереброваскулярной патологии, которая у пациента сопровождается головокружением, целесообразно направить комплекс лечебных мероприятий на предотвращение повторных сосудистых эпизодов. Рекомендуется использование адекватной гипотензивной терапии, прием антиагрегантов, коррекция липидного обмена с применением липидкорректирующих препаратов [4, 8, 12, 15–17, 20–22]. В комплексе лечения большое значение имеет назначение препаратов

ноотропного ряда (пирацетам, фезам, аминалон, гамалон, прамистар и др.) [11]. При вертеброгенных головокружениях в схему лечения следует включать вестибулолитические средства (бетасерк, циннаризин, флунаризин, аминазин). При остеохондрозе шейного отдела позвоночника необходимо использовать нестероидные противовоспалительные препараты (олфен, денебол, ксифокам, вольтерен), миорелаксанты (сирдалуд, тизанидин-ратиофарм). При коррекции синдрома позвоночной артерии рекомендуется использовать вазоактивные препараты [9].

Таким образом, при подборе индивидуального комплекса лечения головокружения следует включать по необходимости: антихолинергические средства (скопаламин и др.), холинолитики (атропин и др.), бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам и др.), фенотиазины (тиэтилпирозин и др.), спазмолитики (платифиллин, папаверин, но-шпа и др.), антигистаминные препараты (димедрол, тавегил, супрастин и др.), антагонисты кальция (циннаризин, обзидан и др.) [3, 6, 8, 11, 15, 16, 20, 22]. Важным в лечении головокружения, а также его в профилактике является использование бетагистина дигидрохлорида (бетасерк, бетагистин-ратиофарм). Рекомендованная доза — 48 мг в сутки [2, 3, 18, 19]. В комплексе лечения головокружения эффективными являются также препараты гинкго билоба (танакан, мемоплант, билобил) [5]. При имеющемся герпетическом поражении преддверного узла Скарпа используют ацикловир и другие противовирусные средства. Данная терапия сочетается с применением кортикостероидов [3]. В лечении вестибулярной мигрени применяют сочетание холинолитиков и блокаторов α -адренорецепторов, дифенина и транквилизаторов. В период между приступами назначают курсовое лечение блокаторами β -адренорецепторов, антисеротониновыми средствами и антагонистами кальция [6].

Вышеизложенный материал поможет врачу-неврологу и врачу общей практики вспомнить и систематизировать знания по вопросам головокружения в неврологической практике. Известно, что большое количество заболеваний нервной системы приводят к возникновению головокружения как системного, так и несистемного характера. При этом важно правильно дифференцировать само головокружение и причину его возникновения. Для этого необходим детальный сбор жалоб пациента с разъяснением самого ощущения головокружения и полный анамнез заболевания. В ходе общения с пациентом доктор, учитывая полученную информацию по жалобам и анамнезу, определяет необходимый спектр дополнительных исследований и методов обследования. В зависимости от сложившейся общей картины патологии доктор назначает курс адекватной медикаментозной терапии, учитывая патогенетические механизмы возникновения данного состояния у конкретного пациента. Подобная схема в совокупности поможет своевременно и точно определить нозологическую форму заболевания каждого конкретного пациента, что позволит на ранних стадиях адекватно провести лечебные мероприятия, а впоследствии — уменьшить либо полностью предотвратить развитие неврологического дефицита и инвалидности пациента.

Список литературы находится в редакции.



Позиции левофлоксацина в антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии

Ктяжелой внебольничной пневмонии обычно относят случаи заболевания, требующие лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. Такое определение не совсем точно характеризует данное состояние, поскольку в разных странах обычно имеются различия в критериях госпитализации больных с бронхолегочными заболеваниями в ОРИТ. Более точным представляется следующее определение тяжелой внебольничной пневмонии: «Тяжелая внебольничная пневмония — это инфекционное заболевание различной этиологии, проявляющееся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризующееся плохим прогнозом и требующее проведения интенсивной терапии».

Внебольничная пневмония относится к наиболее частым бактериальным инфекциям человека и является самой частой причиной смерти среди инфекционных заболеваний. Летальность при внебольничной пневмонии различается в зависимости от тяжести заболевания и составляет от <1% у амбулаторных больных до 54% у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [2]. Примерно 10% случаев внебольничной пневмонии можно отнести к тяжелым, которые требуют лечения в ОРИТ [3, 4].

Выделение больных с тяжелой внебольничной пневмонией в отдельную группу представляется крайне важным, учитывая высокий уровень летальности, наличие у многих пациентов тяжелой фоновой патологии, особенности этиологии заболевания и особые требования к антибактериальной терапии. Примерно у 2/3 больных тяжелой внебольничной пневмонией заболевание развилось на фоне серьезной сопутствующей патологии [5]. Заболевания, на фоне которых обычно развивается тяжелая внебольничная пневмония, приведены в таблице 1.

В практическом плане наиболее важными аспектами тяжелой внебольничной пневмонии являются оценка тяжести пневмонии, особенности этиологии заболевания и подходы к антибактериальной терапии.

Таблица 1. Фоновые заболевания при тяжелой внебольничной пневмонии [6, в модификации]

Частые	Более редкие
ХОБЛ (тяжелая астма или бронхоэктазы)	Иммуносупрессия (злокачественные новообразования, инфекция ВИЧ, лечение кортикостероидами)
Застойная сердечная недостаточность	Дефицит питания
Почечная недостаточность	Аспирация
Заболевания ЦНС	Заболевания печени
Алкоголизм	
Сахарный диабет	

Примечания: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦНС — центральная нервная система, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Критерии тяжелого течения внебольничной пневмонии

При внебольничной пневмонии крайне важным является проведение быстрой оценки тяжести состояния больных с целью выделения пациентов, требующих проведения неотложной интенсивной терапии. В настоящее время наибольшее признание у клиницистов получила балльная оценка тяжести пневмонии, разработанная группой экспертов (The Patient Pneumonia Outcomes Research Team — PORT), позволяющая быстро стратифицировать пациента по тяжести и прогнозу [7]. На основании этой классификации пациенты со внебольничной пневмонией могут быть отнесены к одному из 5 классов риска или тяжести. Выявлена тесная корреляция между классом риска пациента и летальностью при внебольничной пневмонии (табл. 2). На основании этой шкалы видно, что летальность существенно возрастает при переходе от IV к V классу риска. Таким образом, пациенты V класса риска могут определенно расцениваться как больные с тяжелой пневмонией. Данная система балльной оценки тяжести PORT не лишена недостатков, так как необходимость использовать лабораторные показатели делает ее трудновыполнимой в некоторых ситуациях, например в амбулаторной практике.

Другими авторами (American Thoracic Society и Ewig и соавт.) предложены более доступные в практической работе критерии тяжести пневмонии (табл. 3) [1, 8]. Британское



Таблица 2. Стратификация больных внебольничной пневмонией по тяжести и классам риска на основании количества баллов PORT [7]

Класс риска	Количество баллов	Летальность, %	Рекомендации по месту лечения
I	<70 Возраст <50 лет, нет дополнительных баллов	0,1	Амбулаторно
II	≤70	0,6	Амбулаторно
III	71–90	2,8	В стационаре
IV	91–130	8,2	В стационаре
V	>130	29,2	В стационаре (ОРИТ)

Таблица 3. Критерии тяжести внебольничной пневмонии [8]

Малые критерии	Большие критерии
<ul style="list-style-type: none"> • Частота дыхания >30 в минуту • PaO₂/FiO₂<250 • Билатеральное или мультилобарное поражение • Систolicкое АД≤90 мм рт.ст. • Диastolicкое АД≤60 мм рт.ст. 	<ul style="list-style-type: none"> • Потребность в ИВЛ • Увеличение объема инфильтрата на 50% и более в течение 48 часов • Острая почечная недостаточность (диурез <80 мл за 4 часа или сывороточный креатинин >2 мг/дл при отсутствии ХПН) • Септический шок или потребность в вазопрессорах более 4 часов

Примечания: АД — артериальное давление, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

торакальное общество к этим критериям тяжести добавило нарушенное сознание пациента и повышение уровня мочевины в сыворотке крови >19,6 мг/дл [9].

В настоящее время широкое практическое применение получила также шкала CURB, которая тесно коррелирует с прогнозом заболевания (табл. 4): при количестве баллов 0 летальность составляет менее 1%, при 1–2 и 3–4 баллах она увеличивается от 8 до 30% [10].

Этиология тяжелой пневмонии

Возбудителями внебольничной пневмонии является достаточно широкий круг типичных и атипичных микроорганизмов, однако в этиологической структуре тяжелой пневмонии преобладают лишь некоторые из них. Наиболее часто тяжелое течение внебольничной пневмонии вызывают *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, грамотрицательные бактерии. Приводятся данные, что в 30% случаев внебольничной пневмонии тяжелого течения выделяется *S. pneumoniae* и в 15% — *Legionella* [11].

Mycoplasma pneumoniae и *Chlamydomphila pneumoniae*, на долю которых в этиологической структуре пневмонии приходится до 30% случаев, редко приводят к тяжелому течению заболевания [12].

Таблица 4. Шкала CURB

Показатели, оцениваемые при госпитализации	Баллы
Частота дыхания >30 мин ⁻¹	1
Диastolicкое АД ≤60 мм рт.ст.	1
Азот мочевины в крови >7 ммоль/л	1
Нарушение сознания	1

Haemophilus influenzae является вторым по частоте этиологическим агентом внебольничной пневмонии, некоторые авторы отмечают этот патоген в этиологической структуре тяжелой пневмонии [12, 13]. Однако гемофильная палочка — микроорганизм, колонизирующий верхние дыхательные пути здорового человека и особенно часто встречающийся у курильщиков, преобладает в этиологии хронического бронхита. На модели инфекций ЛОР-органов ранее показано, что этот микроорганизм не вызывает тяжелые инфекции и его инвазия нередко заканчивается самопроизвольной эрадикацией без антибиотикотерапии. Кроме того, особых проблем в лечении этих инфекций обычно не возникает, так как этот микроорганизм характеризуется хорошей чувствительностью к β-лактамам, в том числе незащищенным ингибиторами. Таким образом, *H. influenzae*, по всей видимости, не приводит к тяжелому течению пневмонии. Летальность при пневмонии, вызванной *H. influenzae*, скорее всего, обусловлена декомпенсацией тяжелой бронхолегочной патологии.

M.J. Fine и соавторы проанализировали летальность при внебольничной пневмонии в зависимости от выделенного возбудителя (табл. 5) [14].

Таким образом, наиболее высокий уровень летальности отмечен при внебольничной пневмонии, вызванной стафилококком и грамотрицательными бактериями, несколько меньший — при пневмококковой и легионеллезной пневмонии. Невысокой оказалась летальность при пневмонии, вызванной *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*.

Сходные данные приводит J.G. Bartlett: летальность при внебольничной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, составила 12%, грамотрицательными бактериями — 35–60%, легионеллезной пневмонии — 15–25% и только 7% при пневмонии, вызванной *H. influenzae*; при микоплазменной пневмонии летальность была менее 1% [15].

Интересные данные по этиологической структуре тяжелой внебольничной пневмонии, потребовавшей госпитализации пациентов в ОРИТ, приведены в Канадских рекомендациях по внебольничной пневмонии [16]. По приведенным данным именно *S. pneumoniae* чаще других возбудителей приводит к тяжелому течению пневмонии, далее следовали *Legionella* и аэробные грамотрицательные бактерии.

Таким образом, наиболее часто к тяжелому течению внебольничной пневмонии приводят *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella pneumophila*, в особых ситуациях (при осложненном фоне) — *P. aeruginosa* (табл. 6).

