

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Гиповолемичный шок у пострадавших — патофизиология, диагностика, лечения

Г.Г. Роцин, В.О. Крилюк 5

АНАЛГЕЗИЯ

Лікування больового синдрому у ранній післяопераційний період у пацієнтів з травмами надп'ятого-гомількового суглоба

І.В. Шишка, М.О. Кожем'яка, С.М. Краснощоров, М.Л. Головаха 10

Применение препарата этодолак

С.С. Дубовская 15

Тізалуд в лікуванні міофасціальної больової дисфункції

Н.Л. Боженко 21

РЕВМАТОЛОГИЯ

Вакцинация при ревматических заболеваниях

Б.С. Белов, Е.Л. Насонов 25

Особенности ведения пациентов с сочетанной патологией —
остеоартрозом и гипертонической болезнью

Л.С. Полищук 32

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Клінічні і мікробіологічні переваги цефоперазону/сульбактаму (сульцефу)

І.Ю. Головач 37

КАРДИОЛОГИЯ

Анемический синдром при хронической сердечной недостаточности

Ю.С. Рудык, А.В. Болотских 42

АНГИОЛОГИЯ

Европейский промежуточный конгресс Международного союза флебологов

С.В. Сапелкин 48

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Абдоминальная боль при функциональных заболеваниях пищевого канала

Т.А. Соломенцева 52

Ж у р н а л «Практична ангіологія» —

міждисциплінарний
підхід до проблем
судинної патології

- кардіологам
- неврологам
- ендокринологам
- судинним хірургам
- терапевтам
- сімейним лікарям



Передплатний індекс — 94976
<http://angio.health-ua.com>

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

Зозуля Иван Саввич

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.

Д. м. н., профессор, Институт терапии НАМН 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 НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Заболотный Д.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Институт отоларингологии имени А.И. Коломийченко НАМН 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 НАМН 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 НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, Институт геронтологии НАМН 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 НАМН 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

Третько Н.Д.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН 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 НАМН Украины, Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова НАМН 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
Антон Вовчек

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 20.02.2012
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



Г.Г. Рощін, В.О. Крилюк,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, м. Київ

Гіповолемічний шок у постраждалих — патофізіологія, діагностика, лікування

Патогенез та патофізіологія

Гіповолемічний шок характеризується критичним зниженням переднавантаження на серце [1, 9].

З точки зору патогенезу можна виділити чотири форми.

1. Геморагічний шок на фоні гострої зовнішньої або внутрішньої кровотечі без значного пошкодження тканин.

2. Гіповолемічний шок на фоні критичного зниження об'єму циркулюючої плазми без гострої крововтрати внаслідок зовнішньої або внутрішньої втрати рідини, або недостатнього надходження рідини до організму.

3. Травматично-геморагічний шок на фоні гострої крововтрати та значних пошкоджень тканин із вивільненням медіаторів внаслідок дії зовнішніх фізичних або хімічних факторів (політравма).

4. Травматично-гіповолемічний шок на фоні критичного зниження об'єму циркулюючої плазми без гострої крововтрати з одночасним значним пошкодженням тканин та вивільненням медіаторів при значних термічних опіках, забоях м'яких тканин.

Гіповолемічний шок характеризується критичним зменшенням тканинної перфузії, викликаним гострим дефіцитом циркулюючої крові, зменшенням венозного притоку до серця і вторинним зниженням серцевого викиду. Основні причини, що викликають зниження об'єму циркулюючої крові: кровотеча, втрата плазматичної рідини і зневоднення [2, 6, 9].

Гіпотонія та зниження ударного об'єму серця активізують, перш за все, симпатичну нервову систему. Зростання постгангліонарного виділення норадреналіну відбувається завдяки стимуляції α -адренорецепторів, що призводить до звуження периферичних судин та централізації кровообігу зі зниженням перфузії шкіри, м'язів, органів черевної порожнини та нирок; одночасно викид адреналіну з мозкової речовини наднирників через стимуляцію β_1 -адренорецепторів підвищує скорочення серцевого м'яза та частоту серцевих скорочень. При цьому максимально підтримується перфузія центральної нервової системи та міокарда. При зриві

компенсаторних механізмів порушення мікроциркуляції та гіпоксія тканин супроводжуються активізацією системи згортання, фібринолізу, комплементу та калікреїн-кініну з виділенням різноманітних медіаторів (лейкотрієни, тромбоксан, цитокініни), які пошкоджують ендотелій капілярів. Даний стан може прогресувати та переходити в синдром системної запальної відповіді та поліорганної недостатності.

При більш детальному розгляді патофізіологічних змін в організмі, що виникають внаслідок гіповолемічного шоку, можна виділити декілька фаз [1, 3].

I фаза — дефіцит об'єму циркулюючої крові. Гострий дефіцит об'єму крові призводить до зменшення венозного притоку до серця та зниження центрального венозного тиску (ЦВТ). Внаслідок цього знижується ударний об'єм серця. Протягом першої години інтерстиціальна рідина спрямовується в капіляри, відповідно знижується обсяг інтерстиціального водного сектора. Загальний обсяг транскапілярного наповнення зростає максимум на 1 л.

II фаза — стимуляція симпатико-адреналової системи. Рефлекторна стимуляція барорецепторів викликає активізацію симпатико-адреналової системи. Порушення її зумовлює підвищення секреції катехоламінів, вміст яких зростає у десятки (норадреналін) та сотні (адреналін) раз. Збільшується симпатичний тонус серця, вен і артерій, зменшується вагусний вплив на серце. Стимуляція β -адренергічних рецепторів призводить до збільшення скорочувальної здатності міокарда та частоти серцевих скорочень. Стимуляція α -адренергічних рецепторів викликає скорочення селезінки, венозних судин, вазоконстрикцію у шкірі, скелетних м'язах, нирках, призводячи до централізації кровообігу. Цей механізм спрямований на підтримку кровообігу в мозку і серці за рахунок погіршення кровообігу в органах, що іннервуються блукаючим нервом (печінка, підшлункова залоза, кишечник), а також у нирках, шкірі та м'язовій системі. Вазоконстрикція об'ємних судин, що викликає зменшення ємності венозних судин, призводить до диспропорції між обсягом крові і ємністю судинного русла. В короткому інтервалі



часу ця реакція є захисною і при швидкій нормалізації об'єму крові настає одужання. Якщо ж дефіцит об'єму циркулюючої крові зберігається, на перший план виступають негативні наслідки тривалої ішемії, за рахунок яких досягається централізація кровообігу.

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи викликає затримку натрію, що міститься переважно в інтерстиціальному водному секторі. Цей механізм сприяє затримці рідини та заповнення обсягу цього сектора.

III фаза — гіповолемічний шок. Дефіцит об'єму крові, зменшення венозного повернення і тиску наповнення серця і тканинної перфузії на фоні триваючої адренергічної реакції є основними ланками гіповолемічного шоку.

Гемодинаміка

В результаті симпатoadренергічної реакції відбувається звуження судин, особливо артерій. Депо крові спустошуються, сила і частота серцевих скорочень підвищуються, відбувається мобілізація крові з легень, відкриваються артеріовенозні шунти. Обсяг внутрішньосудинного водного сектора частково збільшується внаслідок притоку інтерстиціальної рідини. Завдяки цьому на першому етапі гіповолемічного шоку може спостерігатися гіпердинамічна реакція кровообігу, зумовлена зниженням доставки кисню до тканин. Починається шок, який характеризується нормальним артеріальним тиском (АТ), тахікардією і холодним шкірним покривом [2, 4, 7, 9].

При тривалій кровотечі виникає вазоконстрикція пре- та посткапілярних судин, що призводить до зниження капілярного кровотоку. Із прогресуванням шоку накопичення продуктів метаболізму супроводжується розширенням прекапілярних сфінктерів, у той час як посткапілярні сфінктери залишаються звуженими (велика частина крові депонується в капілярах). Феномен централізації кровообігу супроводжується розвитком поліорганної недостатності.

Зниження кровотоку, що зумовлює ішемію органів і тканин, відбувається в певній послідовності: шкіра, скелетні м'язи, кінцівки, нирки, органи черевної порожнини, легені, серце, мозок.

При тривалій крововтраті АТ стає нижче 100 мм рт.ст., пульс — 100 уд./хв або більше. Відношення «частота серцевих скорочень (ЧСС)/сistolічний АТ» (САТ) — індекс шоку (ІШ) — вище 1. Цей стан (холодна шкіра, гіпотензія, тахікардія) визначається як фаза II, або декомпенсований шок (таблиця).

Таблиця. Гемодинаміка при гіповолемічному шоку

Показник	Компенсований шок	Декомпенсований шок
САТ, мм рт.ст.	> 100	< 100
ЧСС, за 1 хв	< 110	> 110
ЦВТ	Знижений	Знижений
ІШ	< 1	> 1

Реологічні порушення

Секвестрація крові і уповільнення капілярного кровотоку призводять до спонтанного згортання крові в капілярах. Типовими клітинними агрегантами є скупчення еритроцитів і тромбоцитів. Стаз крові і вихід з пошкоджених клітин субстанцій, що активують згортання, сприяють виникненню коагулопатії споживання, тобто витраті певних компонентів згортання: тромбоцитів, фібриногену, протромбіну [3, 5].

Транспорт кисню

При гіповолемічному шоку стимулюється анаеробний метаболізм, який, в свою чергу, зумовлює ацидоз. Дефіцит глобулярного обсягу супроводжується відповідним зниженням CaO_2 . При відносно помірній крововтраті тиск O_2 підтримується гіпердинамічним режимом кровообігу. Зниження серцевого викиду при значній крововтраті і шоку призводить до різкого зменшення тиску O_2 [1, 4, 8, 9].

Динаміка доставки кисню до тканин

При крововтраті до 10% об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і 30% глобулярного обсягу серцевий індекс (СІ) коливається в межах нормального діапазону, тиск O_2 не порушений. При крововтраті до 25% і дефіциті глобулярного обсягу до 40% СІ зростає до 5,3 л/хв на 1 м^2 , робота лівого шлуночка збільшується до 13,2 кг/хв, завдяки чому тиск O_2 фактично не порушується. Зниження тиску O_2 до 400–475 мл/хв на 1 м^2 настає при більш значній крововтраті — більше 30% ОЦК і дефіциті глобулярного обсягу понад 50%. При шоку спостерігається гіподинамічний режим кровообігу, СІ і робота лівого шлуночка знижені до критичного рівня. Індекс доставки кисню знижений до 230–137 мл/хв на 1 м^2 , тобто у 3–4 рази порівняно з нормою (520–720 мл/хв на 1 м^2) [1, 6].

Поліорганна недостатність

Тривала ішемія супроводжується недостатністю функцій нирок і кишечника. Сечовидільна та концентраційна функції нирок знижуються, але при своєчасному лікуванні цей стан може бути оборотним. При тривалій ішемії нирки повністю втрачають свої гомеостатичні функції.

При тривалій ішемії розвиваються некрози у слизовій оболонці кишечника, печінці, нирках і підшлунковій залозі. Порушується бар'єрна функція кишечника. Бактеріальні токсини, гістамін і метаболіти надходять у кровотік. Ці речовини можуть активізувати кінінову систему і пригнічувати функцію міокарда. Процес у легенях розвивається за типом респіраторного дистрес-синдрому (РДС). Зниження мозкового кровотоку супроводжується порушеннями функцій ЦНС аж до коми [2, 5, 7].

Поліорганна недостатність при гіповолемічному шоку:

- нирки — олігурія — анурія;
- кишечник — паралітичний ілеус, гострі виразки, порушення бар'єрної функції, вихід токсинів у кров;
- печінка — некрози, зниження функції;
- серце — порушення механізму Франка—Старлінга, зниження скорочувальної здатності міокарда;



- легені — порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення, розвиток РДС;
- мозок — запаморочення свідомості, кома.

Діагностика

Загальна клінічна картина

1. Порушення свідомості внаслідок гіпоксії головного мозку.
2. Блідість шкіри, холодний піт внаслідок вазоконстрикції, в деяких випадках ціаноз внаслідок недостатності притоку кисню.
3. Підвищена частота дихання та гіпервентиляція внаслідок гіпоксії та метаболічного ацидозу.
4. Гіпотензія та тахікардія внаслідок гіповолемії та активізації симпатико-адреналової системи.
5. Олігурія внаслідок зниження перфузії нирок.

Клінічна картина залежить від об'єму втраченої крові, швидкості крововтрати і компенсаторних механізмів організму. Мають значення й інші фактори: вік, конституція, супутні захворювання серця, легень [4].

Найважливіші критерії шоку: ЧСС, АТ, індекс Альтговера, ЦВТ, клінічні симптоми порушень гемодинаміки і функцій органів.

Для визначення залежності шоку від крововтрати зручно користуватися 4-ступеневою класифікацією (американська колегія хірургів).

1. Втрата 15% ОЦК або менше. Клінічні ознаки крововтрати можуть бути відсутні. У хворого, що знаходиться в горизонтальному положенні, немає симптомів крововтрати. Єдиною ознакою може бути збільшення ЧСС не менше ніж на 20 за хвилину, що виникає при вставанні з ліжка.

2. Втрата від 20 до 25% ОЦК. Основний симптом — ортостатична гіпотензія — зниження САТ не менше ніж на 15 мм рт.ст. У положенні лежачи АТ зазвичай збережений, але може бути дещо знижений. Цей стан при тривалій кровотечі може швидко перейти у наступну фазу. Систолічний тиск перевищує 100 мм рт.ст., ЧСС — 100–110 за 1 хв, ПШ — не більше 1.

3. Втрата від 30 до 40% ОЦК. Клінічна картина відповідає помірному або компенсованому шоку: холодна шкіра, симптом «блідих плям», ЧСС більше 100 за 1 хв, артеріальна гіпотензія в положенні лежачи на спині, олігурія. Критичними є падіння САТ нижче 100 мм рт.ст. і зростання ЧСС до 100 за 1 хв. Збільшення індексу шоку — більше 1.

4. Втрата близько 40% ОЦК. Клінічна картина відповідає тяжкому або декомпенсованому шоку: холодна шкіра, різка блідість, мармуровість шкіри, порушення свідомості аж до коми, відсутність пульсу на периферичних артеріях, падіння АТ, СІ, ПШ — більше 1,5, анурія. Втрата понад 40% ОЦК потенційно небезпечна для життя.

Базова діагностика

У всіх пацієнтів з підозрою на геморагічний або травматико-геморагічний шок слід шукати джерело кровотечі. Для цього необхідне повне об'єктивне обстеження пацієнта. Клінічна картина разом з вищеперерахованими діагностичними базовими параметрами забезпечує

орієнтовну клінічну оцінку гіповолемічного шоку. Крім того, слід враховувати індивідуальні фактори, такі як вік, супутні захворювання та прийом лікарських засобів. В цілому САТ нижче 90 мм рт.ст. у поєднанні з тахікардією та визначеним або наростаючим зниженням ОЦК розглядається як ознака шоку.

Розширена діагностика

1. Постановка центрального венозного катетера широкого діаметру для оптимального відновлення, вимірювання ЦВТ та аналіз газів крові центральної вени.

2. Інвазивні вимірювання АТ для моніторингу кровообігу при кожному скороченні серця та аналіз газів артеріальної крові.

3. Визначення гемоглобіну для оцінки ступеня тяжкості зовнішньої або внутрішньої кровотечі. На початковій стадії геморагічного або травматико-геморагічного шоку рівень гемоглобіну залишається в межах норми (одночасно і рівномірно відбувається втрата еритроцитів та плазми), в той час як при гіповолемічному шоку в вузькому значенні цього слова та при травматико-гіповолемічному шоку концентрація гемоглобіну та гематокрит підвищуються.

4. Визначення згортання, включаючи число тромбоцитів, протромбінів час (показник Квіка), тромбоцитарний час, антитромбін III та фібриноген.

5. Визначення рівня лактату в плазмі крові для оцінки порушень мікроциркуляції.

6. Визначення рівня креатинфосфокінази в плазмі крові для оцінки пошкодження м'язів та вмісту ліпази — для оцінки пошкодження підшлункової залози.

7. Постановка сечового катетера для визначення змін у погодинному діурезі.

8. Постійний моніторинг температури тіла — температура нижче 35 градусів впливає на функцію згортання.

Залежно від конкретної ситуації діагностика доповнюється ультразвуковим дослідженням, рентгенологічним дослідженням (комп'ютерна томографія, ангіографія) та екстреною ендоскопією. Розширена гемодинамічна діагностика за допомогою артеріального аналізу пульсового контуру показана тільки при вираженому гіповолемічному шоку з необхідністю застосування катехоламінів. В окремих випадках за допомогою ехокардіографії можлива напівкількісна оцінка ОЦК [2, 6, 8].

Лікування

Стратегія лікування гіповолемічного шоку

1. Забезпечення двох периферичних венозних доступів великого діаметру.

2. Центральний венозний доступ повинен бути забезпечений відразу після госпіталізації постраждалого. Багато використовувати три просвітні катетери, які дають можливість забезпечити швидке введення розчинів та одночасно здійснювати моніторинг ЦВТ, показник якого бажано підтримувати на рівні 10 мм рт.ст.

3. Здійснення адекватної вентиляції/оксигенації (FiO — 1,0) — підвищення FiO з 0,21 до 1,0 (зі зростанням розчиненого кисню з 0,3 до 2,3 мл/дл) відповідає



збільшенню концентрації гемоглобіну на 1,5 г/дл, що у дорослої особи з середньою масою тіла відповідає введенню 2 доз еритроцитарної маси.

Відновлення ОЦК

Вміст води в організмі становить близько 60% маси тіла. Його можна розділити на внутрішньоклітинну частину — 40% маси тіла та позаклітинну — 20% від маси тіла. Рідина розподілена в інтерстиціальному просторі (16% маси тіла) та рідкій плазми (4% маси тіла). Об'єм крові становить 7–8% маси тіла, 45% якої — це клітинний компонент. Внутрішньосудинний об'єм залежить від колоїдно-осмотичного тиску білків плазми. У зв'язку зі значними компенсаторними можливостями організму, що здатні знизити необхідність у кисні, плазматичне та клітинне згортання крові, втрату до 30% об'єму крові можна поповнювати колоїдними та кристалоїдними розчинами без застосування препаратів крові [9].

Кристалоїдні розчини не містять онкотично активних речовин, завдяки цьому швидко розподіляються між внутрішньоклітинним та інтерстиціальним простором. Оскільки тільки 25% розчинів залишаються у судинному руслі, необхідно набагато більше об'єму та повторне їх введення у порівнянні з колоїдними розчинами для відновлення однакового дефіциту. Зниження при цьому внутрішньосудинного колоїдно-онкотичного тиску з подальшим переходом рідини в інтерстиціальний простір може призводити до порушення газообміну в легенях, перфузії кишечника та загальної оксигенації тканин [5, 9].

Колоїдні розчини містять онкотично активні макромолекули та залишаються завдяки власному онкотичному тиску в судинному руслі. Альбумін людини та розчини білків через значну вартість рідко застосовують для відновлення втраченого об'єму. Їх замінюють штучними колоїдними розчинами, які оцінюють за такими характеристиками:

- максимальна об'ємна дія — початковий максимальний ефект об'єму у відсотках від введенного об'єму;
- тривалість об'ємної дії — час, протягом якого діє розчин на 100% у судинному руслі;
- період напіввиведення — час, протягом якого 50% розчину знаходиться у судинному руслі.

Усі штучні колоїдні розчини можуть викликати алергічні реакції. Також до побічних ефектів відносять вплив на ниркові каналці та згортальну систему крові.

Оскільки при гіповолемічному шоку поряд із внутрішньосудинним дефіцитом рідини спостерігається практично завжди недостатність рідини в інтерстиціальному просторі внаслідок її перерозподілення у судинне русло після наповнення судинного русла колоїдними розчинами — дефіцит, що залишився, компенсується електролітними розчинами у співвідношенні 1:1.

Принцип дії «реанімації малих об'ємів» гіперосмолярними або гіперосмолярно-гіперонкотичними розчинами базується на мобілізації рідини з інтерстиціального простору, еритроцитів та ендотелію судин за рахунок різкого приросту осмотичного або осмотично-онкотичного градієнта. Початкове покращення мікро- та макроциркуляції повинно стабілізуватися негайним поповненням мобілізованого об'єму та постійною компенсацією рідини.

Препарати крові

Еритроцитарна маса

У пацієнтів без фонових кардіологічних або церебральних порушень зі стабільним станом, в умовах нормоволемії, нормоксемії та нормотермії показанням для трансфузії є зниження вмісту гемоглобіну менше 60–70 г/л.

При показниках гемоглобіну вище 70 г/л трансфузія здійснюється тільки за наявності ознак гіпоксемії (тахікардія, депресія сегмента ST, підвищення концентрації лактату, надлишок основ, зниження SO_2 в центральній венозній та змішаній венозній крові) і при тривалій кровотечі.

Свіжозаморожена плазма

Згортаюча здатність плазми зберігається за наявності 20–30% факторів згортання крові, у зв'язку з цим необхідність у переливанні свіжозамороженої плазми виникає при втраті 70% об'єму крові. Показником є збільшення подовження часткового тромбоцитарного часу в 1,5 раз від норми та зниження показника Квіка, концентрації антитромбіну III та фібриногену, зменшення числа тромбоцитів більше ніж на 50%.

У клінічній практиці часто після введення 4 доз еритроцитарної маси переливається 1 доза свіжозамороженої плазми; при тривалій кровотечі це співвідношення підвищується до 1:1.

Тромбоцитарна маса

Показання для переливання клітинних факторів згортання, тобто тромбоцитарної маси, залежать від причини дефіциту або порушення функції тромбоцитів, а також від конкретної клінічної ситуації.

У пацієнтів з явною кровотечею або порушенням згортання переливання тромбоцитарної маси здійснюється в екстреному порядку при зменшенні кількості тромбоцитів до рівня $<50\ 000/\text{мкл}$, при концентрації $>100\ 000/\text{мкл}$ переливання не проводиться.