Таблица 5. Летальность при внебольничной пневмонии [14, в модификации]

Возбудитель	Число случаев	Летальность, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 432	12,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	883	7,4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	507	1,4
<i>Legionella pneumophila</i>	272	14,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	157	31,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56	35,7
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	41	9,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	61,1



Таблица 6. Этиологическая структура тяжелой внебольничной пневмонии

Частые возбудители	Редкие возбудители — особые ситуации
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (чаще — <i>Klebsiella pneumoniae</i>) <i>Legionella pneumophila</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Муковисцидоз, бронхоэктазы, глюкокортикоиды <i>Pneumocystis carinii</i> Инфекции ВИЧ, цитостатики, глюкокортикоиды

Streptococcus pneumoniae. Пневмония, вызванная этим микроорганизмом, часто характеризуется лobarным поражением, иногда с вовлечением более одной доли. Характерны осложнения в виде плеврального выпота, реже наблюдаются менингит и перикардит. Современные проблемы лечения связаны с резистентностью пневмококков к различным антибиотикам. Частота устойчивых к пенициллину и макролидам пневмококков в России составляет около 10%. Также реальна проблема резистентности к тетрациклинам и ко-тримоксазолу. Необходимо отметить низкую природную активность ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин), на фоне применения которых лечение может быть неуспешным. Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) проявляют высокую активность, устойчивости к ним в настоящее время практически нет (<1%).

Staphylococcus aureus. Редкий возбудитель внебольничной пневмонии, однако его роль увеличивается у пожилых лиц, лиц, злоупотребляющих алкоголем, внутривенными (в/в) наркотиками. Стафилококковые пневмонии обычно протекают тяжело, часто с развитием деструкции легочной ткани и появлением экстрапульмональных очагов инфекции. По данным авторов, в 46% случаев стафилококковой пневмонии наблюдается тяжелое течение, 39% случаев сопровождаются развитием гипотензии, 16% — выраженной дыхательной недостаточностью, 25% — симптомами тяжелого сепсиса [17]. Штаммы *S. aureus*, вызывающие внебольничную пневмонию, обычно чувствительны к защищенным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолонам, макролидам, линкозамидам. Однако не все антибиотики одинаково эффективны при лечении стафилококковой пневмонии. Наиболее надежный эффект прогнозируется при назначении оксациллина, цефазолина,

карбапенемов, левофлоксацина и моксифлоксацина. Вследствие низкой природной антистафилококковой активности такие антибиотики, как цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим), ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин), макролиды, не обеспечивают надежной эрадикации *S. aureus* и не являются адекватными средствами лечения таких инфекций. Внебольничные стафилококки, устойчивые к метициллину (MRSA), пока не получили широкого распространения в России.

Legionella pneumophila. Является нечастым возбудителем внебольничной пневмонии, но обычно приводит к тяжелому течению заболевания с развитием системной воспалительной реакции и экстрапульмональной симптоматикой. Частота легионеллезной пневмонии в нашей стране неизвестна. В отношении *L. pneumophila* высокую природную активность проявляют рифампицин, макролиды и фторхинолоны (ранние и новые). Анализ опубликованных исследований показывает, что фторхинолоны проявляют более высокую эффективность при легионеллезной пневмонии по сравнению с макролидными антибиотиками [18].

Enterobacteriaceae. Среди энтеробактерий наиболее значимым возбудителем является *Klebsiella pneumoniae*, этиологическая роль которой повышается у лиц, больных алкоголизмом, при тяжелом сахарном диабете. Пневмония часто осложняется формированием абсцесса. Летальность может достигать 50%. В настоящее время наиболее сложные механизмы резистентности *K. pneumoniae* связаны с продукцией β-лактамаз расширенного спектра, однако для внебольничных штаммов этого микроорганизма это не характерно. В отношении данного возбудителя малоактивны аминопенициллины (ампициллин, амоксицилин), но достаточно надежны защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат), цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны.

Pseudomonas aeruginosa. Обуславливает наиболее высокую летальность при внебольничной пневмонии среди всех микроорганизмов, хотя его значение в этиологии заболевания невелико. В редких случаях может вызывать пневмонию у больных с бронхоэктазами и иммуносупрессией (например, терапия системными глюкокортикоидами). Псевдомонадная пневмония характерна для больных с муковисцидозом. В отношении синегнойной палочки

Таблица 7. Этиология внебольничной пневмонии, потребовавшей госпитализации больных в ОРПТ [15]

Место исследования	Годы	Число пациентов	Этиология пневмонии число больных (%)					Летальность
			<i>S. pneumoniae</i>	<i>Legionella</i>	Грам (-)	<i>S. aureus</i>	Не уточнен	
Испания	1988–1990	58	13 (37)	8 (22,31)	4 (11,4)	–	23 (39,6)	22,4
Англия	1987	60	11 (18)	7 (12)	–	2 (3)	18 (30)	48
Франция	1987–1989	132	43 (32)	4 (3)	14 (11)	5 (4)	37 (23)	24
Испания	1991–1992	262	30 (11)	21 (8)	8(3)	10 (4)	103 (41,2)	Не уточнена
Швеция	1977–1981	53	15 (28)	–	–	2 (4)	13 (25)	25
Испания	1985–1987	67	12 (37,5)	7 (21,3)	8 (25)	–	35 (52,3)	20,3
Испания	1984–1987	92	13 (14)	13 (14)	5 (5)	–	28 (30)	20
Франция	1987–1991	299	30 (26,7)	–	52 (17,3)	57 (18)	102 (34,1)	28,5
Всего		1023	217 (21)	60 (5,3)	91 (8,8)	76 (7,4)	364 (35,6)	28,5
95% доверительный интервал			17–34%	2,6–17,7%	3,3–17,3%	-0,28%–13,7%	27,5–42,9%	



Таблица 8. Активность антибактериальных средств в отношении наиболее характерных возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии

Микроорганизмы	β-лактамы		Макролиды	Респираторные фторхинолоны	
	Ко-амоксифиллин/ клавуланат	Цефотаксим Цетриаксон	Эритромицин Кларитромицин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+/-	+/-	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+/-	+	0	+	+
<i>Legionella pneumophila</i>	0	0	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	+/-	0

Примечания: + высокая активность, эффективность документирована; +/- умеренная активность, часть штаммов может быть устойчива; 0 — отсутствие активности

проявляют активность некоторые β-лактамы (пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефоперазон, цефепим, имипенем, меропенем), аминогликозиды и некоторые фторхинолоны (ципрофлоксацин и левифлоксацин). Однако фенотип устойчивости *P. aeruginosa* непредсказуем, поэтому наиболее надежный выбор антибиотика возможен только с учетом данных о чувствительности *in vitro*.

Сводные данные по этиологии внебольничной пневмонии приведены в таблице 7.

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии должна быть строго программируемой, так как неадекватное лечение на первом этапе существенно ухудшает прогноз больных. Выбор режима антибактериальной терапии на первом этапе основан на эмпирическом подходе до уточнения этиологии заболевания, так как 8-часовая задержка с назначением антибиотиков уже приводит к достоверному увеличению летальности [19].

Режим антибактериальной терапии на первом этапе должен охватывать спектр наиболее частых возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии — *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* (β-лактамы или фторхинолоны), а также *Legionella pneumophila* (макролиды или фторхинолоны). Активность антибактериальных средств в отношении наиболее характерных возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии представлена в таблице 8.

Во всех зарубежных и отечественных рекомендациях начальный режим антибактериальной терапии подразумевает назначение парентерального цефалоспоринового III поколения в сочетании с парентеральным макролидным антибиотиком, так как сравнительные клинические исследования и мета-анализы показывают преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией β-лактамами [1, 3, 9, 16, 19–21].

В настоящее время возможно проведение монотерапии: в контролируемых клинических исследованиях показано, что новые фторхинолоны с повышенной антипневмококковой активностью (левифлоксацин, моксифлоксацин) не уступают по эффективности стандартной комбинации β-лактама с макролидом при тяжелой внебольничной пневмонии [18]. В несравнительных и сравнительных контролируемых исследованиях показана высокая эффективность левифлоксацина при тяжелой внебольничной пневмонии.

У 108 пациентов с тяжелым течением пневмококковой внебольничной пневмонии и бактериемией клиническая

эффективность левифлоксацина в монотерапии отмечена у 98 (90,7%) больных, в том числе у 91,7% пациентов с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, устойчивым к пенициллинам и/или макролидам [22].

В проспективном когортном исследовании внебольничной пневмонии, требующей госпитализации, 259 пациентов получали левифлоксацин 500 мг в сутки, 209 пациентов — комбинированную терапию цефтриаксоном 2 г в сутки и кларитромицином 1 г в сутки [23]. На фоне монотерапии левифлоксацином наблюдалась достоверно меньшая летальность по сравнению с комбинированной терапией — 6% и 12% ($p=0,024$).

Изучена сравнительная эффективность левифлоксацина и макролидов при документированной легионеллезной пневмонии [24]. Левифлоксацин в дозе 500 мг в сутки получали 187 пациентов (из них 45 — в комбинации с рифампицином), 67 — парентеральный макролидный антибиотик (азитромицин или кларитромицин). Клиническая эффективность сравниваемых режимов терапии была одинаковой; осложнения пневмонии реже наблюдались при лечении левифлоксацином (3,4% и 27,2%, $p=0,02$); длительность госпитализации также была меньше на фоне левифлоксацина (5,5 и 11,3 дня, $p=0,04$). Добавление рифампицина к левифлоксацину не влияло на клиническую эффективность и течение заболевания.

В рандомизированном многоцентровом исследовании у больных тяжелой внебольничной пневмонией изучена сравнительная эффективность левифлоксацина (500 мг каждые 24 часа) в режиме монотерапии и комбинированной терапии цефтриаксоном (1–2 г каждые 24 часа) и кларитромицином (500 мг каждые 12 часов). Клиническая эффективность моно- и комбинированной терапии была примерно одинаковой (89,5% и 83,1%). Однако в подгруппе пациентов с наиболее тяжелым течением пневмонии, требующим проведения искусственной вентиляции легких, эффективность левифлоксацина оказалась выше — соответственно 84,2% и 63,2% [25].

Приведенные клинические данные свидетельствуют, что монотерапия левифлоксацином тяжелой внебольничной пневмонии эффективна и превосходит комбинированные режимы антибактериальной терапии на основании цефалоспоринового и макролида.

Список литературы находится в редакции.

Статья была впервые опубликована в РМЖ, т. 18, №7, 2010



Короткие высокодозовые курсы левофлоксацина официально одобрены FDA для лечения больных негоспитальной пневмонией, бактериальным синуситом и инфекциями мочевых путей, включая пиелонефрит.

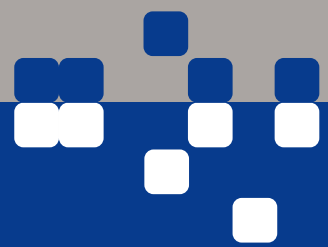
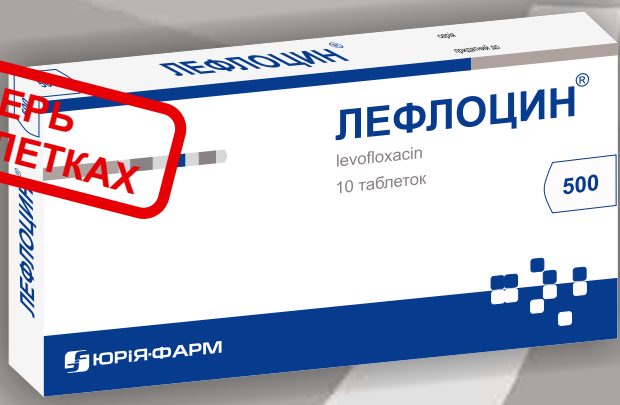


Многочисленными исследованиями доказаны клинические и фармакоэкономические преимущества левофлоксацина перед препаратами других групп в лечении инфекций различных этиологии и локализации.

Опыт использования доказывает, что левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов, доступных сегодня.
Gary J. Noel. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1 433-458



ТЕПЕРЬ И В ТАБЛЕТКАХ





Карбапенемы в современной клинической практике

Резистентность бактерий представляет собой серьезную проблему антибактериальной терапии и в этом плане может иметь тяжелые социальные последствия. По сообщению агентства Рейтер, в 2004 году в США погибло около 70 тысяч пациентов с нозокомиальными инфекциями, причем у половины из них инфекции были вызваны флорой, резистентной к антибиотикам, которые обычно применяются для лечения таких инфекций. Опубликованы данные о более высокой летальности пациентов с инфекциями, вызванными резистентной флорой [1, 2]. Имеются сведения о дополнительных затратах системы здравоохранения, связанных с резистентностью нозокомиальной флоры, которые по некоторым оценкам составляют от 100 миллионов до 30 миллиардов долларов в год [3].

Основными механизмами резистентности микроорганизмов являются продукция ферментов, которые инактивируют антибиотики; нарушение или изменение структуры рецепторов, с которыми необходимо связаться антибиотикам для подавления бактериального роста; снижение концентрации антибиотиков внутри бактерий, связанное с невозможностью их попадания внутрь бактериальных клеток из-за нарушения проницаемости внешней оболочки или активного выведения с помощью специальных насосов.

Резистентность к антибиотикам наблюдается повсеместно и имеет неблагоприятную тенденцию к повышению. К настоящему времени, кроме резистентности к определенному препарату или группе препаратов, выделяют полирезистентные бактерии, т.е. резистентные к основным группам антибактериальных препаратов (β -лактамам, аминогликозидам, фторхинолонам), и панрезистентные, в отношении которых согласно данным микробиологических исследований не имеется активных антибиотиков.

История создания антибактериальных препаратов была непосредственно связана с решением определенных клинических задач: поиском препаратов с высокой природной активностью для подавления стрептококков (пенициллин, ампициллин), стафилококков (оксациллин),

грамотрицательной флоры (аминогликозиды); преодолением побочных эффектов (аллергия к природным пенициллинам); повышения пенетрации антибиотиков в ткани и клетки (макролиды, фторхинолоны). Однако применение антибиотиков привело к активации процессов защиты микрофлоры от них. Поэтому при разработке препаратов, которые в настоящее время широко применяются в клинике, стала актуальной задача преодоления природной и приобретенной резистентности нозокомиальной флоры. Наиболее яркими представителями этой относительно новой генерации препаратов являются карбапенемы.

Разработка карбапенемов и их структурно-функциональные особенности

Подобно пенициллинам и цефалоспорином карбапенемы имеют природный источник. Первый карбапенем — тиенамицин является продуктом *Streptomyces cattleya*. Основной структурой тиенамицина и последующих карбапенемов, подобно пенициллинам, является пятичленное β -лактамное кольцо. Химической особенностью карбапенемов, отличающей их от пенициллинов, является замена углерода азотом в 1-й позиции и наличие двойных связей между 2-м и 3-м атомами углерода, высокая устойчивость к гидролизу β -лактамного кольца в 6-й позиции и наличие тиогруппы во 2-й позиции пятичленного кольца. Считается, что последнее из перечисленных отличий связано с повышенной антисинегнойной активностью карбапенемов.

Первый из карбапенемов — имипенем — появился в клинической практике в 1986 году. Для повышения стабильности этого препарата против почечной дигидропептидазы-1 имипенем стали комбинировать с ингибитором этого фермента — циластатинном, что существенно улучшило его фармакокинетику в почках.

Меропенем появился в клинической практике в 1996 году. Основным химическим отличием от имипенема было наличие трансгидроксизетильной группы в 6-м положении, которая определяла стабильность препарата к действию различных β -лактамаз, уникальность



микробиологических и фармакологических характеристик. Появление боковой диметилкарбамилпирролидинтиогруппы во 2-м положении пятичленного кольца резко повысило активность препарата против *Pseudomonas aeruginosa* и других важнейших грамотрицательных бактерий. Метильная группа в 1-й позиции создала стабильность препарата к действию почечной дигидропептидазы-1, что позволило использовать препарат без циластатина.

Эртапенем стал третьим препаратом в линейке карбапенемов в 2001 году. Подобно меропенему, он стабилен к почечной дигидропептидазе-1 и различным β -лактамазам. Химическим отличием этого препарата стало замещение метильной группы остатком бензойной кислоты во 2-й позиции пятичленного кольца, что резко повысило его связывание с белками плазмы. Данный показатель у эртапенема достигает 95%, у имипенема — 20%, у меропенема — 2%. В результате увеличился период полувыведения препарата из плазмы, появилась возможность его введения 1 раз в сутки. Модификация химической структуры оказала негативное влияние на его активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [4–6]. В отношении *Pseudomonas aeruginosa* предполагается, что существенное изменение заряда, увеличение молекулярного веса и липофильности нарушило пенетрацию эртапенема через мембранный пориновый канал (OprD), который является важнейшим порталом для пенетрации карбапенемов [7, 8].

В 2010 году появился новый карбапенем — дорипенем. Его химическая структура напоминает меропенем и эртапенем, отличается наличием сульфамонил-аминометил-пирролидин-тиогруппы во 2-й позиции пятичленного кольца. Это изменение привело к повышению активности против *Staphylococcus aureus*, при этом активность против грамположительной флоры существенно не изменилась по сравнению с меропенемом [4–6, 9].

Механизм действия и значение пенициллинсвязывающих белков

Карбапенемы, как и другие β -лактамы антибиотики, являются бактерицидными ингибиторами синтеза клеточной стенки благодаря их связыванию с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). ПСБ — это цитоплазматические белки клеточной стенки, завершающие синтез пептидогликана — скелета клеточной стенки. Карбапенемы связываются со всеми основными ПСБ грамотрицательных бактерий. Основным отличием связывания с ПСБ карбапенемов и других β -лактамов является высокая аффинность к ПСБ-1a и ПСБ-1b *Pseudomonas aeruginosa* и *E. coli*, что приводит к быстрому киллингу бактерий, увеличивает количество погибших бактерий. Среди карбапенемов, в свою очередь, имеются различия в аффинности к ПСБ-2 и ПСБ-3 грамотрицательных бактерий. Имипенем имеет большее сродство к ПСБ-2 по сравнению с ПСБ-3. Это приводит к тому, что до возникновения лизиса бактерии приобретают сферическую или эллипсоидную форму. Однако аффинность к ПСБ-2 и ПСБ-3 *Pseudomonas aeruginosa* — одинаковая. Аффинность меропенема и эртапенема к ПСБ-2 и ПСБ-3 *E. coli* значительно выше, чем у имипенема. Точно так же аффинность

к ПСБ-2 *Pseudomonas aeruginosa* у меропенема выше, чем у имипенема, однако в отношении ПСБ-3 — она выше в 3–10 раз. Аффинность к ПСБ-2 и ПСБ-3 у меропенема и дорипенема — одинаковая [10, 11]. При этом имеются индивидуальные различия микробных штаммов в аффинности ПСБ к различным карбапенемам.

Фармакодинамические особенности карбапенемов

Фармакодинамические особенности в большей степени зависят от кратности введения препаратов, чем от концентрации в крови, что отличает карбапенемы от аминогликозидов и фторхинолонов, эффективность которых напрямую связана с концентрацией препарата в плазме. Максимальный бактерицидный эффект карбапенемов наблюдается при достижении концентрации в плазме крови, превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в 4 раза [12]. В отличие от карбапенемов эффективность аминогликозидов и фторхинолонов возрастает пропорционально их концентрации в плазме крови и может быть ограничена только максимально разрешенной разовой дозой препарата [13].

Важнейшим фармакодинамическим показателем карбапенемов является отношение времени, когда концентрация препарата превышает МПК, ко времени между введениями препарата, этот показатель выражается в процентах ($T > \text{МПК}\%$). Теоретически идеально было бы поддерживать концентрацию карбапенема все 100% интервала между введениями препарата. Однако это не обязательно для достижения оптимального клинического результата [14–16]. Более того, этот интервал является разным у различных β -лактамов антибиотиков. Для достижения бактериостатического эффекта антибиотика необходимо достижение показателя на уровне 30–40% для пенициллинов и цефалоспоринов и 20% — для карбапенемов. Для достижения максимального бактерицидного эффекта необходимо достижение показателя 60–70% для цефалоспоринов, 50% — для пенициллинов и 40% — для карбапенемов [13, 17]. Несмотря на то, что пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы убивают бактерии с помощью одного механизма, различия в показателях $T > \text{МПК}$ отражают различия в скорости киллинга, который наименее быстрый у цефалоспоринов и наиболее быстрый — у карбапенемов [13]. Молекулярными причинами различия этого процесса у цефалоспоринов и карбапенемов может быть различная аффинность этих препаратов к ПСБ-1a и ПСБ-1b.

Другой важной характеристикой этих препаратов является продолжительность постантибиотического эффекта (ПАЭ). ПАЭ — это эффект препарата, который продолжается после его удаления из системы. Среди β -лактамов ПАЭ наиболее часто наблюдается у карбапенемов. ПАЭ имипенема против некоторых микробов, включая *P. aeruginosa*, продолжается 1–4,6 часа [18–21]. Необходимо отметить, что этот показатель может существенно варьировать среди штаммов, принадлежащих к одному роду. У меропенема ПАЭ подобен имипенему [22]. Продолжительность ПАЭ эртапенема в отношении грамположительных бактерий составляет 1,4–2,6 часа.



У дорипенема ПАЭ против *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa* наблюдался около 2 часов, причем только в отношении штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* [23].

Спектр активности и клиническая эффективность

Карбапенемы имеют наиболее широкий спектр активности среди всех антибактериальных препаратов. Они активны против грамположительных и грамотрицательных микробов, включая аэробы и анаэробы. Показатель МПК₅₀ позволяет оценить их природную активность и резистентность, по этому показателю они сходны с фторхинолонами и аминогликозидами. У некоторых бактерий отсутствует природная чувствительность к карбапенемам, например, у *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *E. faecium* и резистентных к метициллину стафилококков [4, 5, 9, 24–26]. Имеются определенные различия между карбапенемами по природной активности, что может быть связано с нарушением пенетрации препаратов через клеточную мембрану и активности эффлюксных насосов. Данные по сравнительной активности всех 4 препаратов в отношении одних и тех же клинических штаммов микробов очень ограничены. Однако имеются экспериментальные данные глобальных сравнительных исследований активности этих препаратов, которые также не являются исчерпывающими [4, 6]. Например, в одном из них нет сравнительной оценки определенных значений МПК: минимальная концентрация для дорипенема и меропенема составила 0,008 мкг/мл, для эртапенема — 0,06 мкг/мл, а для имипенема — 0,5 мкг/мл, поэтому у 3023 штаммов *E. coli* сравнение МПК₉₀ оказалось возможным только при указанных выше показателях. Тем не менее, имеются данные прямого сравнения МПК дорипенема, меропенема и имипенема в отношении энтеробактерий, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Bordetella pertussis*, которые указывают на их сходную природную активность по показателю МПК₅₀, который был аналогичным или отличался на одно- и двукратное разведение [27, 28]. Только в отношении *Proteus mirabilis* активность меропенема была в 4 раза выше, чем активность дорипенема, и оба препарата оказались достоверно активнее имипенема, эти же тенденции сохранились и в отношении МПК₉₀. Все три препарата оказались одинаково активными против чувствительных и резистентных к пенициллину *S. pneumoniae*. Резистентность, связанная с модификацией пенициллинсвязывающих белков, оказывала достоверное влияние на активность карбапенемов: МПК₅₀ и МПК₉₀ резистентных к пенициллину штаммов оказались в 32–64 раза выше, чем у чувствительных, при этом МПК₉₀ оставалась ниже 1 мкг/мл. Дорипенем имел сходную с имипенемом активность против *S. aureus* и *E. faecalis*. Против чувствительных к цефтазидиму энтеробактерий, которые не продуцировали β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), активность эртапенема, меропенема и дорипенема была равной и превосходила таковую имипенема. Однако активность эртапенема была существенно ниже против неферментирующей грамотрицательной флоры (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) [4–6]. В отношении *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis* и *E. faecalis* активность карбапенемов была примерно одинаковой, включая эртапенем. В отношении грамположительных и грамотрицательных анаэробов

активность карбапенемов также были одинаковой с МПК₅₀ 1 мкг/мл и ниже.

Карбапенемы и механизмы резистентности

Резистентность к β-лактамам имеется у грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. У грамположительных бактерий не имеется механизмов резистентности, связанных с изменением свойств внешней мембраны, или ферментов, способных разрушать карбапенемы. Появление резистентности грамположительных бактерий связано с изменением ПСБ, например, появлением ПСБ-2а с низкой аффинностью ко всем β-лактамам у резистентных к метициллину *S. aureus* (MRSA). У грамотрицательных бактерий наличие внешней мембраны и различных β-лактамаз приводило к появлению резистентности, связанной с продукцией инактивирующих ферментов (β-лактамаз), нарушением структуры ПСБ, снижением накопления препарата в перипластическом пространстве из-за снижения проницаемости белков-поринов внешней мембраны или эффлюксных насосов, выводящих различные антибиотики из микробной клетки. Из них наибольшее значение имеет продукция β-лактамаз и снижение клеточной проницаемости.