Катехоламіни

Пацієнтам з гіповолемічним шоком показано введення катехоламінів тільки як тимчасовий захід для компенсації рідини при тяжкій гіпотензії.

Спеціальні терапевтичні аспекти

Геморагічний шок

Геморагічний шок вимагає одночасної зупинки кровотечі і достатнього відшкодування об'єму крововтрати. Рішення щодо обсягу переливання приймається індивідуально. При внутрішній кровотечі спочатку проводиться обережне відновлення об'єму втраченої рідини з підтриманням відносної гіпотензії, щоб запобігти збільшенню крововтрати через підвищення АТ. Рекомендовані показники АТ при цьому — 70–80 мм рт.ст. Після хірургічної зупинки кровотечі компенсація об'єму повинна бути швидкою.

Гіповолемічний шок

Гіповолемічний шок у вузькому сенсі вимагає відшкодування дефіциту рідини в інтерстиціальному просторі за допомогою збалансованих повноцінних електролітних розчинів, при цьому враховується тривалість і тяжкість розвитку захворювання.



Травматично-геморагічний шок

При травматично-геморагічному шоку першорядним завданням є підтримка внутрішньосудинного об'єму за рахунок масивного переливання рідини. Для забезпечення адекватного відновлення об'єму рідини обов'язково визначається характер травми. У подальшій оцінці звертають увагу на показник АТ, ЧСС, діурез і аналіз газів крові. Насамперед вводять колоїдні розчини, як доповнення — електролітні розчини.

Приблизно у 50% пацієнтів з травматично-геморагічним шоком і політравмою одночасно має місце черепно-мозкова травма (ЧМТ), що часто визначає прогноз. Початкове підвищення внутрішньочерепного тиску практично завжди зумовлено об'ємною внутрішньочерепною кровотечею та/або недостатністю оксигенації ЦНС, при цьому у більшості пацієнтів у перші 24–96 годин після травми з різноманітних причин спостерігається вторинне підвищення внутрішньочерепного тиску. Тому можливі негативні ефекти відновлення об'єму втраченої крові на внутрішньочерепний тиск на початковому етапі лікування ЧМТ не мають суттєвого значення.

Основна мета при травматично-геморагічному шоку і ЧМТ (крім адекватної оксигенації за рахунок контрольованої нормовентиляції з початковим FiO_2 1,0) полягає в забезпеченні достатнього тиску перфузії головного мозку за рахунок масивної інфузії та в деяких випадках — введення катехоламінів [1, 6, 8].

Для забезпечення перфузії головного мозку рекомендується підтримання середнього АТ >90 мм рт.ст. і тиску перфузії головного мозку >70 мм рт.ст.

Для відновлення об'єму втраченої крові використовують колоїдні розчини з подальшим введенням повноцінних електролітних розчинів. Якщо ці заходи неефективні, вводять норадреналін в початковій дозі 0,05 мкг/кг маси тіла на хвилину.

Література

1. Бутылин Ю.П., Бутылин В.Ю., Бутылин Д.Ю. Интенсивная терапия неотложных состояний. — К.: Новый друк, 2003. — 528 с.
2. Глушко Л.В., Волошинський О.В. Алгоритми надання невідкладної допомоги у критичних станах: Навчальний посібник. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 208 с.
3. Гуманенко Е.К., Гаврилин С.В., Бояринцев В.В., Гончаров А.В. Дифференцированная тактика анестезиолога-реаниматолога в остром периоде травматической болезни // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — №4. — С. 26–29.
4. Интенсивная терапия угрожающих состояний / Под ред. В.А. Корякина, В.И. Страшнова. — СПб., 2002. — 288 с.
5. Клепач М.С. Травматический шок. Синдром длительного позиционного сдавления (СПЗ). Классификация, диагностика, лечения та надання невідкладної допомоги // Галицький лікарський вісник. — 2005. — Т. 12, №2. — С. 75–81.
6. Ковальчук Л.Я., Гнатів В.В., Бех М.Д., Нанасюк А.М. Анестезиология, реанимация та інтенсивна терапія невідкладних станів: Навчальний посібник. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 324 с.
7. Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трещинского, Ф.С. Глумчера. — К.: Вища школа, 2004. — 582 с.
8. Чуев Н.П., Молчанов В.И., Владыка А.С., Медведев В.Т. Интенсивная медицина. — Симферополь: Таврия, 2003. — 368 с.
9. Ханс-Антон Адамс, Андреас Флемінг, Ларс Фрідріх, Хайнер Рушulte. Атлас по неотложной помощи. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 214 с.



Лікування больового синдрому у ранній післяопераційний період у пацієнтів з травмами надп'яtkово-гомiлкового суглоба

Травми надп'яtkово-гомiлкового суглоба є одними з найбільш частих ушкоджень опорно-рухового апарату. Вони займають одне з провідних місць як за частотою, так і за важливістю їх анатомо-функціональних наслідків. За даними літератури їх кількість становить 12–24% по відношенню до всіх пошкоджень кісток скелета і від 30 до 60% по відношенню до переломів кісток гомілки. За даними зарубіжної статистики (Michelson et al., 2003) ушкодження в ділянці надп'яtkово-гомiлкового суглоба також посідають провідне місце в структурі скелетної травми.

Кількість травм цієї ділянки зростає і зустрічається у 60–70% осіб працездатного віку. Аналіз літературних даних показав, що переломи кісток, що утворюють надп'яtkово-гомiлковий суглоб, більше ніж у 50% випадків супроводжуються підвивихами і вивихами таранної кістки, що свідчить про залучення до патологічного процесу капсульно-зв'язкового апарату.

Тривалий час у лікуванні ушкоджень надп'яtkово-гомiлкового суглоба, що супроводжуються підвивихами, вивихами, переломами кісток, що зчленовуються зі зміщенням уламків, домінувала консервативна тактика лікування — закрита ручна репозиція і фіксація гіпсовою пов'язкою. Проте численні дослідження показали, що такий підхід до лікування даного типу пошкоджень далеко не завжди є виправданим, тому що результатом вибору подібної тактики без адекватного усунення порушень анатомічної цілісності кісткових і капсульно-зв'язкових структур є хронічна нестабільність надп'яtkово-гомiлкового суглоба. Згодом, нерівномірне навантаження на суглобові поверхні зумовлює раннє зношування суглобового хряща і в 9–25% випадків стає однією з причин розвитку остеоартрозу, що, в свою чергу, може призводити до інвалідності пацієнта (за різними даними — від 5 до 30% випадків).

На сьогодні все ширшими стають показання для застосування оперативних методів при лікуванні даної групи хворих.

Використання сучасних високоінформативних методів діагностики — ультразвукового дослідження

(УЗД), комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) — дозволяє отримати більш детальну інформацію про стан кістково-хрящового та капсульно-зв'язкового апарату суглоба, зробити висновок щодо характеру пошкодження і спланувати повноцінне хірургічне відновлення пошкоджених елементів суглоба. Сьогодні найбільш частим способом оперативного лікування переломів кісток у ділянці надп'яtkово-гомiлкового суглоба є внутрішній остеосинтез за допомогою різних типів фіксаторів із відкритим відновленням ушкоджень капсульно-зв'язкового апарату. Зі збільшенням частоти оперативних втручань при травмах надп'яtkово-гомiлкового суглоба виникли нові проблеми у веденні пацієнтів у післяопераційний період, післяопераційному знеболюванні, реабілітації.

Одним із важливих питань у лікуванні ушкоджень надп'яtkово-гомiлкового суглоба є вибір засобів і методів адекватного знеболення пацієнтів після внутрішнього остеосинтезу переломів кісток, що його утворюють.

За даними літератури від вираженого больового синдрому в післяопераційний період страждають від 40 до 75% пацієнтів, при цьому в 45–50% випадків інтенсивність болю є середньою і високою.

Адекватна терапія післяопераційного болю є невід'ємною частиною хірургічного лікування, яка не тільки зменшує страждання пацієнта, але й знижує частоту післяопераційних ускладнень, прискорює реабілітацію і зменшує час перебування хворих у стаціонарі, що має важливе економічне значення.

У більшості розвинених країн післяопераційне знеболювання здійснюється відповідно до прийнятих національних та міжнародних стандартів. Тим не менше, надзвичайно важливим є використання наявного досвіду і даних доказової медицини, що викладені в посібниках та рекомендаціях, які добре зарекомендували себе, зокрема «Acute Pain Management: Scientific Evidence» (2005), «Postoperative Pain Management — Good Clinical Practice» (2005) та ін.

Для післяопераційного знеболювання частіше використовуються препарати таких груп: опіюїдні анальгетики,



неопіодні анальгетики, ад'ювантні препарати та місцеві засоби. Однією з основних світових тенденцій у проведенні післяопераційного знеболювання є все більш широке застосування неопіодних анальгетиків — нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і парацетамолу. У різних європейських клініках частота призначення даних препаратів як базису післяопераційного знеболювання становить від 45 до 99%. Це пов'язано, насамперед, з тим, що використання наркотичних анальгетиків, таких як морфін, омнопон, промедол та інших, є небезпечним щодо розвитку великої кількості побічних ефектів, таких як пригнічення дихання, серцево-судинні реакції, диспепсичні розлади, мала терапевтична широта, розвиток звикання тощо. Особливо важливо враховувати можливі негативні ефекти у хворих похилого та старечого віку з супутньою патологією.

У зв'язку з цим, за наявності помірного або сильного болю в післяопераційний період найбільш патогенетично обгрунтованим є застосування препаратів групи НПЗП, які мають виражені анальгетичні та протизапальні властивості. Механізм їх дії в основному зумовлений пригніченням синтезу простагландинів ферментом циклооксигеназою (ЦОГ), що каталізує розщеплення арахідонової кислоти на різні простагландини, які є основними медіаторами запалення. Дані препарати мають низку переваг порівняно з опіоїдами — не пригнічують дихальний центр, не впливають на стан серцевого м'яза і психомоторні функції.

Із препаратів, що пригнічують активність ЦОГ як 1-го, так і 2-го типу, найбільш застосовуваними є диклофенак, кеторолак і кетопрофен, які включені в усі європейські рекомендації та протоколи післяопераційного знеболювання.

Великі надії були пов'язані з впровадженням у клінічну практику селективних інгібіторів ЦОГ-2. На сьогоднішній день з препаратів цієї групи доступні німесулід, целекоксиб, мелоксикам, еторикоксиб та ін. Проте в даний час селективні інгібітори ЦОГ-2 є предметом пильних міжнародних досліджень, спрямованих на вивчення безпеки їх застосування, тому що в ряді публікацій наведено дані про появу небажаних реакцій при їх застосуванні у хворих з патологією серцево-судинної системи, а також побічних дій на шкіру та слизову оболонку.

Побічні ефекти НПЗП включають можливі реакції з боку травного каналу (диспепсія, нудота, біль у животі, ерозивно-виразкові ураження, кровотечі, пронос), центральної нервової системи (головний біль, запаморочення, сонливість, порушення уваги, депресивна симптоматика і психічні розлади), алергічні реакції (шкірний висип, бронхоспазм); також можливі порушення функції печінки та нирок, слуху, зору, еритродермія, синдром Лайєлла. Проте численні дослідження показали, що виникнення негативних ефектів характерно, в основному, для тривалого застосування зазначених препаратів. При парентеральному введенні коротким курсом для післяопераційного знеболювання побічні ефекти не спостерігаються або зустрічаються вкрай рідко.

Вибираючи спосіб післяопераційного знеболювання при лікуванні пошкоджень надп'яtkово-гомількового суглоба, ми прагнемо розв'язати низку завдань: підвищити

якість життя пацієнтів у післяопераційний період, мати можливість проведення післяопераційної функціональної реабілітації у ранній післяопераційний період і знизити частоту післяопераційних ускладнень.

Тому підбір досить потужного, безпечного та економічно прийняттого препарату для проведення післяопераційного знеболювання є надзвичайно важливим для травматології та ортопедії.

Серед неселективних НПЗП особливий інтерес представляє диклофенак (Раптен 75 Немофарм, Сербія) — натрієва сіль [2-(2,6-дихлорфеніл)-аміно]-фенілоцтової кислоти. Він має цілу низку переваг і в даний час визнаний «золотим стандартом» серед інших НПЗП. Маючи помірну селективність відносно ЦОГ-2 (співвідношення інгібуючої активності щодо цього ферменту та його фізіологічної ізоформи ЦОГ-1 становить приблизно 1:1), цей препарат поєднує високу знеболюючу і протизапальну активність із цілком задовільною, порівняно з більшістю інших НПЗП, переносимістю.

Переносимість диклофенаку успішно витримувала порівняння з селективними НПЗП в ході ряду рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), зокрема масштабного 18-місячного MIDAL (диклофенак проти еторикоксибу, n=34 701). Це дозволило одному з провідних світових експертів з питання ефективності та безпеки цього класу лікарських засобів G. Singh віднести цей препарат до числа «низькотоксичних» НПЗП.

Метою даного дослідження стало клінічне вивчення ефективності та безпеки застосування препарату Раптен для проведення аналгезії в післяопераційний період хворим з ушкодженнями надп'яtkово-гомількового суглоба.

Матеріали та методи дослідження

На базі клініки травматології та ортопедії Запорізького державного медичного університету в період з 2009 до 2011 рр. було проведено клінічне дослідження ефективності та безпеки препарату Раптен для купірування раннього післяопераційного больового синдрому (до 7 днів) у 52 хворих після виконання у них оперативних втручань у зв'язку з пошкодженням надп'яtkово-гомількового суглоба. Серед прооперованих пацієнтів було 33 чоловіка і 19 жінок, середній вік — $39 \pm 4,5$ року. Маса тіла пацієнтів становила від 57 до 93 кг, зріст — від 158 до 190 см. У дослідження включали хворих із внутрішньосуглобовими переломами дистального метаепіфіза великогомілкової кістки, переломами кісточок, таранної кістки з пошкодженнями капсульно-зв'язкового апарату надп'яtkово-гомількового суглоба. Усім хворим проводили мало- і помірно-травматичні оперативні втручання з помірно і значно вираженим больовим синдромом у післяопераційний період. Ступінь операційного ризику за шкалою ASA становила від 1 до 3 балів. Операції виконували під спінальною або провідниковою анестезією.

Пацієнтів було розподілено на 3 групи:

- першу групу склали 13 пацієнтів (4 жінки і 9 чоловіків), у яких знеболювання в ранній післяопераційний період здійснювали наркотичними анальгетиками — розчином омнопону (0,02 г внутрішньом'язово) 1–2 рази на добу залежно від ступеня прояву больового синдрому;



- друга група — 19 пацієнтів (8 жінок і 11 чоловіків), які в післяопераційний період отримували лорноксикам 8 мг внутрішньовенно 2 рази на день протягом 3 днів;
- третя група — 20 пацієнтів (7 жінок і 13 чоловіків), які в післяопераційний період отримували диклофенак (Раптен) 75 мг внутрішньом'язово 2 рази на день протягом 3 днів.

Результати оцінювали лікар і пацієнт. Суб'єктивну інтенсивність болю пацієнти оцінювали за стандартною 10-бальною аналоговою шкалою болю (ВАШ): 0 балів — відсутність болю, 10 балів — нестерпний біль. Крім того, проводився контроль виникнення побічних явищ.

Математичний аналіз отриманих результатів дослідження проводили відповідно до загальноприйнятих правил варіаційної статистики. Для оцінки достовірності відмінностей використовували t-критерій Стюдента.

Результати та їх обговорення

Як видно із даних таблиці 1, у першій групі (знеболювання омнопонум) при оцінці за п'ятибальною шкалою (1 — ефект відсутній, 2 — виражений слабо, 3 — виражений помірно, 4 — виражений добре, 5 — відмінний ефект) було отримано такі дані: відсутність ефекту не зазначив жоден пацієнт, в одного пацієнта відзначено слабкий ефект, у 6 — помірний, у 6 — добрий, жоден хворий не відзначив відмінний ефект після застосування наркотичних анальгетиків. Таким чином, позитивний ефект від введення препарату спостерігався у 92,3% випадків.

При застосуванні препарату лорноксикам (друга група) отримано такі дані: відсутність ефекту не відзначив жоден пацієнт, 2 пацієнти відзначили слабкий ефект, 9 — помірний, 6 — добрий, 2 — відмінний ефект після внутрішньовенного введення препарату. Таким чином, позитивний ефект від введення препарату спостерігався у 94,75% випадків.

При оцінці клінічної ефективності препарату Раптен (третя група) за п'ятибальною шкалою встановлено, що відсутність ефекту не відзначив жоден пацієнт, 1 пацієнт відзначив слабкий ефект, 7 — помірний, 9 — добрий, 3 пацієнта вказали на відмінний ефект після внутрішньом'язового введення препарату. Таким чином, позитивний ефект застосування Раптену спостерігався у 95% випадків.

Таблиця 1. Оцінка ефективності купірування болю за суб'єктивною оцінкою пацієнтів (n=52)

Знеболюючий ефект	Перша група	Друга група	Третя група
Відсутній	0	0	0
Слабкий	1	2	1
Помірний	6	9	7
Добрий	6	6	9
Відмінний	0	2	3
Усього	13	19	20

Результати оцінки ефективності знеболювальної терапії за ВАШ показали, що в усіх групах інтенсивність

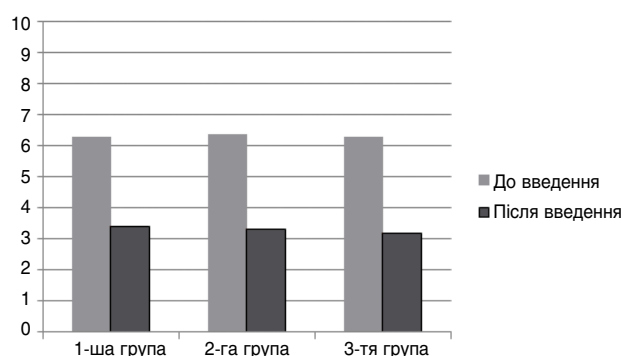


Рисунок. Динаміка змін інтенсивності больового синдрому за ВАШ після першого введення знеболюючого препарату (n=52)

больового синдрому в післяопераційний період до введення анальгетиків була порівняною і знаходилася приблизно на однаковому рівні (рисунок, табл. 2). В усіх групах рівень інтенсивності болю становив $6,3 \pm 1,2$; $6,4 \pm 1,3$ та $6,3 \pm 1,1$ бала відповідно. Після першого введення знеболюючого препарату відмічено: при внутрішньом'язовому застосуванні Раптену в післяопераційний період хворі оцінили інтенсивність больового синдрому в середньому на рівні $3,4 \pm 1,5$ бала, після застосування лорноксикаму — $3,3 \pm 1,3$ бала, після введення наркотичних анальгетиків — $3,2 \pm 1,7$ бала, тобто ефективність Раптену, лорноксикаму і наркотичних засобів перебуває у порівняних межах.

Таблиця 2. Динаміка змін інтенсивності больового синдрому за ВАШ після першого введення знеболюючого препарату (n=52)

Інтенсивність болю, бали	Перша група	Друга група	Третя група
До введення	$6,3 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,3$	$6,3 \pm 1,1$
Після введення	$3,4 \pm 1,5^*$	$3,3 \pm 1,3^*$	$3,2 \pm 1,7^*$

Примітка: * — вірогідні відмінності порівняно зі станом показника до лікування ($p < 0,05$).

Максимальний ефект застосування Раптену було відзначено у хворих після менш травматичних операцій (остеосинтез LCP пластинами та канюльованими гвинтами при переломах кісток, відновлення капсульно-зв'язкового апарату надп'яtkовогомілкового суглоба). Швидкість настання знеболюючого ефекту при внутрішньом'язовому застосуванні Раптену порівняна із внутрішньом'язовим введенням наркотичних анальгетиків і дещо менша, ніж при внутрішньовенному введенні лорноксикаму, однак тривалість ефекту перевищує як наркотичні засоби, так і лорноксикам.

У першій групі (використання омнопону) у 2 хворих спостерігалася ускладнення у вигляді нудоти і блювання після початку лікування. Скарг з боку серцево-судинної, дихальної або нервової систем виявлено не було.

У другій групі (знеболювання лорноксикамом) мали місце два ускладнення, які проявилися виникненням диспепсичних явищ на другий день після початку лікування (один випадок) і тахікардією (один випадок). Після відміни препарату негативні ефекти повністю зникли. Скарг з боку дихальної або нервової систем виявлено не було.

Раптовий біль?

ПОТУЖНИЙ
УДАР ПО БОЛЮ,
ПЕРЕВІРЕНИЙ
ЧАСОМ



✓ Швидко

✓ Надійно

✓ Зручно



Раптен!

Hemofarm



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.

Виробник: «Hemofarm», Сербія. Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська 9/2 офіс. 52

...



При застосуванні препарату Раптен для знеболювання в післяопераційний період спостерігалось одне ускладнення, яке проявилось виникненням диспепсичних явищ (нудота, дискомфорт у надчеревній ділянці) на другий день після початку лікування. Відміною препарату негативний ефект повністю усунуто. Скарг з боку серцево-судинної, дихальної або нервової систем виявлено не було (табл. 3).

Таблиця 3. Частота і види ускладнень знеболюючої терапії (n=52)

Побічні явища	Перша група	Друга група	Третя група
Система кровотворення	0	0	0
Центральна нервова система	0	0	0
Серцево-судинна система	0	1	0
Шлунково-кишковий тракт	2	1	1
Сечовидільна система	0	0	0
Алергічні реакції	0	0	0
Усього	2	2	1

Висновки

Препарат Раптен є ефективним при болю середньої інтенсивності у хворих після оперативного лікування пошкоджень над'яtkово-гомількового суглоба і може бути використаний як моноаналгезія в післяопераційний період.

Використання препарату Раптен внутрішньом'язово дозволяє усунути больовий синдром у короткий термін і на тривалий період.

Застосування препарату Раптен є ефективним і безпечним для знеболювання пацієнтів з ушкодженнями над'яtkово-гомількового суглоба в післяопераційний період, дозволяє якісно виконувати завдання, які стоять перед травматологом при виборі препарату для післяопераційної аналгезії: підвищити якість життя пацієнтів у післяопераційний період, дати можливість проведення функціональної реабілітації в ранній післяопераційний період, знизити частоту післяопераційних ускладнень.

Література

1. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Project chairman / N. Rawal. – 2005. – 57 p.
2. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome // Br. J. Anaesth. – 2001. – Vol. 87. – P. 62–72.
3. Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data // Br. J. Anaesth. – 2002. – Vol. 89. – P. 409–423.
4. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2nd ed., 2005 (endorsed Royal College of Anaesthetists, UK) – 31 OS.
5. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач. – 2002. – №4. – С. 15–19.
6. Махмудов Х.М., Лобачева Г.В., Харьков А.В., Рахимов А.А. Лечение послеоперационной боли // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – №4. – С. 19–22.
7. Овечкин А.М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000.
8. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Леванович Д.А., Борзенко А.Г. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – №4. – С. 1–5.
9. Bowler D.B. et al. In: Cousins M.J., Phillips G.D., eds. Acute Pain Management. – 1986.
10. Cousins M., Power I. In: Wall P. D., Melzack R, eds. Textbook of Pain. 4th ed. – 1999.
11. Forrest J.B., Camu F., Greer I.A., Kehlet H. et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery // Br. J. of Anaesthesia. – 2002. – Vol. 88.
12. Forrest J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // Anesth Clinics N. Am.: Ann. Anesth. Pharmacol. – 1997. – Vol. 1.
13. Summers K., Wilson R. The management of drug safety in the new Europe: ketorolac, a case study // Pharmaceutical Med. – 1994. – Vol. 8.



Применение препарата этодолак

Боль является основной жалобой, которую предъявляют пациенты врачам всех специальностей, обращаясь в лечебные учреждения. Известно, что болевой синдром является необходимым биологическим сигналом о возможном или уже произошедшем повреждении тканей. При поражении опорно-двигательного аппарата боль часто становится доминирующей проблемой. Это определяет функциональную и социальную активность пациента. Известно, что механизмы формирования болевого синдрома при болезнях опорно-двигательной системы многообразны, и это обуславливает необходимость применения широкого спектра лекарственных средств.

Наиболее универсальным патологическим механизмом, лежащим в основе болезней опорно-двигательной системы, является воспаление. При отдельных нозологических формах воспалительный процесс в разной степени взаимосвязан с факторами невоспалительного характера. Все известные типы боли — ноцицептивная, нейрогенная, психосоматическая — могут принимать участие в формировании болевого синдрома у конкретного пациента [1, 16, 21, 28, 29].

Важной проблемой является хронизация болевого процесса. В последнее десятилетие результаты многочисленных эпидемиологических исследований распространённости хронической боли убедительно показывают значительный рост числа пациентов, страдающих часто рецидивирующей и хронической болью в нижней части спины, суставах, головной и висцеральной болью, различными болевыми синдромами скелетно-мышечного и нейрогенного происхождения. Авторами подчеркивается, что подобная тенденция сохраняется, несмотря на появление все новых лекарственных препаратов анальгезирующего действия, длительное применение которых ведет к лекарственным осложнениям, нередко опасным не только для здоровья, но и для жизни пациентов.

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) хронической болью является болевое ощущение, которое продолжается сверх нормального периода заживления. Наиболее приемлемым

сроком для оценки боли как хронической считается ее продолжительность более 3 месяцев [62].

Патогенетически хроническая боль, независимо от этиологического фактора, является следствием процессов в периферической и центральной нервной системе и есть ответом на длительную болевую стимуляцию каскада изменений, которые впоследствии постепенно приобретают характер типового патологического процесса [27, 28, 53].

Важно обратиться к общеизвестной классификации анальгетических лекарственных препаратов:

- препараты центрального действия — средства, способные оказывать более сильное действие и вызывать активную лекарственную зависимость;
- препараты периферического действия, тормозящие синтез простагландинов, который играет важную роль в локальных механизмах боли и воспаления, в процессах передачи боли;
- вторичные анальгетики (адьюванты) — вещества, влияющие на нервные и/или психические процессы: моторно-мотивационные и когнитивные компоненты боли [43–47].

Направленность патогенетической терапии имеет стратегический характер и состоит в замедлении прогрессирования заболевания, достижении ремиссии.

Как показывают результаты рандомизированных контролируемых исследований, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата эффективно уменьшают боль, улучшают общее самочувствие пациента, снижают локальное и системное воспаление, что проявляется достоверной положительной динамикой таких показателей, как индекс Ричи и длительность утренней скованности [7, 12, 14, 20, 49].

НПВП являются патогенетическим средством в лечении острой и хронической боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением [4, 31, 40].

Еще одним направлением применения НПВП является уменьшение выраженности менструальных спастических реакций. Данная группа препаратов способствуют более быстрому закрытию *ductus arteriosus*. Также НПВП



нашли применение при воспалительных офтальмологических заболеваниях, шоке, периодонтите, спортивных травмах и лечении осложнений химиотерапии злокачественных новообразований. Имеются литературные сообщения о антипролиферативном действии аспирина и НПВП на слизистую оболочку кишечника, что позволило обсуждать потенциальную возможность их применения у больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки [32, 33].

На сегодняшний день доказано, что НПВП способны проникать в ткань центральной нервной системы, в результате чего они влияют и на периферический, и на центральный механизм развития боли, обеспечивая при этом значительный противовоспалительный эффект. В этом их существенное преимущество по сравнению с иными симптоматическими средствами. Следует отметить, что сами пациенты считают эффективное обезболивание важнейшим критерием квалификации врача и уровня медицинской помощи [20, 33, 37, 56, 64].

Наиболее перспективной и удобной для практического применения при лечении хронических болевых синдромов различного происхождения представляется классификация болеутоляющих средств.

Среди большого количества препаратов данного направления хотелось бы обратить внимание на препарат этодолак и рассмотреть основные механизмы его действия и показания к применению, опираясь на данные исследований отечественных и зарубежных ученых.

В вышеупомянутой классификации препарат этодолак входит в группу Б (вещества преимущественно периферического действия; ингибиторы циклооксигеназы [ЦОГ] в периферических тканях, а также в центральной нервной системы. Пункт 3. Вещества, избирательно ингибирующие ЦОГ-2) [18, 48].

Таким образом, фармакологические препараты группы Б действуют преимущественно на первые два звена патогенеза хронической боли, ослабляя периферическую ноцицепцию и связанную с ней периферическую сенситизацию нервной системы.

Отмечено, что в последние годы внимание специалистов привлекают НПВП нового поколения, отличающиеся селективным действием на активность ЦОГ-2. Данное свойство позволяет, при сохранении болеутоляющих свойств и противовоспалительного действия, избежать негативных органных поражений. Результаты нескольких исследований показали, что анальгетический эффект ингибиторов ЦОГ-2 при оценке интенсивности болевого ощущения по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) эквивалентен нестероидным противовоспалительным препаратам неселективного действия [8, 18, 54].

Анальгетический эффект ингибиторов ЦОГ-2 обусловлен также их центральным действием, поскольку этот фермент накапливается в нейронах задних рогов спинного мозга и усиливает проведение ноцицептивной информации в высшие отделы центральной нервной системы [17, 66].

Важной характеристикой НПВП является продолжительность полужизни в плазме крови. Средний период полужизни этодолака составляет 3,0; 6,5 (0,3), в скобках дано стандартное отклонение при двухфазной элиминации.

В зависимости от периода полужизни НПВП делятся на две основные категории: короткоживущие — имеющие продолжительность полужизни не более 4 часов; длительноживущие — у которых этот показатель составляет 12 часов и более. Следует обратить внимание, что кинетические параметры НПВП в синовиальной жидкости и ткани могут существенно отличаться от сывороточных, в этом случае различия между НПВП по периоду полужизни в синовии становятся менее существенными, чем в кровяном русле. При этом синовиальная концентрация длительноживущих препаратов коррелирует с уровнем в сыворотке крови, а при приеме короткоживущих препаратов она сначала низкая, затем существенно нарастает и может превышать сывороточную концентрацию. Это позволяет объяснить длительно сохраняющуюся клиническую эффективность короткоживущих препаратов [35].

Отмечено также, что многие НПВП обладают особым физико-химическим свойством — имеют несколько изоформ. Этот феномен получил название хиральности, когда трехмерное репозиционирование дает возможность получить несколько форм одной и той же молекулы. Различают S- и R-изомеры. Считают, что S-изомеры обладают всеми активными фармакологическими свойствами НПВП. Многие из НПВП являются рацематами — смесью S- и R-изомеров. Так, этодолак имеет более низкую концентрацию в плазме активного S-изомера и большую — неактивного R-изомера. Чистые изоформы имеют большую водорастворимость, чем рацематы [15, 57, 59].

Исходя из этого, они могут быстрее абсорбироваться и, соответственно, оказывать быстрый анальгетический эффект. Для купирования острой боли и лихорадки чистые изомеры могут иметь преимущество перед рацематами.

Таким образом, перед назначением любого из НПВП следует тщательно ознакомиться с его физико-химическими свойствами, включая липофильность, степень возможной концентрации в синовиальной жидкости, феномен хиральности, характер таблетированной (капсулированной) формы, поскольку каждая из перечисленных позиций может быть клинически значимой.

Авторами отмечено, что знание механизмов действия НПВП позволило сформировать рабочую классификацию и разделить все существующие НПВП на четыре группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ЦОГ-2 ингибиторы является достаточно условным). Этодолак в данной классификации относят в группу преимущественно селективных ингибиторов ЦОГ-2 [30, 34].

В ходе выбора лекарственного препарата и схемы лечения следует обращать внимание на эффекты, обусловленные зависимостью «доза—концентрация». Поскольку НПВП существуют в плазме в двух основных формах (связанной и несвязанной с альбумином) и активной формой является несвязанная фракция, можно ожидать, что основные эффекты будут определяться не общей концентрацией препарата в плазме крови, а концентрацией его несвязанной (свободной) формы. Неадекватное отношение к этому факту может привести к развитию всего спектра токсических эффектов препарата. Взаимоотношения между концентрацией НПВП в биологической матрице и их эффективностью или токсичностью являются клинически значимыми.



Большинство НПВП метаболизируется в печени по трем известным путям: окисление, связывание или комбинация первого и второго пути. Основные пути выведения — экскреция с желчью и мочой. Причем некоторые НПВП при выделении с желчью подвергаются повторному всасыванию в кишечнике и вновь попадают в печень [9, 10, 15, 41, 42].

В кругах ученых разгораются споры. Имеются данные из работы профессора и почетного президента Научного института имени Уильяма Гарвея в Лондоне сэра Джона Вэйна (John Vane), который подчеркнул, что термин «коксиб» — это химическая, а не фармакологическая дефиниция, и часто он используется некорректно. Вэйн заметил, что существуют 5 лекарств, которые зарекомендовали себя как селективные ингибиторы ЦОГ-2: три относятся к старым противовоспалительным средствам (сюда входит и препарат этодолак) и два более новых лекарственных средства. В некоторых работах этодолак и другие препараты данной группы описывались как «действующие преимущественно на ЦОГ-2» и/или «ЦОГ-1 сберегающие средства». Однако Вэйн считает, что такие определения были неточными. Эти средства следует просто отнести к «селективным ингибиторам ЦОГ-2». Вопрос селективности по отношению к ЦОГ-2 подвергается детальному обсуждению. Доктор Фриз представил континуум препаратов этой группы. Они все обладают 5–20-кратной селективностью к ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1. И, наконец, доктор МакКарти считает, что селективность — это лишь одна сторона проблемы. Клиницисты не должны заботиться о механизмах действия, а должны сосредоточиться на исходах и эффективности. Доктор Фриз согласился, что клинические исходы более важны, чем фармакологические данные, и заявил, что единственный путь к доказательству различий между лекарствами — это их прямое сравнение. Однако исследования по сравнению препаратов, куда входит препарат этодолак, никогда не будут проводиться, так как клинические исследования не обладают достаточной мощностью для демонстрации тех небольших различий, которые между ними существуют. В настоящее время принято считать, что выбор препарата больше зависит от характеристик больного [13].

Рассмотрим рекомендации по применению препарата этодолак.

Этодолак выпускается в капсулах по 200, 300, 400 мг. Химическое название: 1,8-Диэтил-1,3,4,9-тетрагидропирано[3,4-b]индол-1-уксусная кислота; рацемическая смесь R- и S-изомеров. Брутто-формула: $C_{17}H_{21}NO_3$.

Характеристика вещества. Белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде, растворим в спиртах, хлороформе и диметилсульфоксиде, водном растворе полиэтиленгликоля.

Показания к применению. Обладает противовоспалительным, жаропонижающим и болеутоляющим действием; применяется при лихорадочных состояниях, головной боли, невралгиях и др., в качестве противоревматического средства, для лечения дегенеративного артрита, альгодисменореи, болевого синдрома после операций и травм, для обезболивания в онкологии (при наличии метастазов в кости).

Показания к применению по нозологической классификации (МКБ-10):

M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный.

M10 Подагра.

M13.9 Артрит неуточненный.

M15-M19 Артрозы.

M45 Анкилозирующий спондилит.

M79.0 Ревматизм неуточненный.

R52.2 Другая постоянная боль.

Способ применения и дозы. В качестве обезболивающего и жаропонижающего средства рекомендуется: перорально 200–400 мг (4–8 мг/кг) каждые 6–8 часов. Максимальная терапевтическая доза — 1200 мг в день. Доза должна быть подобрана в соответствии с возрастом пациента, реактивностью организма, уровнем препарата в сыворотке крови и его переносимостью. Для усиления анальгетического эффекта возможно сочетание с наркотическими анальгетиками, антидепрессантами, а также медикаментозными средствами, например, чрескожной электростимуляцией нерва. Пациентам старшего возраста и пациентам с нарушением функции почек или печени дозу уменьшают на одну треть или наполовину. Ульцерогенное действие препарата можно предотвратить назначением антацидов. Для предотвращения язвообразования пациентам группы риска назначают мизопростол (перорально 100–200 мкг в сутки). Пути выведения — почки, печень [60, 65].

Фармакология. Этодолак — НПВП, производное индолуксусной кислоты, имеет в составе тетрагидропираноиндольное ядро. Угнетает синтез простагландинов в очаге воспаления, таким образом препарат снижает чувствительность болевых рецепторов к медиаторам воспаления, таким как гистамин, серотонин, кинины. Этодолак ингибирует ЦОГ и подавляет синтез простагландинов из арахидоновой кислоты. Кроме того, препарат обладает урикозурическим действием [60, 65].

Основным механизмом его действий является инактивация фермента циклооксигеназы, в результате чего нарушается биосинтез простагландинов, простаглицлинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты. В норме циклооксигеназа катализирует образование предшественников простагландинов (эндопероксидов) из арахидоновой кислоты. Как следствие уменьшения продукции простагландинов — уменьшается их пирогенное влияние на центр терморегуляции гипоталамуса. Кроме того, уменьшается сенсibilизирующее влияние простагландинов на чувствительные нервные волокна типа C, что приводит к понижению их чувствительности к болевым медиаторам. Активность этодолака приблизительно в 3 раза выше, чем у аспирина. Этодолак оказывает максимальный анальгетический эффект в терапевтической дозе и может вызвать повреждение слизистой оболочки желудка и как результат — образование язвы. Лечение может быть обусловлено нарушением биосинтеза простагландинов E (простаглицлинов), обладающих цитопротекторным действием на слизистую оболочку пищевого канала. Авторами отмечено, что этодолак переносится лучше, чем другие препараты данной группы. Вследствие уменьшения продукции простагландинов снижается тонус и сократимость миометрии во время родов, а также преждевременное закрытие у плода артериального (боталлова) протока [60, 65].



Фармакокинетика. После приема внутрь препарат этодолак хорошо всасывается из пищевого канала. $C_{\max}$ достигается в плазме примерно в течение 1 часа и составляет 18 мг/мл. Биодоступность препарата составляет 68 мг/мл в час и не зависит от приема пищи или антацидов. Практически полностью связывается с белками плазмы; свободная фракция составляет 1,2–4,7%. V_d — 0,4 л/кг, плазменный клиренс — 41 мл/ч на 1 кг массы тела. $T_{1/2}$ составляет 7 часов. Связывание с белками плазмы — 99%. Плазменный Cl составляет 30–55 мл/ч на 1 кг массы тела. Биотрансформируется в печени. Только 1% выводится с мочой в неизмененной форме, остальное — в виде метаболитов: 13% — глюкурониды, 29% — гидроксированные и 33% — неидентифицированные дериваты.

Начало действия. Анальгетический эффект при пероральном приеме наступает в течение 15–30 минут. Максимальная концентрация в плазме при пероральном приеме наблюдается через 1–2 часа. Продолжительность действия при пероральном приеме — 4–6 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными веществами. При совместном применении с другими НПВП, антикоагулянтами и алкоголем возрастает риск образования эрозивно-язвенных поражений и кровотечений пищевого канала. Усугубляет токсичность лития, метотрексата, дигоксина, циклоспорина (за счет замедления выведения). Препарат уменьшает диуретический эффект спиронолактона. Уменьшает гипотензивный эффект блокаторов β -адренорецепторов. Уровень этодолака в сыворотке возрастает при приеме аспирина, фенobarбитала. Всасывание этодолака в пищевом канале снижается при приеме антацидов, активированного угля, молока. Являясь ингибитором биосинтеза простагландинов, препарат блокирует натрийуретическое действие фуросемида и спиронолактона. Усиливает эффекты пероральных антикоагулянтов (фениндион) и гепарина. Усиливает антиагрегантные свойства тиклопидина (при их одновременном применении необходим контроль длительности кровотечения). Этодолак может усиливать гипогликемическое действие сульфонамидов.

Токсичность. Токсический диапазон не зарегистрирован. Симптомы острой интоксикации: сонливость, тошнота, рвота, летаргический сон, парестезии, дезориентация во времени и пространстве, боль в животе, желудочно-кишечное кровотечение. Антидоты: специфических антидотов нет [60, 65].

Лечение осложнений и отравления. Прекратить введение препарата, провести коррекцию нарушений водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия; обеспечить нормальную вентиляцию и кровообращение (проходимость дыхательных путей, оксигенотерапия, внутривенная регидратация, вазопрессоры). Очистить желудок путем назначения противорвотных средств (например, сиропа корня ипекакуаны в дозе 30 мл или 0,5 мл/кг, запивая 200 мл или 4 мл/кг воды) или путем промывания желудка с последующим приемом внутрь активированного угля (50–100 г или 0,5–1 г/кг). Форсированный щелочной диурез (бикарбонат натрия внутривенно, при необходимости — фуросемид внутривенно); симптоматическая терапия [60, 65].

Этодолак способен угнетать функцию тромбоцитов, особенно у пациентов, принимающих антикоагулянты; в таких случаях требуется регулярный клинический контроль. В случае развития кровотечений лечение прекращают.

У пациентов с сердечной недостаточностью, циррозом печени, хронической почечной или печеночной недостаточностью, во время лечения диуретиками, а также у пациентов пожилого возраста необходим контроль функции печени и почек в начале лечения.

При определении уровня билирубина с использованием реактива Эрлиха на фоне приема этодолака может возникнуть ложноположительный результат (присутствие фенольных метаболитов этодолака в моче).

Препарат не следует применять у детей младше 15 лет.

Авторы еще раз обращают внимание на меры предосторожности при приеме препарата этодолака. Простагландины играют важную роль в поддержании почечной перфузии у пациентов с патологией преренального участка почечной артерии. Таким больным лучше не назначать этодолак, поскольку это может вызвать дозозависимое уменьшение образования простагландинов, вызвав почечную декомпенсацию.

Также необходимо тщательное наблюдение за показателями гемостаза у пациентов с нарушениями коагуляции, получающими этодолак.

Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к этодолаку и аллергическими поражениями (носовыми полипами, отеком Квинке или бронхообструктивным синдромом в анамнезе), а также больным с аллергией на таргразиновые красители. Применять осторожно у больных с нарушением функции печени и почек, гипопротромбинемией и дефицитом витамина К. Этодолак может вызвать развитие почечной недостаточности у пациентов с нарушением почечной функции, пороками сердца, дисфункцией печени.

При продолжительном приеме этодолака необходимы анализ кала на скрытую кровь каждые 14 дней, определение уровня в сыворотке крови креатинина и общий анализ мочи каждые 1–2 месяца.

Не использовать во время беременности! Препарат обладает тератогенным действием. В третьем триместре может привести к развитию у плода первичной легочной гипертензии, преждевременному закрытию артериального (боталлова) протока, внутриутробной гибели плода [60, 65].

Опираясь на доступные литературные источники, рассмотрим исследования, в которых изучались эффекты и особенности в применении препарата этодолак в разных отраслях медицины.

Рассмотрим направления лечения ревматоидного артрита. Авторы считают, что цель лечения ревматоидного артрита заключается в уменьшении воспаления и устранении боли, а также в предотвращении разрушения и деформации кости. Своевременное лечение заболевания способно улучшить функцию, остановить повреждение суставов и предотвратить возможную нетрудоспособность. Оптимальное лечение ревматоидного артрита состоит из комбинации препаратов, отдыха, а также упражнений, укрепляющих сустав. Для лечения ревматоидного артрита применяют два класса препаратов: быстродействующие лекарства первой линии и лекарства



второй линии замедленного действия. Препараты первой линии применяют для уменьшения боли и воспаления, к ним относится и этодолак [63].