Бета-лактамазы расширенного спектра и класса AmpC

Продукция β-лактамаз является наиболее частым механизмом резистентности грамотрицательных бактерий. Расположение гидроэтилгруппы в положении 6 определяет высокую стабильность карбапенемов по сравнению с цефалоспоридами и пенициллинами к гидролизу β-лактамазами [29, 30], в особенности цефалоспоридами (БЛРС и AmpC). Поэтому реальным отличием карбапенемов от других β-лактаменных антибиотиков является именно стабильность к действию БЛРС и AmpC.

AmpC — цефалоспоридазы с широким спектром активности, разрушающие пенициллины (в том числе защищенные) и большинство цефалоспоринов. Необходимым условием разрушения антибиотиков является высокий уровень продукции этого фермента микробом. У *P. aeruginosa* и многих энтеробактерий (*E. coli*, *K. pneumoniae*) в хромосомах содержится информация о синтезе AmpC, однако синтез начинается при определенных условиях — при контакте с антибиотиком. Такой характер образования и выделения фермента называется индуцибельным. Однако при наличии врожденной предрасположенности к гиперпродукции фермента в результате мутации может происходить его депрессия [31]. Цефалоспоридазы AmpC имеются на плазмидах некоторых энтеробактерий, наиболее часто они встречаются у *K. pneumoniae* и *E. coli* [32–34]. Некоторые передающиеся плазмидами AmpC могут иметь индуцибельный фенотип. Вне зависимости от того, является ли AmpC хромосомной или плазмидной, ее гиперпродукция у энтеробактерий и *P. aeruginosa* приводит к резистентности почти ко всем β-лактамам. Тем не менее, многие энтеробактерии — гиперпродуценты AmpC остаются чувствительными к цефепиму и карбапенемам, а большинство



P. aeruginosa — гиперпродуцентов AmpC оказываются чувствительными к имипенему, меропенему и дорипенему.

Продукция БЛРС является вторым механизмом резистентности к β -лактамам. Продукция этих ферментов приводит к резистентности к пенициллинам и цефалоспорином [25, 36]. Источником этих ферментов для энтеробактерий оказалась *Kluyvera spp.* [37]. Необходимо отметить, что этот тип β -лактамаз может быть подавлен ингибиторами β -лактамаз (сульбактам, тазобактам, клавулановая кислота), поэтому защищенные пенициллины и цефалоспорины могут сохранять свою активность в отношении продуцентов БЛРС. Однако карбапенемы считаются препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами БЛРС [38]. Показано, что *E. coli* и *K. pneumoniae* остаются чувствительными ко всем карбапенемам, за исключением эртапенема, и МПК₉₀ достоверно не изменяется. МПК₉₀ эртапенема у продуцентов БЛРС оказывается примерно в 4 раза выше, чем у «диких» штаммов [39].

Карбапенемазы

Кроме БЛРС и AmpC, некоторые бактерии имеют ферменты (карбапенемазы), информация о которых кодирована на хромосоме или плазидах [40]. Такие ферменты способны продуцировать некоторые энтеробактерии, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Карбапенемазы представляют сложную проблему для лечения тяжелых инфекций карбапенемами, однако прямой корреляции между продукцией карбапенемаз и резистентностью к карбапенемам выявить не удалось. Одним из объяснений этого факта является различие гидролитической активности карбапенемаз в отношении различных субстратов, какими являются различные препараты карбапенемов [41]. Другими причинами могут быть одновременное снижение пенетрации через бактериальную стенку (изменение структуры пориновых белков) или недоступность целевых пенициллинсвязывающих белков (наличие карбапенемаз в перипластическом пространстве). При наличии продукции карбапенемаз в клинических ситуациях не следует применять карбапенемы для лечения инфекций, вызванных такими микробами.

Резистентность, связанная с поринами

Снижение пенетрации внутрь бактериальной клетки является одним из механизмов резистентности к карбапенемам у энтеробактерий [41–45, 58]. Наиболее хорошо изучена резистентность *P. aeruginosa*, связанная с изменением структуры порина OprD, который осуществляет пассивный захват основных аминокислот и коротких пептидов, но также служит каналом для карбапенемов [46, 47]. Именно этот механизм резистентности характерен для карбапенемов и не влияет на чувствительность к другим β -лактамам АБ. У *P. aeruginosa* этот механизм связан с рядом генетических механизмов и приводит к повышению МПК имипенема в 4–16 раз, меропенема — в 4–32 раза, дорипенема — в 8–32 раза [48–51]. Несмотря на кажущееся преимущество имипенема, его МПК становится выше уровня, который рассматривается как чувствительный (4 мкг/мл), а МПК дорипенема и меропенема остаются ниже 4 мкг/мл [52].

Резистентность *P. aeruginosa*, связанная с эффлюксом

У потенциально резистентных *P. aeruginosa* в хромосоме имеются гены, кодирующие информацию о нескольких эффлюксных насосах, выводящих из клетки различные антибиотики. Наиболее изученными являются Mex—OprM, MexCD—OprJ, MexEF—OprN и MexXY. Эти насосы способны выкачивать из цитоплазмы и перипластического пространства клетки различные препараты. В результате изучения этих насосов открылись перспективы разработки новых антибактериальных препаратов, способных контролировать процесс их работы. Исходя из этого, стала понятной необходимость отдельного рассмотрения их роли в резистентности к имипенему, меропенему и дорипенему у *P. aeruginosa*.

Точно не установлены насосы, выводящие имипенем. Однако показано, что при высокой экспрессии двух эффлюксных насосов (MexCD—OprJ и MexEF—OprN) происходит значительное снижение чувствительности *P. aeruginosa* к имипенему. Показано, что этот механизм не связан с комбинацией β -лактамазной активности AmpC и OprD [53]. В то же время, высокая экспрессия MexCD—OprJ и MexEF—OprN приводит к достоверному снижению чувствительности к имипенему за счет снижения экспрессии OprD [50, 54, 55].

В отличие от имипенема, меропенем является подходящим субстратом для эффлюксных насосов: показано, что он выводится из клеток с помощью MexAB—OprM, MexCD—OprJ и MexEF—OprN [57]. По данным других исследований только гиперпродукция MexAB—OprM определяет резистентность к меропенему [8]. Влиянием этого механизма объясняется различие в резистентности к имипенему и меропенему штаммов *P. aeruginosa*, имеющих такие насосы. Важно отметить, что повышенная продукция MexAB—OprM не обязательно приводит к подъему МПК выше уровня чувствительности [56], однако свидетельствует о вероятном взаимодействии этого механизма с другими (например, резистентности, связанной с OprD) и поэтому имеет важное клиническое значение. В отношении дорипенема показано, что он является субстратом для MexAB—OprM, MexCD—OprJ и MexEF—OprN эффлюксных насосов; более подробных сведений в литературе нет [57]. Таким образом, взаимодействие механизмов, связанных с выведением, нарушением проницаемости, β -лактамазной активности и доступности ПСБ приводит к клинически значимой резистентности к карбапенемам.

Дозирование и клиническая фармакокинетика

Все карбапенемы являются водорастворимыми веществами и вводятся внутривенно или внутримышечно из-за низкого всасывания из пищевого канала. Основные дозировки препаратов представлены в таблице.

Величина связывания с белками является важным показателем фармакокинетики и антибактериальной активности препаратов. Фармакодинамический анализ антибактериальных препаратов требует учета связывания с белками и обсуждения кинетики именно «свободного» препарата. Как показано в таблице, связывание с белками имипенема (20%), дорипенема (8%) и меропенема (3%) существенно различаются [57, 58].



Таблица. Фармакокинетические показатели карбапенемов после однократного внутривенного введения

Препарат	Доза, г	Интервал введения	Стах, мг/л	AUS, мг/час/л	Объем распределения, л	T1/2, час	Связывание с белками, %	Выделение в неизменном виде
Эртапенем	1	1 раз в сутки	155	572	8	4	85–95	38
Имипенем	0,5	3-4 раза в сутки	21–58	42	14–16	1	20	70
	1	3-4 раза в сутки	41–83	136	–	–	–	–
Меропенем	0,5	3 раза в сутки	14–25	27–32	18–26	1	2	70
	1	3 раза в сутки	39–58	66–77	–	–	–	–
Дорипенем	0,5	3 раза в сутки	20	44	13–21	1	9	75

Изменение структуры эртапенема существенно повысило дозозависимое связывание с белками: до 95% при концентрации в плазме ниже 100 мг/л и 85% — выше 300 мг/л. Высокая связь с белками приводит к более продолжительному выведению: период полувыведения эртапенема составляет 4 часа, по сравнению с 1 часом для других карбапенемов. Фармакокинетический профиль «свободного» препарата после введения дозы 500 мг показывает его эквивалентность у имипенема, меропенема и эртапенема. При этом преимущественно почечный клиренс препарата наблюдается у имипенема, меропенема и дорипенема.

Из-за продолжительного периода полувыведения эртапенем является единственным карбапенемом, который вводится 1 раз в сутки (500 мг или 1 г) [58]. Меропенем вводится по 500 мг или 1 г через 8 часов, имипенем — по 500 мг или 1 г через 6–8 часов. Снижение почечного клиренса требует снижения дозировки препаратов, однако при применении эртапенема этот клиренс должен быть ниже 30 мл/мин, при применении меропенема — ниже 51 мл/мин. Судорожный потенциал имипенема требует особого внимания при выборе дозировки препарата с учетом функции почек и массы тела. Снижение дозировки имипенема должно начинаться после снижения клиренса ниже 70 мл/мин и у пациентов с массой тела менее 70 кг.

Как было указано ранее, эффективность карбапенемов зависит от продолжительности интервалов между введениями препарата, когда его концентрация выше МПК. Оптимизация фармакодинамических показателей может быть достигнута с помощью введения более высокой дозы, укорочения периода между введениями и увеличения продолжительности инфузии препарата [59]. Наиболее привлекательным методом является увеличение продолжительности инфузии, так как это позволяет оптимизировать фармакодинамические показатели без существенного увеличения экономических затрат. Однако продолжительность инфузии лимитирована стабильностью препарата в растворе: меропенем и имипенем при комнатной температуре должны быть введены в течение 3 часов; стабильность дорипенема достигает 12 часов [58, 60]. В настоящее время продолжительная инфузия карбапенемов может рассматриваться в отношении меропенема и дорипенема. Однако максимально разрешенной дозировкой меропенема являются 6 г препарата в сутки, а дорипенема — 1,5 г в сутки. Для оптимизации фармакодинамических показателей необходимо применение максимальной дозы и продолжительной инфузии препарата.

Фармакодинамическое моделирование показало, что применение меропенема в дозе 6 г в сутки и 3-часовой инфузии создает условия для подавления флоры, которая интерпретируется при микробиологическом тестировании, как резистентная (до 64 мкг/мл). Возможность применения дорипенема в таких ситуациях ограничивается его низкой разрешенной суточной дозой (1,5 г).

Карбапенемы и судороги

Все β-лактамы способны вызывать судороги, особенно при неправильном дозировании в условиях нарушения функции почек или низкой массе тела, определенной хронической патологии или повышенной судорожной активности [61–64]. Повышение судорожной активности было выявлено еще в процессе проведения III фазы клинического исследования имипенема, а позже — меропенема и эртапенема [42, 58, 65]. Различные механизмы могут приводить к возникновению судорог, однако для карбапенемов основным механизмом является подавление рецепторов GABA_A [66–67]. Показано, что боковая цепь во 2-м положении пятичленного кольца карбапенемов является ответственной за это осложнение. Причем при наиболее высокой концентрации (10 ммоль/л) имипенем подавляет 95% GABA_A рецепторов, связывающих 3Н мусцимол, меропенем подавляет 49%, а дорипенем — 10% [68]. Этим механизмом объясняется возникновение судорог у 1,5–6% пациентов, получавших имипенем [61, 69, 70]. При ретроспективном исследовании дозозависимого эффекта было показано значение низкой массы тела, сниженной функции почек, наличия судорог в анамнезе, наличие другой патологии центральной нервной системы (ЦНС) и высоких доз имипенема/циластатина, которые нужно рассматривать в качестве факторов риска возникновения судорог [61]. Избыточной дозой имипенема/циластатина является та, которая превышает рекомендуемую дневную дозу на 25%, и обычная доза у пациентов с нарушением функции почек или сопутствующей патологией ЦНС. Тщательный контроль дозирования препарата позволил снизить частоту возникновения судорог до уровня, который наблюдается при применении меропенема и эртапенема (~0,5%) [70–72].