Ряд исследований указывает на эффективность применения этодолака при ревматоидном артрите. В самом масштабном исследовании (R. Lightfoot, 1997) показано, что этодолак в дозе 600 мг в сутки и пироксикам 20 мг в сутки в целом сопоставимы по эффективности, однако только этодолак 600 мг в сутки обеспечивал достоверное снижение скорости оседания эритроцитов — важного маркера интенсивности воспалительного процесса. В исследовании W.C. Dickett и соавторов (1993) улучшение состояния к концу исследования отметили 56% пациентов в группе этодолака. Преимущества этодолака также продемонстрированы в исследовании M. Schattenkirchner и коллег (1991), где улучшение состояния к концу наблюдения, по оценкам пациентов, было отмечено в 47%, а по оценкам врачей — в 40%. При данной патологии G. Lonaue и соавторы (1993) также проводили сравнение этодолака 400 мг в сутки и диклофенака 150 мг в сутки, где в группе этодолака отмечено достоверное улучшение состояния 58% участников группы этодолака, а в исследовании M.F. deQueiros и коллег (1991) была отмечена сопоставимая эффективность и благоприятный профиль безопасности этодолака 400 мг в сутки и напроксена 1000 мг в сутки.

В последние годы ревматологами разных стран отмечается рост числа больных реактивными артритами, ассоциированными с урогенитальной инфекцией. По данным Института ревматологии РАМН больные реактивными артритами составляют около 10% пациентов ревматологических стационаров, причем на долю урогенных артритов приходится 50–75% всех случаев заболевания реактивными артритами. Этот факт обусловлен, с одной стороны, высокой распространенностью заболеваний, передаваемых половым путем, с другой — появлением новых методов лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, что помогает установить правильный этиологический диагноз и избежать гипердиагностики ревматоидного артрита.

В диагностике урогенных артритов, наряду с клиническими особенностями течения заболевания, большое значение имеют следующие моменты:

- хронологическая связь с перенесенной острой урогенитальной инфекцией;
- наличие хронических заболеваний мочеполовой системы;
- обнаружение антигенов хламидий и/или антител к ним;
- обнаружение антигена HLA B27.

Что касается клинических проявлений урогенных артритов, необходимо, прежде всего, остановиться на характере суставного синдрома.

Обратим внимание на клинические формы. Артрит (олигоартрит) обычно начинается остро, с выраженными экссудативными проявлениями. У молодых мужчин и подростков возможно повышение температуры тела до фебрильных цифр, у женщин чаще наблюдается субфебрилитет. Как правило, в дебюте заболевания поражаются суставы нижних конечностей: коленные, голеностопные суставы, мелкие суставы стоп, характерно

поражение периартикулярных тканей, которое приводит к «сосискообразной» деформации пальцев стоп. Характерны асимметричность и ступенчатость поражения, наличие энтезопатий (чаще возникают ахиллодния и подпяточный бурсит). Особенностью урогенных артритов является и вовлечение в процесс илеосакральных сочленений, обычно одностороннее. При урогенных артритах быстро развиваются амиотрофии в зоне суставных поражений, которые исчезают в процессе успешного лечения.

Внесуставные проявления урогенных артритов складываются из поражения мочевыводящих путей, слизистой оболочки глаз, полости рта, поражения кожи и внутренних органов.

Передний уретрит наблюдается в дебюте заболевания, предшествуя суставному синдрому. В связи с тем, что протекает он стерто, субклинически большинство больных не обращаются на этой стадии за медицинской помощью. При хронизации процесса уретрит становится тотальным, осложняется хроническим простатитом, эпидидимитом. У женщин чаще всего развивается эндоцервицит, который проявляется скудными выделениями из влагалища. Женщины обращаются к гинекологу лишь при появлении осложнений, таких как хронический аднексит, нарушение менструального цикла, бесплодие. Частым проявлением мочеполовой инфекции является острый или рецидивирующий хронический цистит, хронический пиелонефрит.

Для урогенных артритов характерно также поражение слизистой оболочки полости рта: эрозивные или афтозные стоматиты, глосситы.

Вовлечение внутренних органов в патологический процесс происходит при длительном, упорном высокоактивном течении заболевания. Поражение сердца может проявляться миокардиодистрофией, миокардитом, в очень редких случаях — перикардитом и эндокардитом, при котором возможно формирование аортальной недостаточности. Неврологические нарушения варьируют от вегетативных расстройств до редких случаев менингита и менингоэнцефалита.

При лабораторном обследовании обычно выявляется ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), положительные ревматические пробы (повышение уровня С-реактивного белка, серомукоидов, α -глобулинов, фибриногена). Ревматоидный фактор не определяется. При определении антигенов гистосовместимости обнаруживается антиген HLA B27.

Фармакотерапия суставного синдрома при урогенных артритах должна начинаться с применения НПВП. Среди ученых нет однозначного ответа, какой из огромного количества современных НПВП предпочтительней для лечения урогенных артритов. В подборе того или иного препарата важную роль играет индивидуальная чувствительность и переносимость. Хорошо зарекомендовали себя в лечении урогенных артритов производные индолуксусной кислоты (этодолак). Они обладают высокой противовоспалительной активностью и некоторыми авторами рассматриваются как препараты первого ряда в лечении серонегативных спондилоартропатий [2, 3, 6, 36, 38, 50–52].

В литературных источниках указывается, что проблема развития опасных кардиоваскулярных осложнений



при использовании НПВП изучена недостаточно. По всей видимости, риск инфаркта миокарда на фоне приема препарата оценивался лишь в одной эпидемиологической работе, проведенной финскими учеными. По результатам статистического анализа значение относительного риска инфаркта для нимесулида составило 1,69. Это значение приближалось к соответствующим показателям для группы препаратов, куда входит и этодолак [19, 58].

Имеется относительно немного клинических исследований, в которых эффективность и безопасность НПВП изучалась в течение длительного времени. Так, Р. Locker и сотрудники провели сравнение нимесулида 200 мг или этодолака 600 мг у 199 больных остеоартрозом в ходе 3-месячного исследования. Лечебное действие оценили как «хорошее» или «превосходное» 68% больных, принимающих этодолак. Надо отметить, что этодолак относится к селективным НПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью. Тем не менее, общее число побочных эффектов в обеих исследуемых лечебных группах не отличалось [5, 20, 32, 61].

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование было проведено для сравнения эффективности и безопасности этодолака и диклофенака в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Результаты исследования показывают, что пролонгированная форма этодолака 400 мг является эффективным НПВП для облегчения боли, вызванной остеоартрозом. Пациенты, а также исследователи указали, что этодолак имеет хорошую переносимость. Также наблюдался отличный профиль безопасности относительно желудочно-кишечных симптомов и влияния на функции печени в группе пациентов, принимавших этодолак [39].

Еще в одном исследовании цель работы заключалась в рассмотрении клинической эффективности и рентабельности НПВП — этодолака и других препаратов данной группы — в лечении остеоартрита и ревматоидного артрита. В анализ включены 29 рандомизированных клинических исследования, в которых сравнивался этодолак с плацебо или другим препаратом. По сравнению с последними этодолак в дозе 600–1000 мг в сутки был в одинаковой степени более эффективным с эквивалентной или более высокой гастроинтестинальной толерантностью (осложнения только в области верхних отделов пищевого канала: перфорация, обструкция или кровотечение; относительный риск 0,39; доверительный интервал 0,12–1,24). Применение препарата ассоциировалось со значительно меньшей частотой гастроинтестинальных событий (перфорация, язва или кровотечение; относительный риск 0,32; доверительный интервал 0,15–0,71). Сообщений о случаях острого инфаркта миокарда (ОИМ) не было.

Экономическое моделирование в QALY на обследуемых в ходе исследования пациентов демонстрирует широкий коридор возможных затрат. Затраты в QALY могут индивидуально меняться в зависимости от того, является ли пациент «стандартным» или же «с высоким риском», а также от выбора неселективного препарата и его комбинирования [55].

Еще в одном исследовании авторами изучалась эффективность и безопасность препарата этодолак 400 мг. В этом исследовании было отмечено, что при применении внутри

этодолак быстро абсорбируется из пищевого канала. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60 минут и составляет 18 мкг/мл. Связывание с белками плазмы крови — 95%, свободная фракция составляет 1,2–4,7%. Период полувыведения из плазмы крови — около 7 часов. Этодолак метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками (до 60% в виде метаболитов). На фоне полученных результатов авторами было подтверждено эффективное действие препарата на артрологический статус больных остеоартрозом. Отмечено, что препарат имеет хороший обезболивающий эффект в период обострения, положительное влияние на клиническое течение заболевания и по критериям суставного и воспалительного индексов Ричи. Положительный эффект терапии по данным врача и пациента зафиксирован в 76,6% случаев, отличный — в 23,3% случаев по оценке врача и в 26,6% — по оценке пациента. На протяжении 2-недельного курса лечения не выявлено побочного действия препарата на сердечно-сосудистую систему и пищевой канал. При наличии язвенной болезни в анамнезе пациентам в ходе исследования дополнительно назначать лансопразол в дозе 15 мг в сутки [7, 11, 22–25].

В систематическом обзоре Y.F. Chen и соавторов (2008), посвященном оценке эффективности, безопасности и фармакоэкономическим аспектам применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в лечении суставного болевого синдрома, определена эффективность и безопасность применения этодолака при остеоартрозе коленных суставов и ревматоидном артрите. Таким образом, этодолак зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное средство для купирования боли при данной патологии. В результате этого этодолак можно рекомендовать для широкого применения у пациентов с суставным болевым синдромом. Переносимость этодолака при однократном применении сопоставима с плацебо (S.K. Tirunagari и соавт., 2009).

Доказательная база эффективности и безопасности этодолака подробно проанализирована британскими экспертами в рамках программы Health Technology Assessment (НТА). По результатам определено, что этодолак зарекомендовал себя как высокоэффективное болеутоляющее средство при остеоартрите и ревматоидном артрите с большей степенью безопасности по сравнению с неселективными НПВП. Его применение сопровождалось более низкой частотой неблагоприятных событий, в том числе гастроинтестинальных, при сходной эффективности с неселективными ингибиторами ЦОГ. В связи с этим этодолак может широко рекомендоваться в лечении заболеваний суставов и купировании боли различной этиологии.

Литература

1. Ананьев Л.П. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 04, №8.
2. Аснер Т.В., Горяев Ю.А., Макаренко С.П. Клинические варианты хронического течения урогенных реактивных артритов. Тез. докладов 2-го Всероссийского съезда ревматологов. — Тула, 1997. — С. 10–11.
3. Бабаева А.Р. Фармакотерапия артритов, ассоциированных с урогенитальной инфекцией. — Режим доступа: <http://www.volg-admin.ru>.

Полный список литературы, включающий 66 пунктов, находится в редакции.



Тізалуд в лікуванні міофасціальної больової дисфункції

За висловом Ч. Шерінгтона: «Біль — сторожовий пес здоров'я». Гострий біль відіграє «позитивну» фізіологічну роль, сигналізує про пошкодження тканин, запускає імобілізацію речовин для забезпечення найбільш сприятливих умов для загоєння. Водночас неконтрольований біль може відігравати негативну роль, не тільки створюючи дискомфорт для пацієнта, а й провокуючи ускладнення з боку практично всіх органів і систем. Міжнародна асоціація з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP) на одній з Європейських конференцій розглянула питання контролю болю як одне з прав людини. Відповідно до визначення IASP біль — це неприємне сенсорне та емоційне переживання, пов'язане з наявним або потенційним пошкодженням тканин, або ж описується пацієнтом термінологією такого пошкодження (IASP, 1979). Реакція на одне й те саме больове подразнення може значно варіювати залежно від генетичної схильності, культурних традицій пацієнта, віку, статі та деяких інших факторів. Якщо звернутися до епідеміології больових синдромів, одними з найчастіших є біль у спині та м'язах — 56%. Біль у спині зустрічається за узагальненими даними у 40–80% популяції. У віці від 20 до 64 років біль у спині турбує 24% чоловіків і 32% жінок. Найчастіше найбільш виражений біль у спині спостерігається в осіб віком 50–64 роки [5–8]. Дорсалгія входить у трійку лідерів серед основних причин тимчасової втрати працездатності [5]. Ця проблема має не тільки медичний, але й вагомий соціально-економічний аспект, оскільки найчастіше страждають люди працездатного віку, що зумовлює, в свою чергу, значні економічні витрати, пов'язані з лікуванням дорсалгії. Оскільки наявність болю є основною причиною звернення хворих до лікаря, щоб надати повноцінну допомогу з метою усунення больового синдрому — необхідно розуміти патогенетичні механізми його виникнення.

Однією з найчастіших причин болю у спині є міофасціальний больовий синдром (МФС). За даними О.Г. Морозової, близько 84% дорослого населення хоча б раз у житті мають епізод болю в поперековому відділі, а 40–70% — у шийному. Скелетно-м'язовий

біль становить близько 30% серед хронічних больових синдромів [6, 7]. МФС може зустрічатись як самостійно, так і в структурі вертеброгенного рефлекторного м'язово-тонічного синдрому [8]. У цьому випадку на фоні болісного м'язового спазму з'являються активні тригерні точки, характерні для міофасціального болю. У складному причинно-наслідковому каскаді при дорсалгії болісний м'язовий спазм є одним із облігатних симптомів, що спочатку має компенсаторно-приспосувальний характер, а з часом формує власну алгічну систему та породжує «замкнене коло» (біль — м'язовий спазм — біль). Часто важке фізичне навантаження призводить до збільшення напруження в паравертебральних м'язах, а також до надривів у сполучно-тканинних оболонках, в м'язових волокнах та місцях прикріплення м'язів. Втягнення в тривале навантаження нетренованих м'язів (холод, рефлекторне напруження при патології внутрішніх органів, хребта, неправильний руховий стереотип) також призводить до формування болю та тонічного м'язового спазму за рахунок збільшення метаболічної активності та викиду біологічно активних речовин [6–8]. У жінок МФС розвивається частіше, ніж у чоловіків. В умовах постійної патологічної аферентації послаблюються гальмівні процеси, що призводить до підвищення тону всього м'яза. В патогенезі гіпертонусу беруть участь як місцеві, спінальні сегментарні механізми, так і супрасегментарні структури, включаючи еферентні низхідні шляхи: ретикулоспінальний, руброспінальний та пірамідний. Розвиток м'язового спазму можливий за механізмом так званого вісцеро-соматичного рефлексу за участі симпатичної ланки вегетативної нервової системи [6, 7]. У спазмованих м'язах погіршується перфузія та виникає гіпоксія, що супроводжується викидом медіаторів запалення та активацією больових рецепторів. Крім того, недостатнє розслаблення м'язового каркасу зумовлює формування локальних гіпертонусів. З часом у зонах локальних гіпертонусів формуються особливі тригерні точки, що містять множинні локуси сенситизації, які складаються з одного чи кількох сенситизованих нервових закінчень.



Клінічно тригерна точка — це ділянка підвищеної чутливості в межах локального м'язового потовщення, що виявляється різкою болісністю при пальпації. Таким чином, термін «міофасціальний синдром» досить точно відображає локалізацію патологічного вогнища (м'яз чи фасцію) та означає наявність в ній тригерних точок. Тригерні точки — патогномонічна ознака МФС.

Факторами ризику виникнення МФС є вік, важка фізична праця, особливо тривалі статичні навантаження, різкі повороти тулуба та вібрація; тривала іммобілізація, стиснення м'язів, порушення харчування (зокрема гіповітаміноз В, С, а також недостатність К та Mg); патологія внутрішніх органів, тривале неправильне положення тіла, хронічний емоційний стрес [1, 6, 7].

Провокуючими факторами можуть стати раптовий різкий рух, травма, перенапруження м'яза, локальне переохолодження, гострий емоційний стрес. Міофасціальна дисфункція може ускладнювати хвороби вісцеральних органів, суглобів, при цьому змінюючи паттерн первинного больового синдрому. Наприклад, при ішемічній хворобі серця можуть формуватися та активуватися тригерні точки в сходящих м'язів, малому і великому грудному м'язам [1, 6, 7].

Розрізняють великі та малі критерії діагностики МФС.

Великі критерії (обов'язкові):

- скарги на регіональний біль;
- наявність «тугого» тягу у м'язі при пальпації;
- підвищена чутливість в межах «тугого» тягу;
- характерний паттерн відображеного болю або чутливих розладів (парестезій);
- обмеження об'єму рухів.

Малі критерії (можуть змінюватись, але необхідна наявність хоча б одного):

- виникнення болю чи чутливих розладів при стимуляції (пальпації) «тугого» тягу;
- локальне скорочення при пальпації «тугого» тягу;
- зменшення болю при розтягненні м'яза або при ін'єкції в «тугий» тяж.

Виділяють локальну та генералізовану форми МФС. Генералізований МФС ще називають фіброміалгією.

Фіброміалгія — скелетно-м'язова дисфункція, що супроводжується спонтанним болем дифузного характеру із зонами гіпералгезії. За наявності МФС виявляється обмеження рухомості в поєднанні з легкою слабкістю м'яза без атрофії [1, 4, 6–8]. Слабкість м'яза пояснюється його вкороченням, що узгоджується із законом Стерлінга — довжина забезпечує силу. Обмеження об'єму рухів має компенсаторний характер, зменшуючи тим самим вираженість болю. Хворі з хронічним міофасціальним болем страждають не лише від болю: біль скорочує їх фізичну активність, погіршує сон, породжує депресію, є причиною соціальної дезадаптації та в цілому істотно погіршує якість життя.

Міофасціальний біль зменшується після відпочинку, при постізометричній релаксації м'язів та при специфічній терапії. У Європейських рекомендаціях з лікування болю у спині (European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care, 2006) зазначено, що хворий повинен: уникати перенапруження та великих навантажень на хребет і м'язи, уникати ліжкового режиму, який негативно впливає на процес реабілітації

пацієнта. Для зменшення болю рекомендовано застосовувати анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), міорелаксанти та вітамінні терапевтичні комплекси групи В (Неовітам).

Отже, зважаючи на патогенетичні механізми МФС, призначення міорелаксантів очевидно виправдане. Вони знижують патологічно підвищений м'язовий тонус. Завдяки цьому зменшується біль (розрив замкненого кола: біль — м'язовий спазм — біль), збільшується об'єм активних рухів. На фоні прийому міорелаксантів полегшується проведення постізометричної релаксації м'язів, масажу, лікувальної фізкультури. Доведено, що використання міорелаксантів дозволяє позбавити м'язи як від активних, так і від латентних тригерних точок, тобто покращує прогноз, знижує рецидиви МФС [2, 5–7].

Стандартним призначенням при МФС є комбінація НПЗП та міорелаксантів, що дозволяє скоротити терміни лікування. Крім того, одночасне застосування міорелаксантів і НПЗП дозволяє зменшити дозу останніх, отже — і їх побічні ефекти.

На нашому фармацевтичному ринку добре зарекомендував себе вітчизняний препарат для лікування болісного м'язового спазму — міорелаксанти центральної дії Тізалуд (тизанідин).

Механізм його дії пов'язаний зі стимуляцією пресинаптичних α_2 -рецепторів, що призводить до пригнічення вивільнення збуджуючих амінокислот (глутамінової та аспарагінової), які стимулюють рецептори N-метил-D-аспартату. Внаслідок цього на рівні проміжних нейронів спинного мозку проходить пригнічення полісинаптичної передачі збудження, що призводить до зменшення збудливості α - і γ -мотонейронів у спинному мозку та як наслідок — до зникнення м'язового спазму. Тизанідин має помірний центральний анальгезуючий ефект, що зумовлений пригніченням функції інтернейронів задніх рогів спинного мозку і не впливає на нервово-м'язову передачу [5]. Його міорелаксуючий ефект не супроводжується зниженням м'язової сили. Важливою перевагою даного препарату є гастропротективні властивості, зумовлені впливом на рецептори центральної нервової системи та шлунка [3]. Всі вищеперераховані унікальні властивості Тізалуду дають можливість в одній лікарській формі одержати засіб впливу на різні ланки патологічного процесу МФС.

Численні дослідження показали ефективність та безпеку Тізалуду при лікуванні не тільки вертеброгенної патології, але й інших хвороб, які супроводжуються болісним м'язовим спазмом, таких як розсіяний склероз, інсульт, травми, головний біль та ін. [5]. Це і стало передумовою даної роботи.