Заключение

Карбапенемы в настоящее время остаются наиболее надежными препаратами для лечения нозокомиальных инфекций у тяжелых пациентов, особенно в случаях инфекций, вызванных резистентной флорой. С учетом современных тенденций роста и распространения резистентности нозокомиальной флоры карбапенемы



являются основными препаратами для лечения инфекций, вызванных резистентными грамотрицательными микробами (энтеробактериями, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Разрешенные суточные дозы и возможность продленной инфузии позволяют рассматривать меропенем как единственный препарат, фармакодинамика которого может быть оптимизирована для подавления флоры, которая с микробиологических позиций определяется резистентной к меропенему и другим карбапенемам.

Литература

1. Chow J.W. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 115. — P. 585–590.
2. Holmberg S.D. et al. // *Rev. Infect. Dis.* — 1987. — Vol. 9. — P. 1065–1078.
3. Phelps C.E. // *Med. Care.* — 1989. — Vol. 27. — P. 193–203.
4. Firtsche T.R. et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2005. — Vol. 11. — P. 974–984.
5. Ge Y. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48. — P. 1384–1396.
6. Jones R.N. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — Vol. 54. — P. 144–154.
7. Hammond M.L. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — Vol. 53 (Suppl. 2). — P. ii7–ii9.
8. Kohler T.J. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 424–427.
9. Iso Y. et al. // *J. Antibiot.* — 1996. — Vol. 49. — P. 199–209.
10. Davis T.A. et al. // *ICAAC, 2006 (Abstract C1–0039).*
11. Fujimura T. et al. // *Jpn. J. Chemother.* — 2005. — Vol. 53 (Suppl. 1). — P. 56–69.
12. Craig W. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 22. — P. 89–96.
13. Craig W. // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 26. — P. 1–12.
14. Craig W. // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1991. — Vol. 74. — P. 63–70.
15. Wogelman D. et al. // *J. Infect. Dis.* — 1985. — Vol. 152. — P. 373–378.
16. Roosendaal R. et al. // *J. Infect. Dis.* — 1985. Vol. 152. — P. 373–378.
17. DeRyke C.A. et al. // *Drug.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1–14.
18. Hanberger H. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1991. — Vol. 10. — P. 927–934.
19. Bustamante C.I. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1984. — Vol. 26. — P. 678–683.
20. Gudmundsson S. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1986. — Vol. 18. — P. 67–73.
21. Nadler H.L. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1989. — Vol. 24 (Suppl. 1). — P. 225–231.
22. Odenholt I. // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2001. — Vol. 10. — P. 1157–1166.
23. Totsuka K., Kikuchi K. // *Jap. J. Chemother.* — 2005. — Vol. 53 (Suppl. 1). — P. 51–55.
24. Livermore D.M. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 52. — P. 331–344.
25. Pryka R.D., Haig G.M. // *Ann. Pharmacother.* — 1994. — Vol. 28. — P. 1045–1054.
26. Jones R.N. // *Am. J. Med.* — 1985. — Vol. 78 (Suppl. 6A). — P. 22–32.
27. Brown S.D., Traczewski M.M. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — Vol. 55. — P. 944–949.
28. Tsuji et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42. — P. 94–99.
29. Cassidy P.J. // *Dev. Ind. Microbiol.* — 1988. — Vol. 22. — P. 181–209.
30. Miyashita K. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1996. — Vol. 6. — P. 319–322.
31. Hanson N.D., Sanders C.C. // *Curr. Pharm. Des.* — 1999. — Vol. 5. — P. 881–894.
32. Hanson N.D. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 52. — P. 2–4.
33. Perez F., Hanson N.D. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2002. — Vol. 40. — P. 2153–2162.
34. Jacoby G.A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50. — P. 1123–1129.
35. Bradford P.A. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2001. — Vol. 14. — P. 933–951.
36. Jacoby G.A. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 13 (Suppl. 1). — P. 2–11.
37. Bonnet R. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48. — P. 1–14.
38. Bradford P.A. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 39. — P. 55–60.
39. Jones R.N. et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 52. — P. 71–74.
40. Bonfiglio G. et al. // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2002. — Vol. 11. — P. 529–544.
41. Livermore D.M. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45. — P. 2831–2837.
42. Mushtag S. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48. — P. 1313–1319.
43. Koh T.N. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45. — P. 1939–1940.
44. Jacoby G.A. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48. — P. 3203–3206.
45. Martinez-Martinez L. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 1669–1673.
46. Trias J., Nikaido H. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1990. — Vol. 34. — P. 52–57.
47. Trias J., Nikaido H. // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265. — P. 15680–15684.
48. Wölter D.J. et al. // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2004. — Vol. 236. — P. 137–143.
49. Yoneyama H., Nakae T. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37. — P. 2385–2390.
50. Ochs M.M. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 1085–1090.
51. Sakyo S. et al. // *J. Antibiot.* — 2006. — Vol. 59. — P. 220–228.
52. Lister P. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49. — P. 4763–4766.
53. Fukuda H. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39. — P. 790–792.
54. Lister P., Wiltner D.J. // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 40. — P. S105–S114.
55. Masuda N. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39. — P. 645–649.
56. Masuda N. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44. — P. 3322–3327.
57. Physicians' Desk Reference. — Thomson, 2005.
58. Mattoes H.M. et al. // *Clin. Ther.* — 2004. — Vol. 26. — P. 1187–1198.
59. Psathas P. et al. *American Society of Health-System Pharmacists.* — San Francisco, 2007. — Abst. 57E.
60. Calandra G.B. et al. // *Am. J. Med.* — 1988. — Vol. 84. — P. 911–918.
61. De Sarro A. et al. // *Neuropharmacology.* — 1989. — Vol. 28. — P. 359–365.
62. Williams P.D. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1988. — Vol. 32. — P. 758–760.
63. Barrons R.W. et al. // *Ann. Pharmacother.* — 1992. — Vol. 26. — P. 26–29.
64. Lucasti C. et al. // *Eur. Cong. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Abstr. P834
65. Day L.P. et al. // *Toxicol. Lett.* — 1995. — Vol. 76. — P. 239–243.
66. Shimuda J. et al. // *Drug Exp. Clin. Res.* — 1992. — Vol. 18. — P. 377–381.
67. Horiuchi M. et al. // *Toxicology.* — 2006. — Vol. 222. — P. 114–124.
68. Job M.I., Dretler R.H. // *Ann. Pharmacother.* — 1990. — Vol. 24. — P. 467–469.
69. Pestotnik S.L. et al. // *Ann. Pharmacother.* — 1993. — Vol. 27. — P. 497–501.
70. Rodloff A.C. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2006. — Vol. 58. — P. 916–929.
71. Kearing G.M., Perry C.M. // *Drugs.* — 2005. — Vol. 65. — P. 2151–2178.

Статья впервые была опубликована в РМЖ, том 18, №17, 2010.



Безопасность больного при катетеризации периферических вен

Пункция и катетеризация периферических вен относится к числу наиболее распространенных манипуляций в практической медицине. За один год в мире устанавливается свыше 500 миллионов периферических венозных катетеров (ПВК) [2]. При катетеризации периферических вен может возникнуть ряд осложнений — тромбоз, тромбофлебит, гематома и т.д. Наиболее частыми осложнениями при использовании ПВК являются тромбофлебит и тромбоз, что по данным ряда авторов составляет от 31 до 68% [2, 5, 6]. Причины данных осложнений многогранны: нарушение техники катетеризации вены, несоблюдение правил асептики, неправильный выбор места пункции вены и размера катетера, погрешности в уходе за ПВК, инфузии высокоосмолярных растворов (реосорбилакт, сорбитол, тензитон и др.), несвоевременная замена ПВК, отсутствие единого алгоритма и оценки факторов риска по «Kaplan-Meier risk» для прогнозирования флебитов. Большое значение для развития тромбофлебита имеет качество материала, из которого изготовлен ПВК, что влияет на степень тромбогенности, турбулентности потока, раздражения интимы сосудов и агрегации тромбоцитов [2].

Цель работы: оценить эффективность алгоритма профилактики флебита при катетеризации периферических вен.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 120 больных, которым была выполнена холецистэктомия, в возрасте от 40 до 60 лет (ASA III). Материал, диаметр и длина ПВК были одинаковыми в обеих группах. Группа 1 — 60 пациентов, которым проводилась катетеризация периферической вены без использования алгоритма. Группа 2 — 60 пациентов, которым проводилась катетеризация периферической вены с использованием алгоритма. Алгоритм включал следующие пункты:

- шаг 1: показания к применению ПВК;
- шаг 2: оценка факторов риска и согласие больного;
- шаг 3: выбор катетера (размер, материал);
- шаг 4: выбор места установки катетера;
- шаг 5: асептическая техника установка катетера с использованием местного анестетика (10% лидокаин аэрозоль и др.);
- шаг 6: наложение фиксирующей повязки (леодерм и др.);
- шаг 7: не использовать растворы с высокой осмолярностью;
- шаг 8: уход за катетером (ежедневное использование Лиотон 1000 гель и Фастум гель*, смена повязки);
- шаг 9: изъятие ПВК (замена ПВК каждые 48–72 часа или утилизация катетера).

Исследование проводили в несколько этапов. Катетеризация периферической вены длилась с 1-х по 7-е сутки после операции. Все больные были проконсультированы ангиохирургом. Клинические признаки флебита оценивали по модифицированной шкале С.Р. de Angelis и соавторов (1985) [4]: 0 — отсутствие

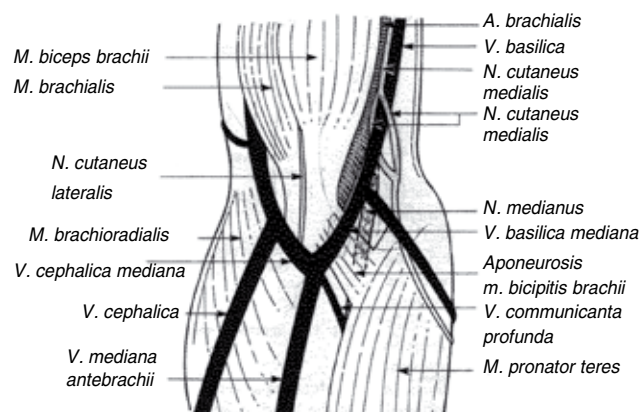


Рис. 1. Топографическая анатомия [3]

* — В случае необходимости установки ПВК в «треугольнике повышенного риска осложнений» (медиальная часть *fossa cubitalis* в которой находятся *n. medianus*, *n. cutaneus antebrachii medialis*, *a. brachialis et ulnaris*, *v. basilica*) обязательным является топическое применение Фастум геля (рис. 1) [1, 3, 6].



Таблица. Сравнительная эффективность местных анестетиков

Местный анестетик	Шкала боли	Боли нет	Слабая боль	Умеренная боль	Сильная боль	Самая сильная боль
ЭМЛА (n=50)	39	11	–	–	–	–
10% лидокаин аэрозоль (n=60)	1	52	7	–	–	–

симптома; 1 — боль небольшой интенсивности, слабая болезненность, слабая гиперемия; 2 — боль умеренной интенсивности, умеренная болезненность, умеренные гиперемия и отек; 3 — боль сильной интенсивности, резкая болезненность, уплотнение по ходу вены, выраженные гиперемия и отек.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе была исследована эффективность различных местных анестетиков для обезболивания процедуры. Исследовано 110 больных, из них у 50 больных использовали ЭМЛА крем, у 60 — 10% лидокаин аэрозоль (таблица).

Учитывая данные исследования, наиболее эффективным местным анестетиком при катетеризации периферических вен является ЭМЛА крем. Необходимо отметить, что время экспозиции ЭМЛА крема должно быть не менее 90 минут.

На следующем этапе была исследована эффективность различных схем профилактики флебитов.