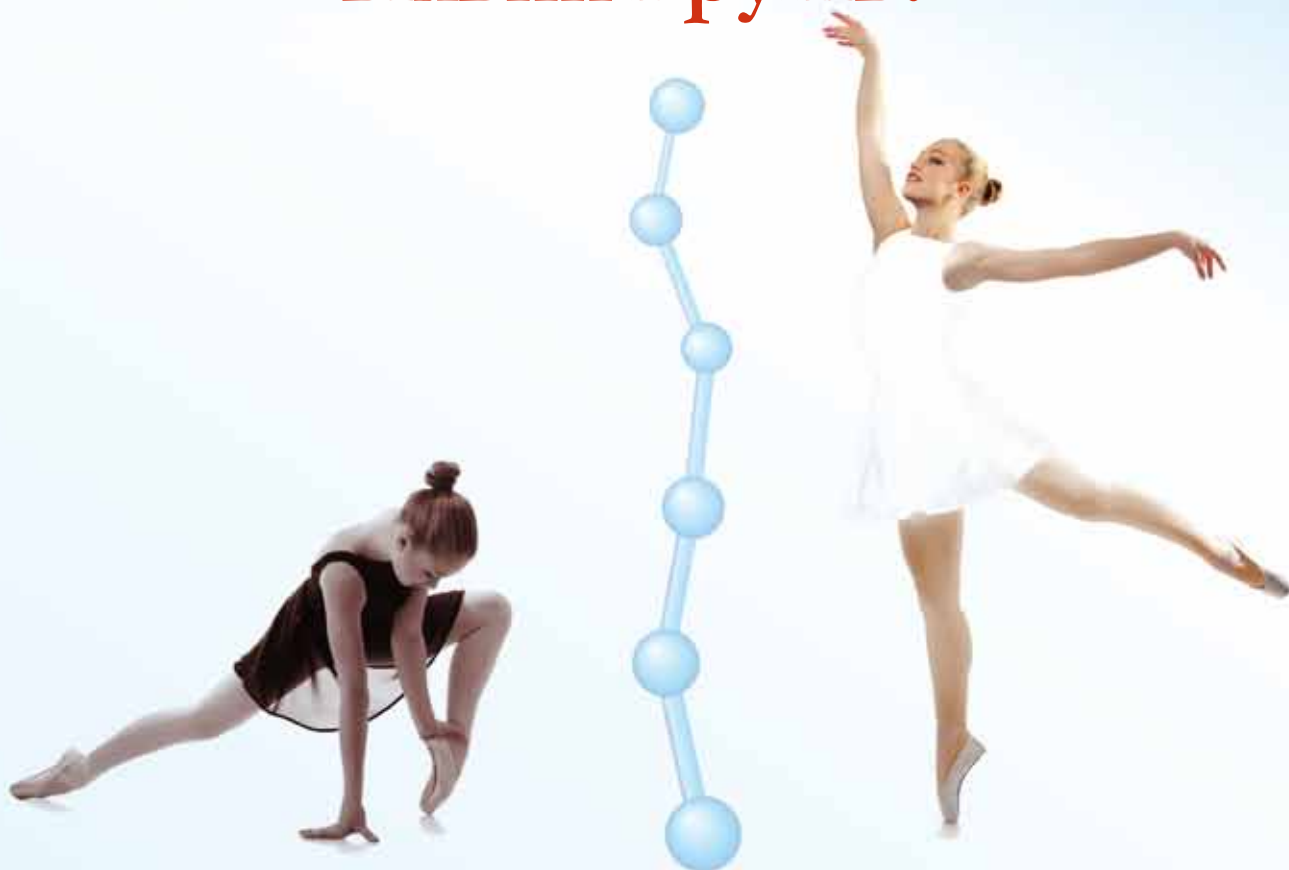
Мета дослідження — вивчення впливу та безпеки застосування препарату Тізалуд (тизанідин) виробництва «Київського вітамінного заводу» в комплексі лікування МФС у пацієнтів із вертеброгенною патологією.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленого завдання автори обстежили 35 хворих із вертеброгенним МФС віком від 25 до 59 років. Хворих було розподілено на 2 групи: першу групу склали пацієнти, що отримували базову терапію без використання препарату Тізалуд; до другої групи

Tizanidine 2 mg, 4 mg Тізалуд

Поверни радість
вільних рухів!



- Єдиний міорелаксant з гастропротекторним ефектом!
- Знижує дозу НПЗЗ при сумісному застосуванні
- Без впливу на м'язову силу, знижує м'язовий тонус



Регістраційне посвідчення МЗ України
№UA/75594/01/01 та
№UA/75594/01/02 від 15.01.2008 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!



увійшли хворі, які окрім базової терапії отримували Тізалуд за схемою 2–4 мг двічі на добу протягом 10 днів (для запобігання можливої гіпотензії початок лікування необхідно починати з титрування дози — 2 мг на вечір, потім поступово збільшуючи дозу). Згідно з протоколами надання медичної допомоги всім пацієнтам проведення: загальноклінічні та неврологічні, рентгенограма хребта, комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія. Для об'єктивізації болювого синдрому та контролю за ефективністю застосованої терапії використано: візуальну аналогову шкалу (ВАШ), шкалу інтенсивності болювого синдрому, частоту м'язового спазму та м'язово-тонічного синдрому. Об'єктивна шкала — п'ятибальна оцінка вертебро-неврологічної симптоматики (об'єм рухів у хребті, ступінь сколіозу, корінцеві симптоми, нейродистрофічний синдром; 0 балів — відсутність порушень, 4 бали — максимальний ступінь вираженості вказаних ознак).

Усі пацієнти одержували стандартну комбіновану терапію згідно з сучасними протоколами лікування. Базова терапія включала НПЗП, протинабрякові, сечогінні препарати, вітамінотерапію.

Курс лікування тривав 10 днів. Як міорелаксанти у комплексному лікуванні застосовували Тізалуд (тизанидин), в дозі 4 мг, по 1 таблетці 2 рази на добу (8 мг на добу).

Оцінку стану хворих проводили щоденно, аналіз результатів здійснювали до та після лікування.

Результати та їх обговорення

Біль у спині супроводжувався вираженим порушенням якості життя хворих. До початку лікування хворі скаржилися на постійний біль різної інтенсивності в попереково-крижовому відділі хребта, який періодично віддавав у ногу та посилювався при фізичному навантаженні, турбувала скованість хребта, м'язові спазми в поперековому відділі та нозі. Згідно зі шкалою оцінки вертебро-неврологічної симптоматики неврологічний статус відповідав $6,9 \pm 0,62$ бала. Інтенсивність болювого синдрому у хворих становила $8,3 \pm 0,83$ бала, за даними ВАШ — $77 \pm 1,3$ мм. При обстеженні неврологічного статусу було виявлено МФС.

У процесі лікування стан пацієнтів покращився в обох групах. Болювий синдром у попереково-крижовому відділі зменшився, про що свідчить зниження показників інтенсивності болювого синдрому та ВАШ. Більш виражене покращення спостерігалось у хворих, які отримували в лікуванні Тізалуд.

У пацієнтів обох груп покращилися параметри шкали оцінки вертебро-неврологічної симптоматики: збільшився об'єм рухів, зменшився сколіоз, вираженість корінцевого синдрому та МФС. Кращими були показники у хворих, які застосовували Тізалуд, порівняно з хворими, що лікувалися традиційно. Позитивний вплив лікування відзначався і щодо м'язово-тонічного синдрому. Частота спазму та вираженість м'язово-тонічного синдрому значно зменшилася у хворих другої групи порівняно з пацієнтами першої групи.

При клінічній оцінці препарату Тізалуд слід відзначити добру його переносимість. Хоча треба бути обережними у пацієнтів з артеріальною гіпотензією.

Покращення у хворих першої групи спостерігалось з 5–7-го дня лікування. Найменша ефективність була виявлена у пацієнтів з супутньою патологією (цукровий діабет). У двох пацієнтів відновлення не було, що, очевидно, зумовлено тяжкістю ураження (табл. 1).

У другій групі спостерігалась найвища ефективність при лікуванні пацієнтів. Причому міорелаксуюча дія починалася вже з 3–5-ї доби. Результати лікування пацієнтів другої групи представлено у таблиці 2.

Результати оцінки ефективності лікування з точки зору лікаря та пацієнтів обох груп наведено у таблиці 3.

Таблиця 1. Результати лікування у першій групі

Оцінка	Число хворих	
	Абс.	%
Добре	8	53,3
Задовільно	5	33,3
Без змін	2	13,3

Таблиця 2. Результати лікування у другій групі

Оцінка	Число хворих	
	Абс.	%
Добре	13	86,7
Задовільно	7	13,3
Без змін	0	0

Таблиця 3. Результати лікування у першій та другій групах

Оцінка	Кількість хворих	
	Оцінка хворого	Оцінка лікаря
Значне покращення	17	14
Покращення	12	16
Незначне покращення	3	5
Без змін	3	0
Погіршення	0	0

У результаті проведеного аналізу ефективності лікування автори дійшли певних висновків:

- лікування має бути комплексним (НПЗП, вітамінні комплекси тощо) і достатньо тривалим;
- Тізалуд — ефективний препарат у комплексній терапії вертеброгенного МФС;
- застосування Тізалуду дозволяє скоротити відновний період та запобігти небажаним побічним впливам НПЗП завдяки його гастропротективним ефектам;
- Тізалуд підвищує терапевтичну ефективність схем лікування дорсалгій.

Визначені тенденції в клінічній ефективності Тізалуду дозволяють рекомендувати цей препарат у комплексній терапії вертеброгенного МФС. Його ефективність пролонгується та стабілізується при застосуванні протизапальної, протинабрякової, судинної та вітамінотерапії.

Список літератури знаходиться в редакції.



Вакцинация при ревматических заболеваниях

На протяжении всей истории человечества инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья людей. Известны многочисленные мифы и легенды, свидетельствующие о страхе, который испытывали люди при возникновении и распространении эпидемий «повальных» болезней. Именно этот страх заставлял людей предпринимать особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилищ, «закрытие» городов и т.д.), явившиеся прообразом современных противоэпидемических мероприятий.

В наступившем XXI веке инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Они распространены значительно шире их официальной регистрации. Инфекция является одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на долю инфекционных болезней приходится около 25% всех смертей в мире, а в развивающихся странах этот показатель возрастает до 45%. Казалось бы, что в эпоху вакцин и антибиотиков контроль над этими болезнями вполне реален, однако материалы статистики свидетельствуют о том, что в глобальном масштабе ситуация мало меняется к лучшему.

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при системных болезнях соединительной ткани. По нашим данным, с 2002 по 2005 гг. частота КИ у стационарного контингента больных ревматическими заболеваниями (РЗ) составила 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной у стационарных больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) и составила 38,1% и 19,7% соответственно [1].

О высокой частоте КИ, осложняющих течение РА, известно в течение последних 40 лет. КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти пациентов [2].

В соответствии с результатами когортного исследования к наиболее частым инфекционным осложнениям

РА относятся (в порядке убывания): септический артрит, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония [3]. По данным этих же авторов, основными предикторами развития КИ при РА являются хронические заболевания легких, лейкопения, внесуставные проявления болезни, наличие РА, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также лечение глюкокортикоидами (ГК) [4].

В ходе годового проспективного исследования показано, что применение метотрексата (МТ) у больных РА (n=77) по сравнению с контрольной группой таких же пациентов, не получавших цитостатики (n=151), приводило к достоверному повышению общего числа вторичных КИ (62% и 47% соответственно, $p<0,05$), а также к нарастанию необходимости применения антибиотиков для их лечения (40% и 26% соответственно, $p<0,05$) [5].

При СКВ частота КИ за последние 30 лет существенно не изменилась и составляет от 27 до 55% (рис. 1).

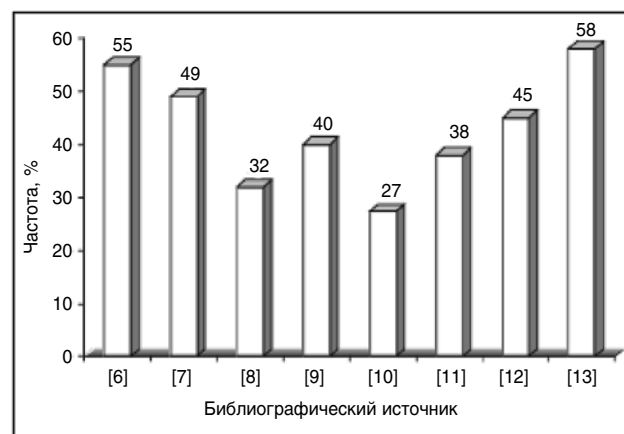


Рис. 1. Частота КИ при СКВ

В качестве причин летальности при СКВ инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в некоторых работах — опережая ее (таблица), и по данным мультивариантного анализа относятся к основным предикторам летального исхода [20].



Таблица. Причины летальных исходов при СКВ, %

Автор	Активность болезни	Инфекции	Кардиоваскулярная патология
D. Wallace [14]	20	21	20
S. Rosner [15]	33	33	3
T. Helve [16]	52	17	6
M. Ward [17]	34	22	16
E. Лучихина [18]	44	30	20
J. Nossent [19]	22	23	18

Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию (активность, длительность, число обострений, люпус-нефрит, анемия, лейкопения, высокий уровень С-реактивного белка), так и к его лечению (пульс-терапия ГК, применение цитотоксинов и т.д.). Однако вклад каждого из перечисленных факторов весьма разнится в зависимости от когорты наблюдавшихся больных СКВ. В частности, пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) явилась одним из ведущих факторов риска КИ и приводила к их развитию в 45% случаев. При этом частота так называемых серьезных инфекций, требующих госпитализации и лечения антиинфекционными препаратами, также была достаточно высокой (37%). У больных, получавших парентеральную комбинированную терапию ЦФ и ГК, КИ возникали достоверно чаще, чем при изолированном лечении ГК (45% и 12% соответственно, $p=0,001$) [21].

В целом в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ лидирующее место занимают пневмонии (22–67%) (рис. 2). По разным данным их частота у больных СКВ составляет от 6 до 23% (рис. 3). Несколько меньше этот показатель среди пациентов с РА — 2,4–8,3% [35, 36], или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто/лет [3, 27–29, 36]. Ретроспективный анализ показал, что факторами риска развития пневмонии у больных РА явились высокая активность болезни, наличие хронических заболеваний легких, отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и монотерапия ГК [37]. Смертность от пневмонии у больных РЗ колеблется от 11 до 22% [25, 27], при СКВ — 23–27% [19, 33, 38, 39]. По данным Е.Л. Лучихиной, инфекции занимали первое место среди причин смерти стационарных больных, и почти в четверти случаев это была пневмония [18]. При РА летальность от пневмонии составила 8–22% [2, 40].

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные, в первую очередь,

с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Однако по мере накопления мирового клинического опыта становилось понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций различной природы и локализации.

На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе нарастания риска инфекций, обусловленных применением ГИБП, до конца не раскрыты. Однако восприимчивость больных к определенным типам инфекции может быть объяснена тем, что «мишенями» указанных препаратов являются ключевые компоненты иммунной защиты человека, а именно: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1, интерлейкин-6, В- и Т-лимфоциты и др.

В настоящее время установлено, что частота серьезных бактериальных инфекций при лечении ингибиторами ФНО- α (иФНО- α) возрастает в 2–4 раза, особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании с МТ. По данным плацебо-контролируемых исследований частота инфекций и их структура являются примерно одинаковыми для инфликсимаба, этанерцепта (кроме туберкулеза), адалимумаба и цертолизумаба пэггола.

Лечение абатацептом также ассоциируется с умеренным риском развития бактериальных инфекций. Этот риск нарастает при одновременном применении абатацепта и иФНО- α .

Частота серьезных инфекций, развивавшихся при лечении тоцилизумабом, была аналогичной таковой у больных, получавших иФНО- α . Сходной была также структура инфекционных осложнений, которые включали пневмонию, флегмону, herpes zoster-инфекцию, бактериальный артрит и реактивацию латентных инфекций, в том числе микобактериальных. В отдельных случаях серьезные инфекции приводили к летальному исходу.

В соответствии с результатами рандомизированных клинических исследований при лечении ритуксимабом (РТМ) отмечено повышение частоты развития инфекций (в том числе серьезных инфекций дыхательных и мочевыводящих путей), однако достоверных отличий от препаратов сравнения не наблюдалось [41–43]. По данным французского регистра основными факторами риска развития тяжелых инфекций у больных РА при лечении РТМ были хроническая легочная и/или сердечная недостаточность, внесуставные проявления болезни, низкий исходный уровень IgG (<6 г/л) [44]. В целом частота серьезных инфекций среди больных РА, получавших РТМ, составила 5,0; в группе контроля — 3,4 на 100 пациенто/лет [45].

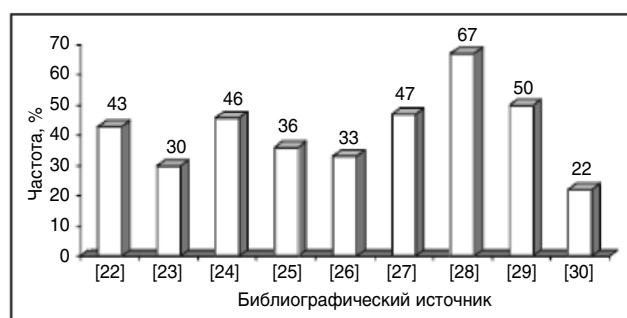


Рис. 2. Частота пневмонии в структуре КИ при РЗ

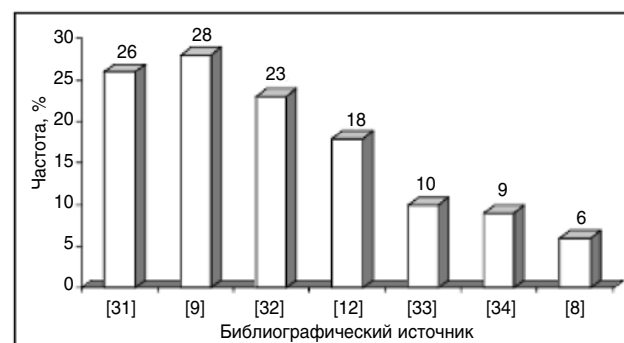


Рис. 3. Частота пневмонии при СКВ



При длительном проспективном наблюдении за обширной когортой больных РА ($n=1053$), получавших ≥ 1 инфузии РТМ, показана сохраняющаяся (но не нарастающая) частота развития инфекций (включая тяжелые) [46].

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточное количество антиинфекционных препаратов. Однако только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии, как и в других областях медицины, невозможно. Поэтому в ближайшем будущем большое внимание будет уделено созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин.

Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX века. В то же время большинство хронических заболеваний (прежде всего аутоиммунной природы) многие практикующие врачи продолжают рассматривать как противопоказания для вакцинации.

Не могут ли механизмы, которые обуславливают повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям, вызвать ослабленный иммунный ответ на вакцину? Не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы к развитию или обострению уже имеющегося РЗ? Эти два вопроса оставались до последнего времени главными сдерживающими факторами широкого применения вакцинации в ревматологии. Считалось, что такой подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера, как вакцинация, — это своего рода «троянский конь». На протяжении десятилетий утверждалось, что в ответ на вакцинацию в ходе длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток может произойти сбой в работе механизмов, отвечающих за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам человеческого организма.

В свете изложенного весьма показательны результаты своеобразного аудита, проведенного французскими и британскими авторами [47, 48]. Оказалось, что частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции в обеих последовательных когортах больных РЗ была достаточно низкой (субоптимальной) и составила 28% и 37% соответственно. В качестве одной из главных причин этого фигурировало отсутствие рекомендаций в отношении вакцинации со стороны лечащих врачей.

До настоящего времени механизмы развития аутоиммунных заболеваний после вакцинации до конца не выяснены. Некоторые исследователи рассматривают в качестве «виновников» адъюванты и микробные агенты, содержащиеся в вакцинах [49, 50]. При этом наиболее часто описываемым механизмом развития аутоиммунных реакций в ответ на действие инфекционного агента является феномен молекулярной (или антигенной) мимикрии. Суть его состоит в том, что при наличии у макроорганизма и компонентов вакцины общих антигенных детерминант инициируемый иммунный ответ приводит к возникновению перекрестных реакций со сходными аутоантигенами поражаемых тканей человека. Особенность этого феномена — сохранность аутоиммунных реакций даже после

элиминации первичного антигена («мавр сделал свое дело, мавр может уходить»). Полагают, что данный эффект обеспечивается изменением антигенной структуры белковых молекул макроорганизма, высвобождением из клеток большого количества неизмененного белка (вирус-опосредованная токсичность), экспрессией «спящего» гена, высокой локальной концентрацией цитокинов. Эти механизмы могут обусловить аутоиммунный процесс (как по отдельности, так и в сочетании).

Также существует мнение, что с проведением массовой иммунизации уменьшилась частота инфекционных заболеваний, и таким образом произошло переключение с Th2- иммунного ответа на Th1-обусловленный аутоиммунитет, что и привело к нарастанию аутоиммунной патологии [51, 52]. Вместе с тем, имеющиеся многочисленные данные свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния иммунизации на течение основного РЗ.

Как отмечалось выше, наиболее актуальными в отношении морбидности и летальности у больных РЗ являются инфекции дыхательных путей. Данное обстоятельство является объяснением того, что подавляющее число работ по вакцинации при РЗ посвящено предупреждению инфекций указанной локализации.

В конце 1970-х годов в США в рамках Национальной программы по вакцинации против гриппа было выполнено 5 аналогичных по дизайну исследований [53–57], целью которых было изучить эффективность и переносимость моно- и бивалентной противогриппозных вакцин у больных СКВ в неактивной фазе заболевания. В абсолютном большинстве случаев продемонстрирована высокая иммуногенность вакцины, показатели сероконверсии¹ были аналогичны таковым в контрольной группе. Обострение заболевания зарегистрировано у 4 из 125 (3,2%) вакцинированных больных СКВ и у 1 из 21 (4,8%) пациента без вакцинации.

По данным М. Abu-Shakra и соавторов, применение трехвалентной противогриппозной сплит-вакцины у 24 больных СКВ не привело к изменению индекса активности (SLEDAI) ни в одном случае в течение 12-недельного периода наблюдения. На 6-й неделе наблюдалось транзитное повышение титров аутоантител (анти-Sm, анти-RNP, анти-Ro, анти-КЛ) без признаков обострения заболевания. По сравнению с общей популяцией поствакцинальная концентрация антител к вирусу гриппа была меньшей (но не ниже протективного уровня), что наблюдалось, как правило, у пациентов, получавших лечение преднизолоном в суточной дозе >10 мг или азатиоприном (но не МТ). В целом по группе частота сероконверсии в зависимости от вирусного штамма колебалась от 37,5 до 62,5% [58–60].

В исследованиях голландских авторов наблюдаемое у больных СКВ снижение Т-клеточного иммунного ответа на противогриппозную вакцину ассоциировалось с терапией преднизолоном и/или азатиоприном [61]. Повторная (бустерная) вакцинация вела к нарастанию показателей сероконверсии и среднего геометрического титра (СГТ) поствакцинальных антител только у больных

¹ Показатель сероконверсии определяется как: а) доля больных (в %) с 4-кратным по сравнению с исходным нарастанием титров антител к гемагглютинину вируса гриппа после вакцинации или б) доля больных (в %) с титром после вакцинации $>1:40$ среди имевших исходный титр $<1:10$. В соответствии с требованиями Европейской комиссии к противогриппозным вакцинам частота сероконверсии должна составлять $>40\%$ или $>30\%$ для лиц в возрасте 18–60 лет или старше 60 лет соответственно.