В первой группе частота флебитов составила 31% (18 больных). Такая высокая частота и выраженность симптомов флебитов связана с тем, что алгоритм не использовался. К 6–7-му дню наблюдали регресс симптомов флебита (рис. 2). Более медленный регресс симптомов флебита объясняется тем, что в данной группе явления флебита были более выраженными, а комбинация Лиотон 1000 гель и Фастум гель не использовалась.

Во второй группе частота флебитов составила 3% (2 больных), что, по мнению авторов, объясняется повышенной чувствительностью эндотелия сосудов к материалу ПВК. Регресс признаков флебита наблюдался к 3-му дню (рис. 2), что связано с применением пошагового алгоритма, а также включением в его структуру Лиотон 1000 геля. Регресс флебита к 3-му дню объясняется многофакторным действием Лиотон 1000

геля: блокирует биосинтез тромбина, уменьшает агрегацию тромбоцитов, угнетает активность гиалуронидазы, блокируя синтез арахидоновой кислоты.

Учитывая данные проведенного исследования, становится ясным, что использование пошагового алгоритма позволило статистически достоверно снизить частоту флебитов на 18% ($P=0,01$).

Выводы

1. Использование предложенного пошагового алгоритма с обязательным использованием препаратов Лиотон 1000 гель и Фастум гель позволило снизить частоту флебитов на 18%.

2. Данный алгоритм может быть рекомендован к использованию в практике.

3. Наиболее эффективным местным анестетиком при катетеризации периферических вен является ЭМЛА крем.

Литература

1. Сидельников Р.Д. Атлас анатомии человека. — М.: Москва, 1974. — Том III. — С. 199, 212.
2. Сухоруков В.П., Бердикян А.С., Эпштейн С.Л. Пункция и катетеризация вен // Вестн. инт. тер. — 2001. — №1. — С. 79–87.
3. Aitkenhead A.R., Smith G. Textbook of Anaesthesia. 2nd ed. — Churchill Livingstone, 1990. — P. 2.
4. Angelis de C.P., Nicola de P., Bianco G. et al. Clinical Evaluation of Effectiveness and Tolerance of Heparin in Topical Therapy in Phlebologic Diseases // Ant. Med. Ital. — 1985. — Vol. 5. — P. 2.
5. Maki D.G., Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 114 (10). — P. 845–854.
6. Meier G., Büttner J. Atlas der peripheren Regionalanästhesie. Anatomie — Anästhesie — Schmerztherapie. — Thieme Verlag, 2004. — S. 74.
7. Vilardell M., Sabat D., Arnaiz J.A. et al. Topical heparin for the treatment of acute superficial phlebitis secondary to indwelling intravenous catheter. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 54 (12). — P. 917–921.

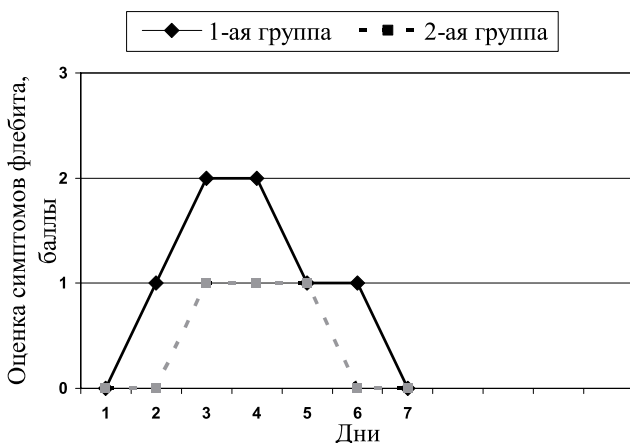


Рис. 2. Оценка симптомов флебита в зависимости от времени после начала катетеризации



Д.Д. Иванов, М.Д. Иванова,
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Острое повреждение почек (ранняя острая почечная недостаточность)

Острое повреждение почек (ОПП), ранее называемое острой почечной недостаточностью (ОПН), представляет собой внезапное и устойчивое снижение функций почек — гломерулярной фильтрации и/или выделения мочи [1]. ОПП встречается у 3–7% госпитализированных пациентов и 25–30% больных отделений интенсивной терапии (рис. 1) [1]. В отдельных группах (дети, пациенты пожилого возраста, больные с полиорганной патологией) смертность от данного заболевания может достигать 80%. Считается, что генетические факторы играют вполне определенную



Рис. 1. ОПП: острый кортикальный некроз [1]



Рис. 2. Причины острого повреждения почек

роль среди рисков развития синдрома. Диагноз ОПП не классифицирован по Международной классификации болезней X (МКБ X), поэтому рекомендуется инициативно формулировать ОПП в скобках после термина ОПН.

Выделяют три наиболее распространенные группы причин ОПП (рис. 2).

Традиционное деление на преренальные причины, обусловленные гипоперфузией или непосредственным поражением почечной артерии, ренальные (интерстициальное поражение почек, гломерулярные поражения) и постренальные — сохранилось до настоящего времени (табл. 1). К последним относят присутствие конкремента в мочеточнике и наличие увеличенных размеров предстательной железы, наиболее часто обусловленное доброкачественной гиперплазией предстательной железы или раком.

Таблица 1. Показатели мочи в зависимости от причины ОПП

Причины ОПП	Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	Na мочи, мэкв/л	Мочевина/креатинин
Преренальные	>500	<10	>20
Ренальные	<350	>20	<15
Постренальные	<350	>40	>15

В настоящее время для постановки диагноза ОПП, как и прежде — для ОПН, используется два критерия:

- временной: развитие состояния в течение 1–7 суток и сохранение симптомов не менее 24 часов;
- функциональный: потеря функции почек, оцениваемая по уровню креатинина в крови и/или количеству выделенной мочи, отраженные в классификации RIFLE (табл. 2) [2].

Для детской практики используют модифицированные критерии RIFLE (табл. 3) [3].

Другая авторитетная организации Acute Kidney Injury Network (AKIN) предлагает несколько отличающиеся критерии ОПП:

- быстрое развитие (менее 48 часов);



Таблица 2. Классификация ОПП по классам RIFLE

Класс	Скорость клубочковой фильтрации	Количество выделяемой мочи
Риск (Risk)	Креатинин крови $\times 1,5$	$<0,5$ мл/кг в час $\times 6$ часов
Повреждение (Injury)	Креатинин крови $\times 2$	$<0,5$ мл/кг в час $\times 12$ часов
Недостаточность (Failure)	Креатинин крови $\times 3$ или креатинин крови ≥ 354 мкмоль/л с приростом >44 мкмоль/л	$<0,3$ мл/кг в час $\times 24$ часа или анурия $\times 12$ часов
Утрата функции (Loss)	Утрата функции почек >4 недель	
Хроническая почечная недостаточность (End-stage kidney disease)	Отсутствие функции почек >3 месяцев	

Примечание: для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) применяется формула MDRD; если начальная СКФ неизвестна, она принимается равной 75 мл/мин на 1,73 м².

Таблица 3. Модифицированные критерии RIFLE для детей

Критерий	Расчетный клиренс креатинина	Количество выделяемой мочи
Риск (Risk)	Уменьшение на 25%	Менее 0,5 мл/кг в час за 8 часов
Повреждение (Injury)	Уменьшение на 50%	Менее 0,5 мл/кг в час за 16 часов
Недостаточность (Failure)	Уменьшение на 75% или СКФ менее 30 мл/мин на 1,73 м ²	Менее 0,3 мл/кг в час за 24 часа или анурия 12 часов
Утрата функции (Loss)	Недостаточность более 4 недель	
ХПН (End-stage kidney disease)	Хроническая почечная недостаточность более 3 месяцев	

Таблица 4. Функциональные изменения при ОПП

Функция почек	Изменение показателей
Водовыделительная	Олигоанурия
Азотовыделительная	\downarrow СКФ, \uparrow креатинина в крови, \uparrow мочевины
Концентрационная	\downarrow относительной плотности мочи
Электролитная	Гипокалиемия
Кислотно-основное состояние	Метаболический ацидоз
Эндокринная	Анемия, артериальная гипертензия

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

- снижение функции почек, документированное по абсолютному приросту креатинина:
 - $\geq 26,4$ мкмоль/л,
 - $\geq 50\%$ за последние 7 суток;
- снижение количества выделяемой мочи $\leq 0,5$ мл/кг в час на протяжении более 6 часов.

Помимо указанных показателей, взятых за основу определения ОПП, наблюдается ряд других лабораторных изменений (табл. 4).

Нефробиопсия остается диагностическим методом выбора при необъяснимых причинах ОПП, нефритическом синдроме и системном заболевании, протекающими с развитием ОПП.

Другие клинические показатели достаточно успешно используются для оценки прогноза и более раннего выявления ОПП. Так, исследование ARIC (11 200 пациентов, 4 случая ОПП на 1000 пациенто-лет) показало, что уровень альбумина/креатинина в моче линейно соотносится с частотой ОПП [4]. Весьма информативным методом диагностики, в том числе для детской практики, признается выявление желатинассоциированного липокалина нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL] by Abbott) в моче через 2–4 часа после развития ОПП, что на 24–46 часов раньше используемого в настоящее время выявления уровня креатинина в крови и/или количества выделяемой мочи.

В лечении ОПП решаются три принципиальные задачи:

1. Прекращение воздействия неблагоприятного фактора, назначение низкобелковой диеты с незаменимыми аминокислотами.
2. Восстановление диуреза (снижение уровня креатинина в крови).
3. Проведение почечно-заместительной терапии при невозможности восстановления скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

При этом успешное выполнение каждой из составляющих лечения предполагает возможность не прибегать к следующему этапу терапии. Комментируя первый необходимый этап лечения, следует отметить, что для пациентов, находящихся в условиях стационарного лечения, принципиальной наряду с отменой нестероидных противовоспалительных препаратов и аминогликозидных антибиотиков является минимизация всей назначенной фармакотерапии. Одновременно, как правило, начинается этап восстановления диуреза (при наличии олигурии) и снижения азотистых шлаков. При этом важным является оценка гидратации пациента с учетом вида гипоперфузии (табл. 5).

Таблица 5. Виды почечной гипоперфузии в зависимости от объема циркулирующей крови

Вид гипоперфузии	Оценка гидратации
Сухая-сухая	Истинная дегидратация: сниженный ОЦК, повышенный гематокрит
Влажная-сухая	Сердечная недостаточность, дегидратированная диуретиками, с почечной гипоперфузией: повышенный ОЦК, повышенный/нормальный гематокрит
Сухая-влажная	Жидкость в тканях: сниженный ОЦК, повышенный гематокрит, отеки
Влажная-влажная	Истинная гипергидратация вследствие ограничения водовыделительной функции почек: повышенный ОЦК, сниженный гематокрит

Примечание: ОЦК — объем циркулирующей крови.

Доказательная база эффективности стандартно проводимых мероприятий на сегодня крайне слаба. Так, не подтверждена эффективность больших доз петлевых диуретиков, из них предпочтение отдается торасемиду из-за лучшего профиля выживаемости пациентов. Назначение почечных доз допамина (1,5–2,5 мкг/кг в минуту) доказательно лишь в первые



сутки. Возможно, более эффективным может быть использование фенолдопама. Осмотически активные инфузионные растворы несут в себе риск повышения осмотического давления на фоне высокой концентрации мочевины и вероятности развития отека мозга/легких. Вместе с тем, для восстановления гемодинамики используются как кристаллоиды, так и редко — коллоиды.

Для коррекции метаболического ацидоза используется сода. В Украине в последнее время все чаще применяют соду-буфер. В препарате Сода-Буфер 4,2% раствор бикарбоната натрия забуферирован CO_2 , что создает уровень pH=7,4. В результате препарат представляет собой не просто раствор соды, а физиологический бикарбонатный буфер, т.е. раствор, позволяющий поддерживать постоянство pH несмотря на коррекцию ацидоза. Этим Сода-Буфер принципиально отличается от известных 3–5% растворов соды, pH которых колеблется в границах 8,0–8,5. Стандартные растворы требовали очень осторожного использования, так как содержали потенциальную опасность развития ятрогенного метаболического алкалоза. Наоборот, при использовании Соды-Буфера практически исключается резкий сдвиг pH и BE в сторону алкалоза. Это обеспечивает плавную физиологическую коррекцию ацидоза и восполнение физиологического бикарбонатного буфера.