СКВ, которые не были вакцинированы в течение предыдущего года [62].

В 1984 году S. Croft и соавторы продемонстрировали серологическую безопасность (отсутствие поствакцинальной поликлональной В-клеточной активации) у 18 больных СКВ, иммунизированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной. Иммуногенность вакцины у пациентов была близкой к таковой в здоровом контроле, т.е. 83% и 100% соответственно [63].

Из 73 больных СКВ, иммунизированных вышеуказанной вакциной, удвоение титров специфического антипневмококкового IgG имело место в 85,7% случаев; в течение 3 месяцев наблюдения обострений заболевания или иных побочных эффектов зафиксировано не было [64].

Как отмечается в редакционной статье журнала *Journal of Rheumatology*: «...Безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х годов, теперь при СКВ подтверждена. Доказательства обострения болезни отсутствуют. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антиген-специфическим и не зависит от продукции анти-ДНК-антител, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [65].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования изучали иммуногенность и безопасность трехвалентной противогриппозной вакцины у 126 больных РА. Частота обострений у иммунизированных РА-пациентов была аналогичной таковой у больных без вакцинации, а параметры нарастания титров специфических антител были сопоставимы со здоровым контролем. Показатели сероконверсии у иммунизированных больных РА составили 77, 50 и 37% для А/Н3-, А/Н1- и В-антигенов вакцины соответственно [66].

В настоящее время активно изучается иммуногенность и безопасность вакцинации у больных РА, получающих как БПВП, так и ГИБП. Показано, что у больных РА трехвалентная сплит-вакцина против гриппа генерирует хороший гуморальный ответ, хотя и меньший, чем в здоровом контроле. Лечение преднизолоном, МТ, инфликсимабом или этанерцептом не оказывает существенного влияния на уровень поствакцинального ответа. Через 6 недель после вакцинации показатели сероконверсии были следующими: 67% — для В-антигена, 53% — для А/Н3- и А/Н1-антигенов. Обострение РА не отмечено ни в одном случае в течение 6 месяцев периода наблюдения [67].

В исследование, выполненное японскими авторами, были включены 63 больных РА, из которых 27 получали иФНО- α (11 — инфликсимаб, 16 — этанерцепт), 36 — БПВП, а также 52 здоровых лица (контрольная группа). Через 4–6 недель после иммунизации трехвалентной противогриппозной вакциной более высокие показатели сероконверсии наблюдались среди пациентов, получавших иФНО- α , и составили для А/Н1 и А/Н3 по 44,4%, В-антигена — 26,6%, в то время как при лечении БПВП — 22,2, 33,3 и 22,2% соответственно [68]. В проспективном когортном исследовании, выполненном L. Gelinck

и соавторами [69], протективный уровень антител в ответ на вакцинацию против гриппа сохранялся у 80% больных, получавших иФНО- α , у 82–93% — прочие БПВП и 89–94% — в здоровом контроле.

В многоцентровом двойном слепом исследовании [70] после назначения противогриппозной вакцины протективный уровень антител у больных РА, получавших адалимумаб, не отличался от такового в плацебо-контроле (98 и 94,55% соответственно). По данным этих же авторов, протективные уровни антител после введения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины также были аналогичными в указанных группах (85,9 и 81,7% соответственно). В работе M. Karpetanovic и соавторов [71], включавшей 149 больных РА, максимальный поствакцинальный ответ на пневмококковые антигены 23F и 6B зарегистрирован у пациентов, которым проводилась терапия биологическими агентами (инфликсимаб, этанерцепт), по сравнению с группами, получавшими комбинированное лечение ($p=0,037$) или МТ в отдельности ($p<0,001$).

К одной из первых публикаций, посвященных вакцинации у больных РА, получавших лечение РТМ, относится работа голландских исследователей [72]. Основную группу составили 4 больных РА, получившие 2 инфузии РТМ (по 1000 мг в/в с 14-дневным интервалом) на фоне лечения МТ (5–20 мг в неделю). Для сравнения были сформированы две группы, сопоставимые по возрасту и полу, которые включали: а) 19 больных активным РА, получавших иФНО- α — терапию в сочетании с БПВП или без них; б) 20 здоровых лиц. Иммунизацию трехвалентной противогриппозной вакциной в основной группе осуществляли на 84-й день после первой инфузии РТМ, в группах сравнения — в произвольные сроки. У больных, получавших РТМ, авторы выявили значимое снижение СГТ поствакцинальных антител ко всем трем антигенам, в отличие от обеих групп сравнения ($p<0,02$ и $p<0,001$ соответственно). Год спустя в аналогичном исследовании были подтверждены данные о снижении СГТ поствакцинальных антител к вирусу гриппа у больных РА, получавших лечение РТМ [73].

В работе S. van Assen и соавторов [74] представлены данные по иммуногенности и безопасности трехвалентной субъединичной противогриппозной вакцины у 23 больных РА, получавших РТМ, 20 — МТ и 29 здоровых лиц. В РТМ-группе вакцинацию выполняли через 4–8 недель (11 больных — ранняя подгруппа) или спустя 6–10 месяцев (12 больных — поздняя подгруппа) после инфузии препарата. СГТ антител ко всем трем штаммам вакцины значимо нарастали как в здоровом контроле, так и в группе МТ, и практически не менялись при РТМ-лечении. Фактор конверсии (кратность увеличения СГТ) также был достоверно большим в здоровом контроле ($p=0,001$ для А/Н1N1-штамма; $p=0,03$ для В-штамма) и МТ-группе ($p<0,001$ для штаммов А/Н3N2 и А/Н1N1) по сравнению с РТМ.

Примечательно, что в РТМ-группе среди больных, которые были вакцинированы от гриппа в течение года, предшествовавшего включению в настоящее исследование, уровень поствакцинального ответа для А/Н1N1-штамма был значимо более высоким по сравнению с невакцинированными пациентами ($p=0,007$).



Обращает на себя внимание тот факт, что в поздней подгруппе больных, получавших РТМ, наблюдался достоверный рост поствакцинальных уровней СГТ ($p=0,04$ для А/Н3N2-штамма; $p=0,003$ для А/Н1N1-штамма; $p=0,007$ для В-штамма) и значимое нарастание показателей фактора конверсии ($p=0,041$ для А/Н3N2-штамма; $p=0,043$ для А/Н1N1-штамма) по сравнению с ранней подгруппой. Данное обстоятельство в определенной степени указывает на вероятность восстановления гуморального иммунного ответа спустя 6–10 месяцев после РТМ-лечения.

Показатели серопротекции в РТМ-группе по сравнению с другими испытуемыми были достоверно более низкими для всех трех штаммов противогриппозной вакцины.

Учитывая вышеизложенное, авторы делают вывод о целесообразности ежегодной вакцинации больных РА против гриппа. При этом иммунизация противогриппозной вакциной должна проводиться до начала планируемой РТМ-терапии.

В многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании сопоставляли иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточнозависимый антиген) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Т-независимый антиген) у больных РА, получавших РТМ в сочетании с МТ или МТ в отдельности (контрольная группа). Иммунизацию вышеуказанными вакцинами выполняли через 24 и 28 недель соответственно от начала РТМ-лечения. Ответ на противостолбнячную вакцину был аналогичным в обеих группах. Однако доля больных с поствакцинальным ответом к каждому из 12 пневмококковых серотипов через 4 недели после иммунизации была существенно снижена в РТМ-группе. У этих больных также были снижены поствакцинальный ответ на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационные СГТ антипневмококкового IgG по сравнению с пациентами, получавшими МТ в отдельности. Случаев обострения РА или развития серьезных инфекций не наблюдали. Подчеркивается, что у больных РА, получающих РТМ-лечение, иммунизация пневмококковой вакциной является безопасной, но для повышения поствакцинального ответа она должна быть выполнена до начала анти-В-клеточной терапии [75].

В 2011 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) опубликовала рекомендации по вакцинации больных с аутоиммунными воспалительными РЗ (АВРЗ), основанные на результатах клинических исследований и мнении экспертов [76]. В преамбуле подчеркивается, что под эффективностью вакцины подразумевают способность последней формировать или потенцировать протективный иммунный ответ макроорганизма. Однако, как признают авторы, иммунный ответ *in vitro* не всегда коррелирует с истинной клинической эффективностью, что необходимо принимать во внимание при интерпретации литературных данных.

Основные положения упомянутых рекомендаций представлены ниже.

1. На начальном этапе обследования больного с АВРЗ выясняют, получал ли пациент какие-либо вакцины в прошлом с акцентом на иммунизацию против *Haemophilus influenzae b*, гепатитов А и В, вируса

папилломы человека, гриппа, менингита, краснухи, пневмококковой инфекции и столбняка.

2. Учитывая теоретический риск обострения АВРЗ после вакцинации, последнюю рекомендуют выполнять при неактивной фазе болезни.

3. Применение живых аттенуированных вакцин (против полиомиелита, желтой лихорадки и др.) у больных с выраженной иммуносупрессией противопоказано, поскольку оно может привести к развитию тяжелой инфекции.

4. По мнению ряда авторов [77–79], для достижения оптимального иммунного ответа у больных АВРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне как БПВП, так и ФНО- α -терапии. В то же время, как указывалось выше, больным АВРЗ, которым планируется РТМ-терапия, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, вакцинацию необходимо выполнить, как минимум, через 6 месяцев после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 недели до следующего курса.

5–6. Иммунизация пневмококковой и противогриппозной вакцинами настоятельно рекомендуется больным АВРЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок.

7. Больные с АВРЗ должны быть вакцинированы столбнячным анатоксином в соответствии с общими рекомендациями. При наличии обширных и/или контаминированных ран у больных, получавших РТМ в течение последних 24 недель, следует выполнить пассивную иммунизацию противостолбнячной сывороткой.

8. *Herpes zoster*-вакцинация целесообразна только у больных АВРЗ, у которых определяются антитела к данному возбудителю (для исключения первичного заражения).

9. Вакцинация против вируса папилломы человека рекомендуется для женщин — больных СКВ вплоть до 25-летнего возраста.

10. Учитывая высокую летальность (до 70%) при синдроме непреодолимой постспленэктомической инфекции, больным с АВРЗ и гипоспленией/аспленией рекомендуются противогриппозная, пневмококковая, *H. influenzae b* и менингококковая С — вакцинации.

11. Вакцинация против гепатита А и/или В показана больным АВРЗ только при нарастании риска заражения этими инфекциями (путешествие или проживание в эндемичных районах или повышенный риск контакта/верифицированный контакт с больным гепатитом А и/или В) или при отсутствии протективного уровня антител к ним в макроорганизме.

12. Иммунизация больных АВРЗ против инфекций, связанных с путешествиями, проводится по общим правилам (за исключением живых аттенуированных вакцин).

13. BCG-вакцинация при АВРЗ не рекомендуется, поскольку она не предотвращает реактивацию существующей латентной туберкулезной инфекции. Описаны случаи BCG-ита у больных с иммунологическими нарушениями.

Рабочей группой EULAR также предложен план дальнейших исследований по рассматриваемой проблеме,



который включает создание регистров вакцинированных больных АВРЗ с фокусом на безопасность и эффективность вакцинации, проведение проспективных работ по изучению распространенности и этиологии инфекций у этих пациентов, исследование влияния новых методов лечения на распространенность инфекций, профилируемых вакцинами и т.д. Подчеркивается важность разработки и внедрения в практику различных схем антибиотикопрофилактики, направленной на дальнейшее снижение обусловленных инфекцией морбидности и летальности у больных АВРЗ.

Таким образом, «...вакцинация является мощным методом профилактики инфекционных заболеваний — важной проблемы для больных РЗ... Вакцину следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом» [78]. В целях отработки более четких показаний для вакцинации и оценки влияния на ее результаты различных антиревматических препаратов необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции пациентов с РЗ.

Литература

- Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тез. докл. междунар. конф. ревматол. — Чимкент, 2006. — С. 17.
- Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. The mortality of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37 (4). — P. 481–494.
- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46 (9). — P. 2287–2293.
- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46 (9). — P. 2294–2300.
- van der Veen M.J., van der Heide A., Kruize A.A., Bijlsma J.W.J. Infection rate and use antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate // *Ann. Rheum. Dis.* — 1994. — Vol. 53. — P. 224–228.
- de Luis A., Pigrau C., Pahissa A. et al. Infections in 96 cases of systemic lupus erythematosus // *Med. Clin. (Barc.)* — 1990. — Vol. 94 (16). — P. 607–610.
- Massardo L., Martinez M.E., Baro M. et al. Infections in systemic lupus erythematosus // *Rev. Med. Chil.* — 1991. — Vol. 119 (10). — P. 1115–1122.
- Zonana-Nacach A., Camargo-Coronel A., Yanez P. et al. Infections in out-patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study // *Lupus.* — 2001. — Vol. 10 (7). — P. 505–510.
- Noel V., Lortholary O., Casassus P. et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60 (12). — P. 1141–1144.
- Сороккая В.Н. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области. Автореф. дисс...докт. мед. наук. — Тула, 2005. — 48 с.
- Jeong S.J., Choi H., Lee H.S. et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 41 (4). — P. 268–274.
- Jallouli M., Frigui M., Marzouk S. et al. Infectious complications in systemic lupus erythematosus: a series of 146 patients // *Rev. Med. Interne.* — 2008. — Vol. 29 (8). — P. 626–631.
- Khalifa M., Kaabia N., Bahri F. et al. Infection in systemic lupus erythematosus // *Med. Mal. Infect.* — 2007. — Vol. 37 (12). — P. 792–795.
- Wallace D.J., Podell T., Weiner J. et al. Systemic lupus erythematosus — survival patterns. Experience with 609 patients // *JAMA.* — 1981. — Vol. 245 (9). — P. 934–938.
- Rosner S., Ginzler E.M., Diamond H.S. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death // *Arthritis Rheum.* — 1982. — Vol. 25 (6). — P. 612–617.
- Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland // *Scand. J. Rheumatol.* — 1985. — Vol. 14 (1). — P. 43–46.
- Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38 (2). — P. 274–283.
- Лучихина Е.Л. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке: Автореф. дисс...канд. мед. наук. — М., 1998. — 24 с.
- Nossent J., Cikes N., Kiss E. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual // *Lupus.* — 2007. — Vol. 16 (5). — P. 309–317.
- Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H. et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome // *Lupus.* — 2003. — Vol. 12 (9). — P. 672–676.
- Pryor B.D., Bologna S.G., Kahl L.E. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39 (9). — P. 1475–1482.
- Martin-Suarez I., D'Cruz D., Mansoor M. et al. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide // *Ann. Rheum. Dis.* — 1997. — Vol. 56. — P. 481–487.
- Gladman D.D., Hussain F., Iban D., Urowitz M.B. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* — 2002. — Vol. 11. — P. 234–239.
- Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy // *Rheumatol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 617–621.
- Gluck T., Kieffmann B., Grohmann M. et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32 (8). — P. 1473–1480.
- Ng W.L., Chu C.M., Wu A.K.L. et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus // *Q. J. Med.* — 2006. — Vol. 99. — P. 37–47.
- Reddy S., Wanchu A., Gupta V., Bamberg P. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication // *APLAR J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 9. — P. 269–274.
- Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Antirheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1157–1160.
- Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66. — P. 308–312.
- Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35 (3). — P. 387–393.
- Ginzler E., Diamond H., Kaplan D. et al. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus // *Arth. Rheum.* — 1978. — Vol. 21 (1). — P. 37–44.
- Kinder B.W., Freemer M.M., King-Jr. T.E. et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus // *Arth. Rheum.* — 2007. — Vol. 56 (8). — P. 2679–2686.
- Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N., Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* — 2007. — Vol. 38 (3). — P. 528–536.
- Bosch X., Guilabert A., Pallares L. et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients // *Lupus.* — 2006. — Vol. 15. — P. 584–589.
- Coyne P., Hamilton J., Heycock C. et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34 (9). — P. 1832–1836.
- Huskisson E.C., Hart F.D. Severe, unusual, and recurrent infections in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1972. — Vol. 31. — P. 118–121.
- Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 24 с.
- Juarez M., Misischia R., Alarcon G.A. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 29. — P. 163–184.



39. Moss K.E., Ioannou Y., Sultan S.M. et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — P. 409–413.
40. Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study // *Scand. J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 35. — P. 273–276.
41. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al.; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54 (5). — P. 1390–1400.
42. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350 (25). — P. 2572–2581.
43. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54 (9). — P. 2793–2806.
44. Gottenberg J.E., Ravaud P., Bardin T. et al.; AutoImmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62 (9). — P. 2625–2632.
45. Looney R.J., Srinivasan R., Calabrese L.H. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58 (1). — P. 5–14.
46. van Vollenhoven R., Emery P., Bingham C. et al. Long-term safety data from extended follow-up and repeat use of rituximab in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66 (Suppl II). — P. 88.
47. Lanternier F., Henegar C., Mouthon L. et al. Low influenza vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67 (7). — P. 1047.
48. Pradeep J., Watts R., Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66 (6). — P. 837–838.
49. Медуницын Н.В. Вакцинология. — М.: Трида-Х, 2004. — 448 с.
50. Kuroda Y., Nacionales D.C., Akaogi J. et al. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine // *Biomed. Pharmacother.* — 2004. — Vol. 58 (5). — P. 325–37.
51. Bach J.F. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases // *J. Autoimmun.* — 2001. — Vol. 16 (3). — P. 347–353.
52. Levitsky L.L. Childhood immunizations and chronic illness // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350 (14). — P. 1380–1382.
53. Williams G.W., Steinberg A.D., Reinertsen J.L. et al. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 88 (6). — P. 729–734.
54. Brodman R., Gilfillan R., Glass D., Schur P.H. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 88 (6). — P. 735–740.
55. Louie J.S., Nies K.M., Shoji K.T. et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 88 (6). — P. 790–792.
56. Ristow S.C., Douglas R.G. Jr, Condemi J.J. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 88 (6). — P. 786–789.
57. Herron A., Dettliff G., Hixon B. et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy // *JAMA.* — 1979. — Vol. 242 (1). — P. 53–56.
58. Abu-Shakra M., Zalmanson S., Neumann L. et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27 (7). — P. 1681–1685.
59. Abu-Shakra M., Press J., Sukenik S., Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies // *Clin. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 21 (5). — P. 369–372.
60. Abu-Shakra M., Press J., Varsano N. et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29 (12). — P. 2555–2557.
61. Holvast A., van Assen S., de Haan A. et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60 (8). — P. 2438–2447.
62. Holvast A., van Assen S., de Haan A. et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study // *Rheumatology.* — 2009. — Vol. 48 (10). — P. 1294–1299.
63. Croft S.M., Schiffman G., Snyder E. et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* — 1984. — Vol. 11 (2). — P. 141–146.
64. Battafarano D.F., Battafarano N.J., Larsen L. et al. // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41 (10). — P. 1828–1834.
65. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33 (8). — P. 1469–1471.
66. Chalmers A., Scheifele D., Patterson C. et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21 (7). — P. 1203–1206.
67. Fomin I., Caspi D., Levy V. et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65 (2). — P. 191–194.
68. Kubota T., Nii T., Nanki T. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis // *Mod. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 17 (6). — P. 531–533.
69. Gelinck L.B., van der Bijl A.E., Beyer W.E. et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67 (5). — P. 713–716.
70. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34 (2). — P. 272–279.
71. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A. et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* — 2006. — Vol. 45 (1). — P. 106–111.
72. Gelinck L.B., Teng Y.K., Rimmelzwaan G.F. et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66 (10). — P. 1402–1403.
73. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y. et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67 (7). — P. 937–941.
74. van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62 (1). — P. 75–81.
75. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62 (1). — P. 64–74.
76. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70 (3). — P. 414–422.
77. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 21 (4). — P. 419–424.
78. Salemi S., D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? // *Int. Rev. Immunol.* — 2010. — Vol. 29 (3). — P. 270–314.
79. Brezinschek H.P., Hofstaetter T., Leeb B.F. et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 20 (3). — P. 295–299.

Статья впервые была опубликована
в журнале РМЖ, 2011, т. 19, № 25.



Особенности ведения пациентов с сочетанной патологией — остеоартрозом и гипертонической болезнью

Расширение знаний о патогенезе большинства заболеваний и увеличение распространенности разных болезней предъявляют новые требования к профессиональным знаниям и практическим навыкам современного врача.

Эти требования особенно высоки в клинике внутренних болезней, поскольку планирование тактики ведения пациента определяется не только традиционной последовательностью «диагноз — лечение», но и сложнейшей задачей выбора определенной группы лекарственных препаратов из арсенала патогенетических средств. Не менее важно решение вопроса о безопасности фармакотерапии с учетом известного фармакологического действия лекарства, его возможного влияния на сопутствующие и/или конкурирующие заболевания, совместимость с другими препаратами, назначаемыми для их лечения.

Важность таких требований обусловлена изменениями демографической ситуации во многих странах мира. Старение организма человека начинается уже с 40–50-летнего возраста. Процесс старения человека — процесс физиологический, однако он сопровождается нарастающими с возрастом нарушениями структуры и функции многих органов и систем организма. Хотя старость — не болезнь (и не диагноз), однако не вызывает сомнения тот факт, что старение организма способствует возникновению и накоплению болезней. По прогнозам ученых, количество пожилых лиц в различных популяциях увеличивается в геометрической прогрессии: к 2040 году доля лиц старше 85 лет составит примерно 20% (2009).