Доза Соды-Буфера рассчитывается по формуле:
 $4,2\% \text{ Сода-Буфер в мл} = (24 - \text{BE}) \times 0,4 \text{ массы тела}$.

Или можно использовать другую формулу:
 $\text{BE} \times 0,6 \text{ массы тела}$.

Например, при BE = -10 и массе тела = 70 кг необходимая доза Соды-Буфера составит $(24 - 10) \times 0,4 \times 70 = 392$ мл при расчете по первой формуле и 420 мл — по второй.

Обычно за сутки не рекомендуется превышать дозу 300–400 мл взрослым и 100–200 мл — детям. Скорость введения Соды-Буфера составляет 3 мл/кг в минуту.

Предварительные материалы рекомендаций KDOQI (2010/2011) для профилактики ОПП предполагают использование возможно меньших доз и низко-, и изоосмолярных контрастных веществ (визипак, омнипак), при этом отмечают эффективность больших доз N-ацетилцистеина, предварительной гидратации пациента с использованием бикарбоната натрия, отсутствие позитивного влияния теофилина и профилактического диализа перед рентгеноконтрастным исследованием.

Показания для начала диализа (наличие одного из них):

- анурия более 24 часов или олигоанурия более 3 суток;
- pH крови менее 7,2; BE < -10;
- гиперкалиемия более 6,5 ммоль/л;
- СКФ менее 7,5 мл/мин или уровень креатинина в крови более 0,4 ммоль/л и/или мочевины более 25 ммоль/л и ежедневный прирост более 5 ммоль/л;
- осложнения, такие как уремический перикардит, отек легких, мозга, некорректируемая артериальная гипертензия.

Не является окончательно решенным вопрос об интенсивности почечно-заместительной терапии при безуспешности первых двух этапов лечения. Мета-анализ M. Jun и соавторов (2010) 8 исследований

с включением 3841 пациента с ОПП (1808 смертей) показал, что более интенсивная почечно-заместительная терапия (35–48 мл/кг в час) не имела преимуществ в рисках смерти (RR 0,89; 95% CI 0,76–1,04; P=0,143) или в восстановлении функции почек (RR 1,12; 95% CI 0,95–1,31; P=0,181) в сравнении с менее интенсивными режимами (20–25 мл/кг в час или эквивалентных) [5]. Таким образом, более интенсивное проведение диализа, по крайней мере в оцениваемых исследованиях, не приводит к снижению смертности и быстрому восстановлению функции почек после ОПП.

Нет доказательных данных об эффективности кортикостероидной терапии для защиты функции почек при ОПП. Не уменьшает также частоту послеоперационного развития ОПП у реципиентов почки, получивших трансплантат от трупного донора, предварительное введение 1 г метилпреднизолона [6].

Исходами ОПП являются:

- восстановление функций почек и полное выздоровление;
- развитие интерстициального нефрита;
- развитие ХПН.

Профилактика ОПП возможна у пациентов с существующей хронической болезнью почек. Таким пациентам следует избегать малообоснованного назначения аминогликозидных антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, осмотически активных инфузионных растворов. При проведении рентгеноконтрастных исследований доказательная база (1, B) предполагает гидратацию содовым раствором и введение 2 г ацетилцистеина для предотвращения контрастиндуцированной нефропатии [7]. Профилактикой последующей потери функции почек после перенесенной ОПП, вероятно, может быть назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Литература

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Acute_kidney_injury#cite_note-pmid17331245 Crit. Care. — 2007. — Vol. 11(1). — P. 401. — Published online 2007 January 9, doi: 10.1186/cc5121.
2. Schneider J., Khemani R., Grushkin C. et al. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit // Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 38 (3). — P. 933–939.4.
3. Barclay L. Albuminuria, Estimated Glomerular Filtration Rate Independently Linked to Acute Kidney Injury // J. Am. Soc. Nephrol. — Published online July 29, 2010.
4. Jun M., Heerspink H.J., Ninomiya T. et al. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 5 (6). — P. 956–963.
5. Kainz A., Wilflingseder J., Mitterbauer C. et al. Steroid pretreatment of organ donors to prevent postischemic renal allograft failure: a randomized, controlled trial // Ann. Intern. Med. — 2010. — Vol. 153 (4). — P. 222–230.
6. Brown J.R., Block C.A., Malenka D.J. et al. Pharmaceutical Research Combination treatment reduces acute kidney injury due to infusion of contrast dye during cardiac catheterization JACC // Cardiovascular Intervention. — 2009. — Vol. 2 (11). — P. 1116–1124.



Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Екстрена медична допомога. Європейські стандарти — 2010»

31 березня — 1 квітня 2011 р.

м. Київ

Інформаційне повідомлення №3 Вельмишановний колего!

31 березня — 1 квітня 2011 р. у м. Києві за сприяння Всеукраїнської Ради Реанімації Державною науковою установою «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами спільно з Українським науково-практичним центром екстреної медичної допомоги та медицини катастроф і Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та за участі представників Європейської і Польської Ради Реанімації буде проведена **Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Екстрена медична допомога. Європейські стандарти — 2010»**, включена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України та НАМН України на 2011 рік (№27).

Програмні питання конференції:

1. Формування сучасних стандартів реанімації з точки зору доказової медицини. Проблеми і перспективи.
2. Стандарти Європейської Ради Реанімації 2010 року. Зміни порівняно з 2005 роком.
3. Організація медико-санітарної допомоги при масових ураженнях.
4. Актуальні питання надання екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі.
5. Сучасні можливості забезпечення прохідності дихальних шляхів.
6. Токсичні ефекти місцевих анестетиків.
7. Організація та методика підготовки фахівців з медичною та немедичною освітою з питань екстреної медичної допомоги.

Під час конференції буде проведений:

майстер-клас (лекції та тренінг) «Організація медико-санітарної допомоги при масових ураженнях» (А. Tszos, Г.Г. Рошин, А.А. Гудима).

АНКЕТА УЧАСНИКА

Прізвище	
Ім'я, по батькові	
Місце роботи	
Посада	
Науковий ступінь, вчене звання	
Адреса для листування	
Контактний телефон	
Електронна пошта	

У учасників конференції також буде можливість:
- побачити методику викладання на Європейських курсах

ALS (Advanced Life Support) та виконання алгоритму спеціалізованих реанімаційних заходів відповідно до стандартів Європейської Ради Реанімації (демонстраційний показ із використанням сучасних манекенів);

- отримати практичні навички з базових та спеціалізованих реанімаційних заходів у спеціальних (облаштованих манекенами) класах Навчально-тренувального центру ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС.

Одночасно з проведенням конференції буде проведено засідання **Проблемної комісії МОЗ України та НАМН України «Медицина невідкладних станів та медицина катастроф»**.

Для доповідей і показів запрошені:

1. **Bart Vissers** — секретар Європейської Ради Реанімації (Брюссель, Бельгія).
2. **Janusz Andres** — президент Польської Ради Реанімації (Краків, Польща).
3. **Arkadiusz Tszos** — старший асистент закладу медицини катастроф кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Collegium Medicum Ягеллонського Університету (Краків, Польща).
4. **Юрій Шиманський** — інструктор Європейської та Польської Рад Реанімації (Краків, Польща).

Форми та умови участі у конференції

Особиста участь, публікація статей, тез доповідей, стендова доповідь, майстер-клас, виставка рекламної продукції.

Для особистої участі у роботі науково-практичної конференції необхідно заповнити та вислати анкету учасника (див. Додаток 1) і відправити її за електронною адресою: Nauka@clinic-1.gov.ua.

Організаційний внесок за участь у конференції в сумі **150 грн.** сплачується під час реєстрації. Всі зареєстровані учасники Конференції, які сплатили організаційний внесок, отримують пакет учасника конференції (сертифікат, диск із матеріалами до конференції, постери Європейської Ради Реанімації тощо). Вартість сертифіката учасника окремо — **35 грн.**

Контактна інформація

Адреса: ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, Київ-01014, вул. Верхня, 5 (поряд з м. Дружби Народів), Оргкомітет конференції «Екстрена медична допомога. Європейські стандарти — 2010»

Тел. для довідок: (044) 254-68-54, (044) 286-47-00.

E-mail: Nauka@clinic-1.gov.ua, pavanno@rambler.ru

Інформацію про готелі м. Києва, їхнє знаходження на карті та резервацію місця Ви можете отримати на сайті: <http://www.kandagar.com/objects/hotels/kyev/index.htm>.

Прохання заздалегідь придбати квитки на зворотний проїзд та забронювати місця у готелі.

Тел. для довідок : (044) 286-47-00, (044) 254-68-54.

Додаткова інформація розміщена на веб-сайті установи: www.clinic-1.gov.ua.

Голова Оргкомітету конференції
Директор ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

Д.Д. Дячук



Запрошуємо Вас взяти участь у роботі ревматологічного симпозиуму

«Обґрунтування і клінічне застосування нових технологій в ревматології»

17–18 березня 2011 р.

Основні науково-практичні напрями Симпозиуму

- Застосування біологічної терапії згідно з міжнародними рекомендаціями та досвід використання в Україні.
- Застосування глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних засобів.
- Проблема глюкокортикоїдного та постменопаузального остеопорозу в ревматології.
- Аспекти фармакотерапії системних хвороб сполучної тканини.

Будуть прочитані лекції, проведені майстер-класи, наукові симпозиуми, диспути, тренінги.

В рамках симпозиуму буде проведено тренінг з основних принципів належної клінічної практики (GCP) проведення клінічних досліджень з видачею сертифіката встановленої форми. Вартість участі у тренінгу — 300 грн.

Місце проведення Симпозиуму

Початок роботи Симпозиуму відбудеться 17 березня 2011 р. о 10.00 в червоному залі «Будинку кіно» (вул. Саксаганського, 6).

Проїзд до «Будинку кіно» — станції метро «Палац спорту», «Республіканський стадіон».

Реєстрація учасників 17 березня з 8.30 у вестибюлі

Умови участі для делегатів та гостей

Усі зареєстровані учасники Симпозиуму, які сплатили організаційний внесок, отримають матеріали Симпозиуму (наукову програму, сертифікат учасника Симпозиуму) *Обов'язково до 4 березня 2011 р. надати інформацію про необхідність бронювання місць у готелі за тел. (044) 249-70-03.*

Адреса Оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», тел./факс (044) 249-70-03, 275-66-22
e-mail: stragh@bigmir.net

Генеральний спонсор

MSD (США)

Головні спонсори

ABBOTT (США), HOFFMANN-La ROCHE Ltd (Швейцарія), SERVIER (Франція), NOVARTIS (Швейцарія), TEVA (Ізраїль), PFIZER (США), ORION PHARMA (Фінляндія)

Директор ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», академік НАМН України, професор



В.М. Коваленко

Министерство здравоохранения Украины Украинский НИИ питания

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Уважаемые коллеги!

Нам приятно пригласить Вас на очередную ежегодную конференцию с международным участием «Современные аспекты рационального питания», которая пройдет в Киеве 14–15 апреля 2011 года. Данное мероприятие ориентировано на широкую медицинскую аудиторию — диетологи, гастроэнтерологи, терапевты, педиатры, аллергологи, эндокринологи и т.д. С учетом столь широких интересов запланированы следующие симпозиумы.

Структура конференции:

- пленарное заседание «здоровое питание населения — государственная, медицинская и общественная задача»;
- симпозиумы, посвященные влиянию продуктов и различных напитков на здоровье человека;

- симпозиумы, посвященные клинической диетологии.

Мы надеемся, что данное объявление заинтересует Вас, и Вы захотите принять участие в его работе.

С наилучшими пожеланиями,
секретариат конференции

Контактная информация:

e-mail: gaster@yandex.ru

Организационный комитет:

г. Киев, 01042, ул. Чигорина 18,

ОАО «Украинский НИИ питания»

тел. (044) 284-50-21, 284-51-21

**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!****Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції
«Актуальні питання сімейної медицини»,
що відбудеться 14 квітня 2011 року в м. Житомирі**

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, симпозіумів та конференцій 2011 р.

На конференцію запрошуються: професори, доктори медичних наук, провідні спеціалісти (для читання лекцій майстер-класу), вчені та дисертанти (для наукових доповідей), лікарі загальної практики — сімейної медицини, терапевти, педіатри, практичні лікарі інших спеціальностей. В роботі конференції планується участь фармацевтичних, медико-технічних, медичних та лабораторних фірм, які зорієнтовані на загальну практику — сімейну медицину.

Оргкомітет та його адреса:

кафедра внутрішньої та сімейної медицини
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
м. Вінниця, 21050, вул. 1-го Травня, 44

Усі питання щодо конференції просимо завчасно узгоджувати з оргкомітетом за тел.: (0432) 67-16-53 (9:00–17:00); тел./факс: (0432)67-44-21 (9:00–17:00); e-mail: pavlova1963@mail.ru

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!**Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції
«Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне
обструктивне захворювання легень»**

Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Асоціація фтизіатрів і пульмонологів України, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» та Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика інформують Вас про те, що 14 квітня 2011 року на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ, вул. М. Амосова, 10) відбудеться науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (початок о 9 год.).

Запрошуємо до участі в роботі конференції терапевтів, пульмонологів та алергологів.

Робота конференції буде проходити у вигляді науково-практичних доповідей та семінарів за участі провідних фахівців нашої країни.

Робочі мови конференції: українська та російська. В роботі конференції візьме участь приблизно 250 осіб.

Адреса оргкомітету конференції:

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, Національний інститут фтизіатрії і пульмонології НАМН України, професор Гаврисяк Володимир Костянтинович, тел. (044) 270-35-59
професор Дзюблик Олександр Ярославович, тел. (044) 270-35-61

електронна адреса: gavrysyuk@inbox.ru
oleksandrd@pulmon.kiev.ua

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЙ (АЯ) КОЛЛЕГА!

**Приглашаем Вас принять участие
в юбилейной X Всеукраинской научно-практической конференции**

«Актуальные вопросы детской кардиоревматологии»

Министерство здравоохранения Украины, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», детский специальный (специализированный) клинический санаторий «Здравница» информируют Вас о том, что 14–15 апреля 2011 года в г. Евпатории на базе детского специального (специализированного) клинического санатория «Здравница» состоится юбилейная X Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской кардиоревматологии».

Приглашаем принять участие в работе конференции детских кардиоревматологов, педиатров, кардиохирургов,

ортопедов, других специалистов, занимающихся вопросами детской кардиоревматологии.

Работа конференции будет проходить в виде пленарных, секционных заседаний и стендовых докладов.

Рабочие языки конференции: украинский, русский, английский.

В работе конференции примет участие ориентировочно 300 человек.

Адрес секретариата конференции:

АР Крым, 97408, г. Евпатория, ул. Дм. Ульянова, 58, Детская клиническая больница, кафедра педиатрии ФПО

Дусалева Татьяна Михайловна
тел. (06569) 3-35-71

электронный адрес: evpediatr@rambler.ru



Запрошуємо Вас взяти участь у роботі кардіологічного конгресу «XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ»

21–23 вересня 2011 р.

м. Київ

Основні науково-практичні напрями Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

Повна наукова програма буде розміщена за 2 місяці до початку Конгресу на сайті www.strazhesko.org.ua.

Умови участі для делегатів та гостей

Організаційний внесок (сплачується під час реєстрації) включає участь у наукових заходах Конгресу, отримання програмних матеріалів, відвідування виставки. Сума внеску буде повідомлена додатково.

Усі зареєстровані учасники Конгресу, які сплатили організаційний внесок, отримають матеріали Конгресу (наукову програму, збірник тез робіт, сертифікат учасника Конгресу).

Місце проведення Конгресу:

Палац мистецтв «Український дім», вул. Хрещатик, 2
Будинок Профсоюзів, Майдан Незалежності, 2 Проїзд — станції метро «Хрещатик», «Майдан Незалежності»

Урочисте відкриття Конгресу відбудеться у Національній опері України 21 вересня 2011 р. о 16.00

Правила оформлення тез

1. Тези оформляються на 1 стор. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова: українська, російська, англійська.

2. Структура тез:

- назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом);
- прізвища та ініціали авторів;
- заклад, в якому проводилося наукове дослідження, місто.

3. Текст тез має включати:

- ✓ мету дослідження;
- ✓ методи дослідження;
- ✓ отримані результати;
- ✓ висновки.
- ✓ Усі аббревіатури повинні мати розшифровку.

4. Тези приймаються в електронному вигляді в форматі Word на електронну адресу org-vavilova@yandex.ru.

В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файлу, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, номер роботи за порядком.

Наприклад: **ЗавгороднійВІДніпропетровськ1** — для першої роботи і **ЗавгороднійВІДніпропетровськ2** — для другої роботи. Ім'я файлу задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

- **Увага!** Разом із тезами обов'язково прислати в тому самому файлі інформацію про авторів (назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, контактний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом. **Обов'язково вказати, чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.**

Прізвище одного автора не повинно повторюватися більше 3 разів.

До уваги авторів: всі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені Організаційним комітетом без узгодження з авторами.

Останній термін приймання тез — 15 травня 2011 р.

Конкурс усних доповідей молодих вчених

- Тези усних доповідей для розгляду Оргкомітетом подаються до 01.05.2011 р. з поміткою «На конкурс молодих вчених» XII Національний конгрес кардіологів України. Тези приймаються в електронному вигляді в форматі Word на електронну адресу cardiom@bigmir.net. **Правила оформлення тез усних доповідей такі самі, як для звичайних тез.**
- До участі в конкурсі допускаються особи віком до 35 років на 01.01.2011 р.
- Автор (без співавторів) подає на конкурс тільки одну роботу.
- Для доповіді надається 10 хвилин.
- Результати конкурсу будуть оголошені під час проведення Генеральної асамблеї Асоціації кардіологів України.

Вимоги до стендових доповідей

Стенова доповідь (розмір: 90 см ширина, 100 см висота) має містити заголовок (назву роботи, ПІБ авторів, назву організації, місто) і коротке викладення наукової роботи (вступ, ціль, матеріали та методи, результати, висновки).

Адреса Оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», Оргкомітет XII Національного конгресу кардіологів України.

Тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09
e-mail: stragh@bigmir.net.



IV ВСЕУКРАИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ ОСНОВАТЕЛЯ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ УКРАИНЫ ПРОФЕССОРА И.И. СУХАРЕВА

«СУХАРЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ» «АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ СЕГОДНЯ»

21–22 апреля 2011 г.

Организаторы: Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А.Шалимова, Ассоциация ангиологов и сосудистых хирургов Украины

ОСНОВНЫЕ ПРОГРАММНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

Облитерирующие заболевания аорты и ее ветвей, что нового..?

Тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза

Хронические заболевания вен, что нового..?

Нестандартные ситуации в хирургии сосудов

Миниинвазивные вмешательства в хирургии сосудов

Вопросы консервативного лечения ангиологических больных

В рамках конференции планируется проведение мастер-классов.

Параллельно в рамках секционных заседаний будут проходить заседания участников «клубов по интересам» в форме панельной дискуссии, при которой возможно прямое общение с ведущими специалистами Украины.

Организатор конференции — ООО «Ворлдсервис групп», Киев, ул. Щорса, 32А, оф. 1А,
тел. (044) 209 08 59, 520 27 27, факс (044) 520 27 20,
e-mail: seminars@worldservice.ua
www.worldservice.ua

Материалы на конференцию и заявления на участие принимаются до 11 марта 2011 года.
e-mail: vascdep@mail.ru
www.vasc.com.ua

*Информация для фирм-участников, спонсоров
По вопросам участия в конференции обращаться:
e-mail: igor@worldservice.ua, тел. (044) 209-08-59*

Оргкомитет конференции:
Украина, Киев, ул. Героев Севастополя, 30
e-mail: vascdep@mail.ru
www.vasc.com.ua

Требования, предъявляемые к тезисам.

Тезисы должны отражать актуальность, цель, материалы и методы исследования, полученные результаты и заключение — без выделения разделов, без таблиц и рисунков.

Тезисы должны быть набраны в текстовом редакторе Word for Windows (версия не ранее 6.0), шрифт Times New Roman Cyrillic (размер 12), интервал 1,5, объем —

не более 2 страниц, от одного автора — не более 2 тезисов (см. образец).

Тезисы должны сопровождаться кратким резюме (5–6 строк) на русском и английском языках.

Материалы (**предпочтительно!**) подаются прикрепленным файлом к электронному письму, наш e-mail: vascdep@mail.ru.

Если Вы хотите выступить с сообщением на конференции, просим к посылаемым материалам приложить следующую информацию:

Название доклада _____

Ф.И.О. докладчика _____

Учреждение, адрес _____

Иллюстрационный материал (слайды, видеофильм) _____

Контактный телефон/факс/адрес _____

По вопросам публикации материалов и включения доклада в программу следует обращаться по e-mail: vascdep@mail.ru.

В связи с крайне сжатыми сроками издания сборника тезисы, не отвечающие перечисленным требованиям, редакционным советом **рассматриваться не будут. Редакционным советом рассматриваются материалы, при- сланные в Организационный комитет конференции не позднее 11 марта 2011 года.**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ



УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
ЧЕРЕПНО-ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВИХ
ХІРУРГІВ (УМЦЛХ)



КАФЕДРА ХІРУРГІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-
ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЦЯ МОЗ УКРАЇНИ



ГОЛОВНИЙ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИЙ
КЛІНІЧНИЙ ЦЕНТР «ГВК»
МІНІСТЕРСТВА ОБОРОНИ УКРАЇНИ



II З'їзд

УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ ЧЕРЕПНО-ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВИХ ХІРУРГІВ

Шановні колеги!

13-14 травня 2011 року в м. Києві відбудеться II з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, стоматологічна виставка, майстер-класи.

Адреса: м. Київ, вул. Госпітальна, 18, ГВКГ МО України (головний вхід з вул. Щорса)

Запрошуємо взяти участь у роботі з'їзду у зручній для Вас формі (доповідь, публікація в матеріалах конгреса, участь у виставці, проведення майстер-класу, спонсорство, реклама продукції та ін.).

ОСНОВНІ ТЕМИ:

13.05.2011р. – Щелепно-лицева хірургія:

- 1) Знеболення в стоматології та щелепно-лицевій хірургії.
- 2) Запальні процеси.
- 3) Онкологія щелепно-лицевої ділянки.
- 4) Травматологія щелепно-лицевої ділянки.
- 5) Реконструктивно-відновна хірургія щелепно-лицевої ділянки.
- 6) Пластична та естетична хірургія обличчя та шиї.

14.05.2011р. – Хірургічна підготовка порожнини рота до протезування зубів, хірургічний етап дентальної імплантації:

- 1) Передпротезна і передімплантатна хірургія.
- 2) Хірургічний етап дентальної імплантації.
- 3) Біоінженерія кісткової тканини, кістковозаміщуючі матеріали.
- 4) Ускладнення передпротезної, передімплантатної хірургії, хірургічного етапу імплантації.

З'їзд

zareestrovano
в МОЗ України
(21 залікова година,
реєстраційний №134
від 20.09.2010)

Організаційний внесок передбачає отримання матеріалів з'їзду, програми, сертифікату, каву-брейк.

Працюватиме виставка медичного обладнання та матеріалів.

Інформація по готелям конгресу

	1-м. номер	2-м. номер	п/люкс 2-м.	Телефон	E-mail
 «Кооператор»	400 грн.	500 грн.	810 грн.	(044) 287-24-63	-
 «Спорт»	480 грн.	510 грн.	570 грн.	(044) 289-76-20	reservation@ hotelsport.com.ua
 «Русь»	775 грн.	890 грн.	1065 грн.	(044) 256-40-20	reservation@ hotelrus.kiev.ua

Оргкомітет: 03680, Україна,
м. Київ, вул. Зоологічна, 1,
стоматологічна клініка НМУ,
кафедра хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії.
Т/ф: +3 (044) 483-18-79, 483-94-93.
E-mail: UACMFS@ukr.net
Сайт: www.uacmfs.at.ua

*Банківський розрахунок, безкоштовний для отримувача платежу, на рахунок секретаріату (прохання квитанцію зберігати): УАЧЩЛХ (для роботи), Код ОКПО 21667079, р/р 26006010401 в АКБ "Інтегралбанк", МФО 320735.

*Орг. внесок можна перевести поштою на адресу: 03057, Україна, м.Київ, вул. Зоологічна 1, Стоматологічна клініка НМУ, Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, **Боксер С.А.**