Современный пациент представляет собой уникальный клинический феномен с точки зрения наличия и сочетания у него разнообразной по характеру и течению патологии, конкурирующей по своей прогностической значимости и влиянию на качество жизни. Конец XX века внес в нашу практику термин «неизбежные спутники старения». Данное определение предложено Национальной академией наук США и включает в себя:

- деменцию;
- остеоартроз (ОА);
- остеопороз;
- перелом бедра;
- ишемическую болезнь сердца;
- инсульт;
- сахарный диабет;
- рак.

Естественно, что перечень этих патологий отражает наиболее значимые, как правило, параллельные, инволютивные изменения в организме человека, в том числе со стороны сердечно-сосудистой и костно-суставной систем. Опыт показывает, что у лиц пожилого и старческого возраста при обследовании обнаруживается от трех до пяти различных заболеваний.

Исследование 13 577 больных ОА показало, что 80% из них принимают антигипертензивные препараты. Среди больных, лечившихся в Институте ревматологии Москвы с диагнозом ОА, артериальная гипертензия была диагностирована у 58%, а ишемическая болезнь сердца — у 22,6% пациентов.

Остеоартроз — гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь — хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц. ОА — самое распространенное из ревматических заболеваний: частота его в общей популяции составляет 13,3%. Социальная значимость ОА определяется ростом связанной с ним нетрудоспособности, инвалидности, особенно в старших возрастных группах, а также резким снижением качества жизни при этом заболевании.

Большая распространенность гипертонической болезни (ГБ) среди пациентов с заболеваниями суставов обусловлена различными причинами, основная из них связана с развитием воспалительного процесса в перихондральных тканях и в эндотелиальной



оболочке сосудов (так называемая эндотелиальная дисфункция — основная причина ГБ). Известно, что хрящ, субхондральные участки кости, синовиальная оболочка, связки, капсулы, периартикулярные мышцы, перихондральные ткани и эндотелий сосудов развиваются из одного зародышевого листка — мезодермы.

Вторая по значимости причина связана с приемом лекарств, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что может приводить к ухудшению структуры хряща, изменению эластичности эндотелия, дестабилизации артериального давления (АД), прогрессированию сердечной недостаточности и повышению риска развития сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, многолетний клинический опыт показывает, что почти каждый второй больной с патологией внутренних органов имеет ОА, поэтому основными проблемами фармакотерапии ОА, несомненно, являются рациональность и безопасность.

В клинической картине ОА основным синдромом является боль, которая доставляет пациенту с ОА наибольшее беспокойство. По ее поводу он чаще всего обращается за врачебной помощью, если не начинает самостоятельно принимать НПВП. Боль, даже впервые возникшая, выступает свидетельством продолжительного по времени процесса. Она связана не с самими изменениями хряща, но с вовлечением в процесс иннервируемых и содержащих болевые и близкие к ним по свойствам рецепторы окружающих суставной хрящ тканей (синовиальная оболочка, капсула, связочный аппарат сустава; спазмированные околосуставные мышцы, надкостница, субхондральная кость).

Боль может быть разной интенсивности — от легкой до умеренной, усиливающейся при движениях в вовлеченных в ОА суставах и уменьшающейся в покое. Боль покоя является признаком серьезного прогрессирования ОА. Свидетельство тому — существование рентгенологических признаков поражения сустава во всех случаях. Важно помнить об индивидуальности восприятия боли, в особенности при часто сопутствующих ОА ожирении и сахарном диабете, когда она притупляется.

По мере развития ОА к боли присоединяются утренняя скованность с чувством геля в пораженных суставах; их тугоподвижность, неустойчивость (нестабильность) и нарушение функции с ограничением амплитуды движений, хруст при движениях, припухлость при выпоте в полости, смещение и/или деформация; деформация костей. Контроль этих признаков позволяет повысить степень объективизации изменений суставов, им всегда следует уделять пристальное внимание при лечении ОА. Такие рентгенологические и томографические признаки ОА, как несимметричное сужение суставной щели, хондрокальциноз, субхондральный остеосклероз, субхондральные кисты, краевые остеофиты, деформации эпифизов костей, подвывихи и вывихи, анкилоз, — не просто критерии диагноза, но свидетельство серьезного положения вещей, когда без врачебного вмешательства не обойтись.

Принимая решение о назначении НПВП, следует особое внимание уделить общему состоянию здоровья

пациента и сопутствующим заболеваниям. О безопасности и риске побочных эффектов НПВП необходимо помнить на всех этапах лечения, чтобы грозные осложнения не стали фатальной неожиданностью. Препаратами выбора при ОА поэтому всегда являются специфические ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2). Позднее появились новые данные, которые свидетельствуют о влиянии неселективных НПВП на синтез матрикса хряща. Некоторые НПВП (ибупрофен, салицилаты, фенпрофен) при систематическом применении в течение 4–6 месяцев ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов, ингибируя ферменты, необходимые для синтеза гликозаминогликанов (ГАГ). Учитывая, что ГАГ играют центральную роль в супрамолекулярной организации агрегатов простагландинов и вследствие этого — в биомеханической функции хряща, применение неселективных НПВП приводит к выраженному снижению содержания гиалуронана в хряще. Оценка влияния на хрящ некоторых неселективных НПВП показала зависящие от дозы различия воздействия на катаболические и анаболические процессы. Неселективные и умеренно селективные НПВП ингибируют синтез простагландинов хряща, отрицательно влияя на метаболизм протеогликанов и гиалуронана.

Таким образом, проблемы уменьшения болевого синдрома при ОА очевидны. Назначение препаратов, обладающих не только симптом-модифицирующим, но и структурно-модифицирующим действием при ОА, способно уменьшить потребность больных в анальгетической терапии. Среди медленно действующих препаратов для лечения ОА наибольшая доказательная база имеется для хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГА) или гидрохлорида — препарата терафлекс.

Ниже представлены основные направления лечения остеоартроза.

1. Подавление воспалительных факторов: секреции провоспалительных цитокинов, повышенной секреции простагландина E₂ (ПГЕ₂), увеличенной активности ферментов синовиальной оболочки.

2. Подавление деструктивных факторов: синтеза металлопротеиназ, деградаций коллагеновых волокон, протеолитической активности; увеличение синтеза ГАГ, подавление ригидности субхондральной кости.

3. Улучшение лубрикации (смазывания) сустава, так как при ОА уменьшаются вязкость и эластичность синовиальной жидкости, не только играющей роль «смазки», но и осуществляющей питание хряща, поскольку он не имеет сосудов.

4. Эффективное лечение ОА достигается применением коротких курсов (2–3 недели) селективных НПВП и длительных курсов (4–6 месяцев) хондропротекторов.

Расширение и углубление представлений о природе заболевания и тонких механизмах его развития привели к пересмотру точки приложения и оценки патогенетической значимости большинства лекарств, применяемых в терапии ОА. В настоящий момент имеется большой спектр противоартрозных препаратов, классификация которых представлена в таблицах 1 и 2.



Таблица 1. Препараты, модифицирующие симптомы заболевания

Группа	Наименование	Оказываемое воздействие
Анальгетики	Парацетамол, трамадол	Эффект на симптомы ОА без влияния на структурные изменения
НПВП	Неселективные (индометацин, лорноксикам, кетопрофен, эторикоксиб), селективные (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб)	Регистрация таких препаратов требует доказательств подавления клинических симптомов без клинически значимого побочного действия на структурные изменения ОА
Миорелаксанты	Тизанидин, толперизон	Регистрация таких препаратов требует доказательств подавления клинических симптомов без клинически значимого побочного действия на структурные изменения ОА

Таблица 2. Препараты, модифицирующие структурные изменения

Группа	Наименование	Оказываемое воздействие
Препараты, влияющие и на клинические симптомы, и на структурные изменения	Хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат (терафлекс), гиалуроновая кислота и гиалуронат (алфлутоп), пиаскледин 300, диацерин	Доказано уменьшение клинических симптомов и замедление рентгенологического прогрессирования ОА, улучшение лубрикантных свойств хряща
Препараты, влияющие только на структурные изменения	Доксициклин, бисфосфонаты, ингибиторы протеина, ингибиторы катепсина К, синокрон	Доказано замедление рентгенологического прогрессирования ОА, но без существенного уменьшения клинических симптомов болезни

Учитывая, что при ОА боль наиболее часто обусловлена развитием синовита, НПВП используются при этом заболевании чаще всего. Лечение вторичного синовита при ОА предъявляет определенные требования к НПВП, такие как хорошая переносимость и возможность сочетать их с другими лекарственными средствами. Известно, что длительный прием неселективных НПВП связан с риском развития серьезных побочных действий — гастропатии, нефропатии, ухудшения течения ГБ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у больных пожилого возраста. Кроме того, при применении НПВП отмечается нежелательное взаимодействие с рядом препаратов (антикоагулянты, антигипертензивные средства, сердечные гликозиды, диуретики), часто используемых в лечении сопутствующей патологии. Появление в последние годы НПВП, преимущественно или избирательно подавляющих синтез ЦОГ-2, позволяет повысить безопасность лечения этого контингента больных. При необходимости применения длительного курса терапия мелоксикамом (7,5–15 мг в сутки), нимесулидом (100–200 мг в сутки) или целекоксибом (100–200 мг в сутки) дает достаточный анальгетический и противовоспалительный эффект при минимальном риске побочных реакций. Для быстрого получения эффекта (начало терапевтического действия уже через 30 минут после введения) возможно применение способа «ступенчатой терапии»: введение мелоксикама в первые 3–6 дней внутримышечно для быстрого снятия обострения, затем терапия тем же препаратом в той же дозе (15 мг), но в таблетированной форме.

Наличие новой формы нимесулида в виде гранулята позволяет повысить эффективность препарата за счет лучшей биологической доступности этой формы и достижения в сыворотке крови более высокой концентрации данного средства по сравнению с таблетированной формой. Учитывая тот факт, что ЦОГ-2 практически отсутствует в интерстициальной ткани почек, располагаясь преимущественно в почечных канальцах, специфические ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб) могут использоваться при начальной и умеренной стадиях почечной недостаточности без уменьшения суточной дозы.

Неселективные в отношении ЦОГ НПВП усугубляют тяжесть ОА при длительном применении, поэтому они должны применяться в низких дозах и короткими курсами. Доказано, что при ОА на хрящ в наибольшей степени отрицательно влияют производные индолуксусной кислоты (индометацин), хотя по данным рентгенографии производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен и др.) также (на 30%) ускоряют прогрессирование заболевания. Все неселективные НПВП снижают синтез ГАГ, необходимых для регенерации хряща. Помимо того, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб) лучше переносятся пожилыми пациентами с ОА, они способны положительно воздействовать на ремоделирование костной ткани, так как активация остеокластов происходит при активном участии именно ЦОГ-2.

При превалировании механического типа боли в суставах при деструктивном ОА следует применять анальгетики — трамадол (50–150 мг в сутки).

Ночная боль, связанная с сосудистыми нарушениями, хорошо купируется при применении пентоксифиллина, периферических вазодилататоров. Лечение невропатической боли проводится с применением витаминотерапии. Широко используется локальная терапия бетаметазоном для купирования туннельных синдромов, паравerteбральные и невральные блокады бетаметазона с новокаином — при корешковых синдромах и поражениях крупных нервных стволов.

Медленно действующие структурно-модифицирующие препараты, применяющиеся в лечении ОА, представляют собой полученные из хряща животных или синтетическим путем компоненты матрикса хряща. Обладая комплексным механизмом действия и тропностью к хрящу, ХС и ГА или гидрохлорид встраиваются в структуры хрящевой ткани, стимулируя ее синтез и угнетая деструкцию. Основными критериями эффективности медленно действующих средств являются уменьшение боли и потребности в применении НПВП, а также улучшение функциональных способностей больного.

Наиболее изученными хондропротекторами, применяющимися в лечении ОА, являются ХС и ГА — естественные компоненты хряща. ХС представляет



собой высокомолекулярный полисахарид из группы протеогликанов, являющийся неотъемлемой частью молекулы хряща. ГА является субстратом для синтеза протеогликанов, продуцируется при гидролизе и деацетиляции хитина ракообразных. В лекарственные препараты, зарегистрированные в России, входят две соли ГА — гидрохлорид (артра, терафлекс) и сульфат (дона, хондро). И ХС, и ГА обладают собственным обезболивающим и противовоспалительным действием, реализующимся не за счет подавления синтеза простагландинов, а путем уменьшения активности лизосомальных ферментов и ингибирования супероксидных радикалов. Положительное их влияние на хрящ обусловливается подавлением катаболических процессов и стимуляцией анаболических процессов в хряще.

Опыт показывает, что структурно-модифицирующие свойства и улучшение клинических симптомов ОА тазобедренных суставов выявляются при применении пиаסקледина 300, коленных суставов — диацерила (ингибитора интерлейкина-1), позвоночника — терафлекса. Основными критериями эффективности медленно действующих препаратов при ОА остаются уменьшение боли и, соответственно, потребности в обезболивающих препаратах, а также улучшение функциональной способности больного. Важным аспектом действия хондропротекторов является сохранение положительного эффекта после завершения полного курса лечения, в то время как после отмены быстродействующих НПВП боль и уменьшение функциональных возможностей больного быстро нарастают.

Большую роль в нормальном функционировании хряща играют гиалуроновая кислота и гиалуронат (препараты алфлутоп, остенил, ферматрон). Они осуществляют амортизационную и лубрикационную функции, являются субстратом для синтеза протеогликанов, защищают болевые рецепторы синовиальной оболочки от раздражения; улучшая свойства синовиальной жидкости, облегчают проникновение питательных веществ и веществ, необходимых для построения матрикса хряща.

Препарат алфлутоп обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью при лечении больных с различной локализацией патологического процесса. Следует отметить, что больные уже после первого внутрисуставного введения препарата отмечают явное уменьшение боли. По данным профессора Н.И. Коршунова и соавторов, алфлутоп оказывает позитивное воздействие на суставной хрящ. Доказаны несомненный рост высоты хряща, увеличение его плотности у ряда больных и даже появление визуализации хряща у больной с отсутствием его на бедренной кости до начала лечения алфлутопом, что может быть объяснено либо репаративными процессами, либо повышением гидрофильности хряща.

Алфлутоп оказывает регенерирующее влияние на хрящ и развивает быстрый клинический эффект с сохранением его в течение нескольких месяцев и отсутствием рентгенологического прогрессирования ОА в течение 3 лет. Данные о развитии каких-либо побочных реакций на фоне применения алфлутопа отсутствуют.

Внутрисуставно при ОА вводят препараты гиалуронана, имеющие различный молекулярный вес — 1,2–1,4 млн дальтон, 6 млн дальтон (с содержанием синвиска, гилана). Введение производных гиалуронана в сустав приводит к быстрому купированию боли, нормализации свойств синовиальной жидкости. Необходимо строго соблюдать правила введения подобных препаратов в суставную полость. Врач должен обладать достаточной квалификацией, так как препараты гиалуронана должны быть введены точно в суставную полость. Не следует при этом пользоваться анестетиками, так как попадание их в полость сустава приводит к распаду препарата и снижению лечебного эффекта.

В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги, пациентам с ОА показано сочетание фармакологических и нефармакологических (обучение больного, снижение массы тела, защита сустава, физические упражнения) методов лечения. Следует учитывать локализацию поражения, выраженность боли и воспаления, развитие побочных реакций, факторы риска ССЗ, сопутствующие заболевания, в том числе ГБ.

В течение двух лет — с февраля 2009 по апрель 2011 года были проанализированы две группы диспансерных больных территориального участка ММУ МС №14 — пациенты, состоявшие на диспансерном учете (2-я и 3-я группы) с диагнозом ОА (267 человек), и пациенты 3-й диспансерной группы с диагнозом ГБ (318 человек). Сочетание ОА и ГБ встречалось у 218 человек, что составило 13,2% от всего населения территориального участка (1668 человек).

Все пациенты с ГБ в сочетании с ОА получали следующие антигипертензивные препараты и их комбинации: ингибиторы АПФ, диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов. Только в случаях сочетания ГБ с ОА предпочтение отдавалось блокаторам кальциевых каналов — препарату нифедипин ретард, эффект которого не снижался при назначении НПВП. Первой группе пациентов (ГБ в сочетании с ОА) при обострении ОА назначалась минимальная доза НПВП, предпочтительно селективных (мелоксикам, целекоксиб, нимесулид), минимальные курсы — до уменьшения болевого синдрома либо не более 3–4 недель, затем (или вместе с НПВП) — хондропротекторы длительным курсом 4–6 месяцев (терафлекс по 1 капсуле 2 раза в сутки).

Второй группе пациентов с умеренной интенсивностью болевого синдрома либо со злокачественным течением ГБ назначался препарат терафлекс аванс — удачная комбинация хондропротектора и НПВП на 2–3 недели до купирования болевого синдрома, а затем терафлекс тем же курсом по 1 капсуле 2 раза в сутки 4–6 месяцев. Из двух групп пациентов с ГБ в сочетании с ОА более выраженный обезболивающий эффект и достижение целевого уровня АД (по дневникам пациентов) наблюдались в группе больных, получавших терафлекс аванс вместо НПВП, даже селективных.

Что касается факторов риска ССЗ, они чаще встречаются в группе пациентов с ГБ в сочетании с ОА, что отражено в таблице 3. В ней представлены данные о наличии факторов риска ССЗ (абдоминальное ожирение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни).



Таблица 3. Частота встречаемости факторов риска ССЗ среди пациентов с ОА и ГБ, ОА, ГБ

Факторы риска ССЗ	Пациенты с ОА и ГБ	Пациенты с ОА	Пациенты с ГБ
Абдоминальное ожирение	208	203	205
Дислипидемия	203	195	198
Малоподвижный образ жизни	212	198	185

Таким образом, включение препарата терафлекс в терапию пациентов с ОА в сочетании с ГБ позволяет:

- уменьшить боль и улучшить функциональное состояние суставов;
- улучшить состояние тканей пораженного сустава (по данным магнитно-резонансной томографии и рентгенологических исследований);
- обеспечить высокую эффективность лечения при минимальном риске развития побочных эффектов и неблагоприятных лекарственных взаимодействий;
- снизить риск осложнений фармакотерапии ОА в сочетании с другой патологией;
- свести к минимуму факторы риска ССЗ и ГБ;
- сократить затраты на лечение (за счет сокращения числа госпитализаций).

Переносимость терафлекса оценили как хорошую 38,7% пациентов и врачей, большая часть (45,2%) признала переносимость препарата удовлетворительной. Симптоматические побочные эффекты у пациентов не отмечались.

Таким образом, применение терафлекса адванс при ОА характеризуется более выраженным анальгетическим действием и лучшей переносимостью, чем использование других НПВП. Терапия терафлексом и терафлексом адванс сопровождалась меньшим числом симптоматических побочных эффектов в сравнении с другими НПВП. При выборе препарата для лечения ОА у больного, страдающего ГБ, особенно пожилого возраста, следует отдавать предпочтение именно хондропротекторам, так как препарат характеризуется отсутствием побочных эффектов, меньшим влиянием на уровень АД и проводимую гипотензивную терапию, чем НПВП.

Высокая распространенность ОА в популяции, рост заболеваемости с возрастом, с одной стороны, и высокая частота ГБ у того же возрастного контингента больных, с другой стороны, делают весьма актуальной проблему взаимодействия НПВП и гипотензивных средств при лечении ОА. В ситуации длительного использования НПВП по поводу заболеваний суставов в качестве основного гипотензивного препарата должны использоваться пролонгированные дигидропиридиновые антагонисты кальция, однако у большинства больных ГБ коррекция АД может достигаться только комбинированной антигипертензивной терапией. Поэтому в клинической практике при лечении ОА в сочетании с ГБ невозможно полностью нивелировать отрицательное взаимодействие «стандартных» НПВП с наиболее часто используемыми гипотензивными препаратами — ингибиторами АПФ, диуретиками и блокаторами β-адренорецепторов. В такой ситуации рационально выбрать в качестве противовоспалительного средства

терафлекс, обладающий выраженным анальгетическим действием и менее значимым влиянием на гипотензивный эффект.

Выводы

Традиционные факторы риска ГБ встречаются у больных ОА с такой же частотой, как у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Пациентам с ОА, имеющим факторы риска ССЗ, необходимо ведение суточного контроля — дневника АД с целью достижения целевого уровня, а при планировании лечебной тактики следует оценивать риск фатальных осложнений.

У больных ОА выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, выраженность которых возрастает по мере увеличения продолжительности заболевания и интенсивности болевого синдрома. Это связано с тем, что и эндотелий сосудов, и хрящевая ткань произошли из одного эмбрионального листка — мезодермы.

На фоне проводимой комбинированной терапии с включением хондропротектора (терафлекс, терафлекс адванс) у больных ОА установлено снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение функциональной недостаточности и потребности в дополнительном приеме анальгетиков (предпочтительно — селективные НПВП).

Пациентам с ОА в сочетании с ГБ, получающим комбинированную терапию с включением хондропротектора (терафлекс, терафлекс адванс), рекомендуется снижение дозы антигипертензивных препаратов (предпочтение отдается пролонгированным дигидропиридиновым антагонистам кальция и ингибиторам АПФ).

Литература

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей. Т. III. Гл. 12. — М.: Литтерра, 2003.
2. Коршунов Н.И., Баранова Э.Я., Парусова Н.И. и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом // Российская ревматология. — 1998. — № 2. — С. 26–31.
3. Mensitieri M., Ambrosio L., Iannace S. et al. Viscosoelastic evaluation of different knee osteoarthritis therapies // J. Mat. Med. — 1995. — Vol. 6 (3). — P. 130–130.
4. Грабер М.А., Лантернер М.Л. Руководство по семейной медицине. — М., 2002.

Статья была впервые опубликована в РМЖ, 2011, т. 19, №29.



Клінічні і мікробіологічні переваги цефоперазону/сульбактаму (сульцефу)

Хіміотерапія бактеріальних інфекцій за досить короткий період досягла виняткових успіхів, насамперед завдяки розробці і створенню нових високоефективних антибактеріальних препаратів, зокрема широкого спектра дії [5]. Досягнення в галузі медичної мікробіології, вивчення біологічних властивостей патогенних мікроорганізмів і тонких інтимних механізмів дії антибактеріальних препаратів на мікробну стінку багато в чому визначають успіхи у створенні ще більш ефективних засобів, а відтак — у лікуванні тяжких бактеріальних інфекцій. Проблема набутої медикаментозної резистентності клінічних штамів бактерій, знижуючи ефективність численних лікарських препаратів, водночас постає важливим імпульсом у розвитку досліджень з розробки нових високоактивних антибактеріальних препаратів [14].

Успішна антибактеріальна терапія тяжкої бактеріальної інфекції висуває високі вимоги до антимікробного препарату, особливо враховуючи перший, емпіричний, етап терапії, коли лікування починається до ідентифікації збудника. Тому антибактеріальний препарат повинен характеризуватися такими властивостями [1]:

- достатньо широким антибактеріальним спектром і високою активністю в поєднанні з бактерицидним типом дії;
- механізмом актимікробної дії, що забезпечує активність щодо штамів бактерій з набутою лікарською резистентністю, зокрема щодо полірезистентних штамів;
- фармакокінетикою, при якій досягаються високі тканинні концентрації і добре проникнення в рідини, порожнини і внутрішньоклітинно, бажано пролонгованої дії без ризику кумуляції при повторних введеннях;
- доброю переносимістю, включаючи оптимальну взаємодію з антибактеріальними і фармакологічними препаратами інших груп;
- фізико-хімічними властивостями, що дозволяють створення пероральних і парентеральних лікарських форм.

Особливу цікавість представляють нові препарати, що ефективні в монотерапії і можуть замінити стандартні

схеми комбінованої терапії тяжких інфекцій раніше відомими препаратами.

Антибіотики цефалоспоринового ряду застосовуються в широкій клінічній практиці вже близько 50 років, за ці роки синтезовано понад 50 різних препаратів даної групи [1]. На сьогодні цефалоспоринові антибіотики посідають провідне місце в лікуванні різних інфекцій у стаціонарі, здебільшого вони використовуються у схемах початкової емпіричної терапії інфекцій різних локалізацій [3].

Широкий спектр антибактеріальної активності, сприятлива фармакокінетика, низька токсичність, можливість поєднання з іншими антибактеріальними препаратами зумовлюють широке використання цефалоспоринів у клінічній практиці та роблять їх засобами першого вибору у боротьбі з численними інфекціями [2, 3, 5]. Водночас обмежувальним чинником застосування цефалоспоринів є розвиток резистентності мікроорганізмів внаслідок продукції β -лактамаз. Особливу увагу ця проблема набула сьогодні через широке, іноді невинноване і безконтрольне використання цефалоспоринів.

Інгібітор-захищені β -лактами розробляються і вивчаються з початку 1980-х років. β -Лактамні антибіотики представляють найбільш численну групу антимікробних препаратів, число яких нараховує декілька десятків найменувань. При появі нових антибактеріальних препаратів, зокрема карбапенемів, порівняння їх дієвості проводиться саме з інгібіторзахищеними β -лактамами. Серед β -лактамів найбільш широко при різних інфекційних процесах, насамперед госпітальних, застосовуються цефалоспорино III покоління, які зазвичай використовуються як базові засоби емпіричної терапії інфекцій різної локалізації. Протягом останніх 20 років цефалоспоринові антибіотики, передусім представники III покоління, міцно утримують перші позиції в лікуванні тяжких інфекцій, викликаних грамнегативною мікрофлорою.

Однак і ці антибактеріальні препарати не стали винятком із загального правила: вже після кількох років їх широкого впровадження в клініці було описано мікроорганізми, що виявляли до них високий ступінь стійкості. У даний час резистентні і множинно резистентні



форми зустрічаються практично в усіх клінічно значущих мікроорганізмів, включаючи стафілококи, стрептококи, бактерії родини *Enterobacteriaceae*, інші грамнегативні мікроорганізми. Стійкість мікробів до дії антибактеріальних препаратів може визначатися різними причинами [4, 9, 11]:

- змінами проникності клітинної оболонки бактерій для антибактеріальних препаратів, у зв'язку з чим вони здатні досягати мішеней, де відбувається реалізація антимікробної дії;
- змінами властивостей мішеней, які стають несприйнятливими до бактерицидної дії препарату;
- активним викидом препарату з мікробної клітини (ефлюкс);
- утворенням мікробною клітиною спеціальних речовин, які модифікують хімічну структуру лікарських засобів таким чином, що вони втрачають свою антимікробну активність.

З перерахованих механізмів найголовнішим і найпоширенішим є останній механізм — продукція мікроорганізмами ферментів, що руйнують антибіотик. Тобто бактерії утворюють спеціальні ензими, що отримали загальну назву «β-лактамази», які здатні гідролізувати β-лактаме кільце антимікробних препаратів (усі β-лактамні антибіотики — пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми, монобактами), призводячи до втрати ними антибактеріальної активності.

Серед спроб попередити руйнування молекул антибіотика використовують метод хімічної модифікації. Наприклад, оксацилін, отриманий в середині 1960-х років, не руйнується стафілококовими β-лактамазами, які легко розщеплюють інші пеніциліни. Деякі з отриманих β-лактамних антибіотиків виявилися здатними гальмувати (зв'язувати) β-лактамази без втрати власної активності, наприклад цефалоспорин II покоління цефокситин.

Іншим ефективним підходом виявилось комбінування пеніцилінів і цефалоспоринів із так званими «суїцидними» інгібіторами β-лактамаз. Усі вони мають у своїй структурі β-лактаме кільце, тобто за сутністю вони є β-лактамними антибіотиками, похідними 6-амінопеніцилінової кислоти і володіють власною слабковираженою антибактеріальною активністю. Інгібітори вступають в необоротний зв'язок із β-лактамазою, що призводить до ацетилювання і наступного гідролізу знову утвореного комплексу, дозволяючи антибіотику досягнути своєї мішені в бактеріальній клітині.

У даний час відомо 3 таких інгібітора: клавуланова кислота (клавуланат) і 2 сульфона пеніциланової кислоти — сульбактам і його похідне тазобактам. У цілому, клавуланат, тазобактам і сульбактам мають подібний спектр гальмуючої активності, однак встановлено, що сульбактам має низку переваг перед іншими інгібіторами. По-перше, сульбактам меншою мірою індукуює продукцію хромосомних β-лактамаз, характеризуючись низькими темпами росту резистентності мікроорганізмів. По-друге, сульбактам має природну бактерицидну активність щодо *Acinetobacter* spp., *Bacteroides fragilis* і *Neisseria gonorrhoeae*; щодо інших інфекційних агентів власна активність інгібіторів β-лактамаз мінімальна

і співставна між собою. Наприклад, антимікробна активність сульбактаму становить щодо *A. calcoaceticus* (МПК=1 мг/л), *P. acidovorans* (2 мг/л), *N. gonorrhoeae* (0,39 мг/л), *N. meningitidis* (менше 0,5 мг/л), а також щодо деяких анаеробів. Додавання сульбактаму до β-лактамного антибіотика розширює антимікробний спектр останнього і підвищує його активність щодо різних мікробів, включаючи продуценти β-лактамаз. По-третє, сульбактам володіє значно більшою, ніж клавуланат або тазобактам, стійкістю до змін рН розчину. З практичної точки зору це означає, що в умовах актуального інфекційно-запального процесу, що перебігає зі значними варіаціями кислотності середовища, сульбактам активніше проникає в тканини.

Одна з останніх відомих комбінацій, до складу якої входять цефалоспорин III покоління цефоперазон та інгібітор β-лактамаз сульбактам, є антибіотик Сульцеф (виробництва компанії «Медокемі, Кіпр, ЄС»). На сьогодні комбінація цефоперазон/сульбактам є найбільш ефективною інгібіторзахищеною комбінацією цефалоспоринів III покоління [4, 10].

Синергізм антибактеріальної активності цефоперазону і сульбактаму вперше описаний в 1980 році, коли з'явилося повідомлення, що комбінація цих сполук проявляє високу активність *in vitro* щодо резистентних до цефоперазону мікроорганізмів [15]. У подальшому з'явилися публікації, в яких продемонстровано, що комбінований препарат володіє високою активністю *in vitro* щодо продукує β-лактамази бактерій, зберігаючи при цьому активність щодо не продукує β-лактамази мікроорганізмів. У додаток до широкого антибактеріального спектра цефоперазону він ще більше розширився, що надзвичайно важливо, за рахунок *Acinetobacter*, групи *B. fragilis* і деяких мікроорганізмів групи *Pseudomonas* [16]. Спектр антибактеріальної активності цефоперазону/сульбактаму (Сульцефу) представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Спектр антибактеріальної активності цефоперазону/сульбактаму (Сульцефу)

Мікроорганізми	
Грамнегативні	Грамположитивні
Аеробні: <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i>	Аеробні: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Група А β-гемолітичних стрептококів Група В β-гемолітичних стрептококів Інші β-гемолітичні стрептококи Анаеробні: <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Veillonella</i> spp.



Сульцеф діє на продукуючі і не продукуючі β -лактамазу бактерії: *S. aureus* і інші грампозитивні мікроорганізми, на мікроби *Enterobacteriaceae* і інші грамнегативні бактерії, наприклад *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, на анаеробні мікроорганізми типу *B. fragilis* і пептострептококи.

Численні дослідження *in vitro* свідчать про виражений синергетичний ефект цефоперазону із сульбактамом. Так, при вивченні продукуючих β -лактамазу штамів *S. aureus* (18 штамів), *M. catarrhalis* (20 штамів), *H. influenzae* (20 штамів), *E. coli* (25 штамів) і *K. pneumoniae* (25 штамів) було встановлено, що при додаванні сульбактаму спостерігається зниження МПК цефоперазону (не менше ніж на 1/2) для всіх мікроорганізмів [13]. Ефект комбінації більш виражений щодо штамів із більш високою резистентністю до цефоперазону. Так, при ізолюваному використанні цефоперазон інгібував 88,1% клінічних штамів *Enterobacteriaceae*, а при додаванні 1, 2 чи 4 мг/л сульбактаму гальмувалося 94,5, 95,9 і 96,3% штамів відповідно. Щодо інших грамнегативних бактерій, додавання сульбактаму у концентрації 1 мг/л відчутно підвищувало активність цефоперазону з 69 до 85,3% [17]. Переконливо продемонстровано, що комбінація з сульбактамом істотно розширює спектр активності цефоперазону.

У таблиці 2 представлено грамнегативні і грампозитивні аеробні й анаеробні мікроорганізми, щодо яких проявляється синергізм цефоперазону і сульбактаму.

Щодо грампозитивних мікроорганізмів, комбінація цефоперазону та сульбактаму здійснює антибактеріальний вплив, аналогічний цефоперазону чи навіть його перевищуючий. Більш виражений антибактеріальний ефект комбінації спостерігається щодо продукуючих β -лактамази мікробів. Поєднання цефоперазону і сульбактаму підвищувало приблизно в 8 разів антибактеріальну активність цефоперазону щодо 33 штамів *Staphylococcus aureus*; ці мікроби зазвичай резистентні до цефоперазону в концентрації 50 мг/л і вище [23]. У відношенні продукуючих пеніциліназу штамів *S. epidermidis* МПК90 цефоперазону в поєднанні з сульбактамом знижувалася в 4 рази, а щодо штамів, не продукуючих ці ферменти, — у 2 рази.

Щодо грамнегативних бактерій комбінація цефоперазону із сульбактамом в багатьох випадках проявляла більш виражену дію, ніж кожен препарат окремо [21]. Синергетичне підвищення антибактеріальної активності продемонстровано щодо багатьох резистентних до цефоперазону мікроорганізмів родини

Enterobacteriaceae: *P. vulgaris*, що носять R-плазмідні *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis*. Помірний синергізм комбінації виявлено щодо *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *E. cloacae*. Отже, сульбактам потенціює бактерицидну активність цефоперазону щодо грамнегативних бактерій, впливаючи на пеніцилін-зв'язуючий білок 2 (ПЗБ2). Ця властивість поряд із характерною для більшості пеніцилінів і цефалоспоринов активністю щодо ПЗБ1 і ПЗБ3 забезпечує більш швидкий бактерицидний ефект Сульцефу [19].

Виражений синергетичний ефект комбінації цефоперазону із сульбактамом спостерігається також щодо анаеробних мікроорганізмів. Цефоперазон/сульбактам синергетично інгібували 86% штамів *B. fragilis* і 50% інших анаеробів, резистентних до цефоперазону [15]. Висока антианаеробна активність комбінації цефоперазон/сульбактам дозволяє застосовувати Сульцеф при інфекціях, в етіології яких значну роль відіграють анаероби (аспіраційна пневмонія, інтраабдомінальні інфекції), у режимі монотерапії і, що надзвичайно важливо, у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації [6].

Таким чином, до найважливіших властивостей Сульцефу відносяться [9]:

- збереження активності і клінічної ефективності проти деяких грамнегативних бактерій, стійких до цефалоспоринов III покоління;
- поява клінічно значущої активності проти анаеробних бактерій і можливості застосовувати даний антибактеріальний препарат при змішаних аеробно-анаеробних інфекціях без метронідазолу чи лінкоміцину. На сьогодні близько 100% штамів грамнегативних анаеробних бактерій чутливі до комбінації цефоперазону і сульбактаму;
- наявність доброї активності проти синьогнійної палички — важливого збудника госпітальних інфекцій у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії [6];
- наявність високої активності проти ацинетобактера — другого важливого збудника інфекцій у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії;
- прояви активності щодо грамнегативних бактерій, продукуючих β -лактамази розширеного спектра (БЛРС); ці властивості серед β -лактамінів мають тільки карбапенеми [4, 14].

Вказані антимикробні властивості комбінації цефоперазон/сульбактам і низька стійкість бактерій до цього антибіотика дозволяє застосовувати Сульцеф як засіб емпіричної терапії особливо тяжких госпітальних інфекцій, у тому числі у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії [2, 6, 7].

У контрольованих клінічних дослідженнях була продемонстрована подібна клінічна ефективність цефоперазону/сульбактаму та імipенему при госпітальній пневмонії, а також більш висока клінічна і бактеріологічна ефективність цефоперазону/сульбактаму порівняно з комбінацією гентаміцину та кліндаміцину при хірургічних інфекціях [7, 8]. Продemonстрована також порівняльна клінічна ефективність цефоперазону/сульбактаму і цефтазидиму, а також цефоперазону/сульбактаму та імipенему у онкогематологічних хворих з фібрильною температурою [20, 22]. Рандомізоване клінічне дослідження порівняння

Таблиця 2. Мікроорганізми, щодо яких проявляється синергізм дії цефоперазону і сульбактаму [9]

Мікроорганізми	
Грамнегативні аеробні	Грампозитивні
<i>Acinetobacter spp.</i>	Аеробні:
<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Анаеробні:
<i>Proteus mirabilis</i>	Група <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	Інші <i>Bacteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Serratia marcescens</i>	



ефективності цефоперазону/сульбактаму з комбінацією амікацин-цефтазидим-метронідазол при серйозних інтраабдомінальних інфекціях продемонструвало переваги комбінованого антибіотика перед потрійною комбінацією як з клінічних позицій, так і на мікробіологічному рівні. При цьому частота побічних ефектів при застосуванні цефоперазону/сульбактаму була значно меншою, ніж при використанні комбінації амікацин-цефтазидим-метронідазол (3,25 проти 9,9%) [12]. Фармакоекономічне дослідження також продемонструвало переваги комбінації цефоперазон/сульбактам з позицій співвідношення вартість/дієвість [18].

Отже, Сульцеф може призначатися в режимі монотерапії при різних госпітальних інфекціях (пневмонія, абсцеси легенів, інтраабдомінальні, гінекологічні, раневі тощо). Особливо ефективний Сульцеф у лікуванні інтраабдомінальних інфекцій, він з успіхом може використовуватися в режимі емпіричної монотерапії при перитоніті, гнійному холециститі і холангіті, абсцесах черевної порожнини і печінки, інфікованому панкреонекрозі, сепсисі. Рекомендована доза становить 2 г доведено з інтервалом 12 годин, при тяжких і надтяжких інфекціях доза може бути збільшена до 4 г кожні 12 годин.

Отже, комбінація цефалоспоринової III покоління з інгібітором β -лактамаз сульбактамом (Сульцеф) є високоефективним і перспективним препаратом для лікування госпітальних і позагоспітальних тяжких інфекцій, зокрема викликаних резистентними мікроорганізмами, що можуть використовуватися у режимі монотерапії, і тому представляється раціональним більш широке впровадження його у клінічну практику.

Література

1. Антибактериальная терапия. Практическое руководство / Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). — М., 2000.
2. Головач І.Ю. Місце цефоперазона-плюс в сучасних схемах антибактеріальної терапії: клінічне і лабораторне обґрунтування // Мистецтво лікування. — 2010. — №3 (69). — С. 62–67.
3. Лукьянов С.В. Рациональный выбор цефалоспоринов при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний // Тихоокеанский мед. журн. — 2006. — №1. — С. 11–13.
4. Ортенберг Э.А., Ушакова М.А., Вешкурцева И.М., Рожаев М.В. Ингибиторзащищенные β -лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерап. — 2005. — Т. 7, №4. — С. 393–402.
5. Падейская Е.Н. Новые антимикробные препараты в терапии тяжелых бактериальных инфекций // Качественная клин. практика. — 2004. — №1. — С. 73–88.
6. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Бионика, 2003. — 208 с.
7. Стречунский Л.С., Галкин Д.В., Козлов Р.С., исследовательская группа «ИРИС». Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС» // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап. — 2003. — Т. 4, №5. — С. 318–328.
8. Хачатрян Н.Н., Ионов С.А., Хмелевский С.В. и др. Опыт использования сульперазона в лечении интраабдоминальной инфекции // Хирургия. — 2005. — Т. 1, №5. — С. 245–249.
9. Яковлев В.П., Щавелев Д.Л., Яковлев С.В. Клинико-лабораторное обоснование назначения цефоперазон/сульбактама больным с тяжелыми госпитальными инфекциями (обзор) // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, №5. — С. 132–138.
10. Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 185–188.
11. Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat // Ibid. — 2001. — Vol. 14. — P. 933–951.
12. Chandra A., Dhar P., Dharap S. et al. Cefoperazone-sulbactam for treatment of intra-abdominal infections: results from a randomized, parallel group study in India // Surg. Infect. (Larchmt). — 2008. — Vol. 9 (3). — P. 367–376.
13. Deguchi K., Yokota N., Koguchi M. et al. Synergy between sulbactam and ampicillin or cefoperazone in antimicrobial activity against beta-lactamase producing microorganisms. Results with the use of microdilution broth method // Jap. J. Antibiot. — 1990. — Vol. 43. — P. 1214–1224.
14. Drawz S.M., Bonomo R.A. Three decades of beta-lactamase inhibitors // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23(1). — P. 160–201.
15. Fu K.P., Neu H.C. The role of inducible beta-lactamases in the antagonism seen with certain cephalosporin combinations // J. Antimicrob. Chemother. — 1981. — Vol. 7 (1). — P. 104–107.
16. Higgins P.G., Wisplinghoff H., Stefank D. et al. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48. — P. 1586–1592.
17. Jones R.N., Wilson H.W., Thornsberry C. et al. In vitro antimicrobial activity of cefoperazone-sulbactam combinations against 554 clinical isolates including a review and beta-lactamase studies // Diagn. Microbiol. Inf. Dis. — 1985. — Vol. 3. — P. 489–499.
18. Kochhar P., Suvarna V., Duttagupta S., Sarkar S. Cost-effectiveness study comparing cefoperazone-sulbactam to a three-drug combination for treating intraabdominal infections in an Indian health-care setting // Value Health. — 2008. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 33–38.
19. Levin A.S. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem // Clin. Microbiol. Infect. — 2002. — Vol. 8 (3). — P. 144–153.
20. Ozyilkan O., Yalçintaş U., Başkan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients // Korean J. Intern. Med. — 1999. — Vol. 14 (2). — P. 15–19.
21. Ueno K. In: Sulbactam: Advance in overcoming bacterial resistance, Hong Kong // Sci. Press. — 1986. — P. 66–68.
22. Winston D.J., Bartoni K., Bruckner D.A. et al. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients // Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 26 (3). — P. 576–583.
23. Yokota T. Clinical and bacteriological studies on sulbactam/cefoperazone // Proc. Seoul Symp. — 1986. — P. 9–16.



...когда остальные бессильны!

МЕДОЦЕФ

Цефоперазон

СУЛЬЦЕФ

Цефоперазон + сульбактам



Вместе сильнее



Р.с. №UA/0776/01/01



Р.с. №UA/11158/01/01

Представительство Medochemie в Украине:

г. Киев, ул. Салютная, 1-Б
тел./факс: (044) 400-08-89
www.medochemie.com

МС
MEDOCHEMIE



Анемический синдром при хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — неспособность сердца перекачивать объем крови, необходимый для метаболического обеспечения организма в состоянии нагрузки или покоя, — занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и инвалидизации среди населения земного шара. Этот синдром по-прежнему остается одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. ХСН страдает 1,5–2% всего населения земного шара, заболеваемость ХСН составляет 5–10 случаев на 1000 человек ежегодно [18]. Распространенность ХСН в европейской популяции достигает 2,0%, в США — 2,2%, а в России — 6% и значительно увеличивается с возрастом [18, 25, 38, 41, 46]. Так, в США распространенность ХСН среди лиц в возрасте 45–54 лет составляет 0,7%, а среди лиц старше 75 лет — 8,4% [21]. Согласно данным Роттердамского исследования распространенность ХСН среди лиц в возрасте 55–64 лет составляет 1%, в возрасте 65–74 лет — 3%, в возрасте 75–84 лет — 7%, а среди лиц старше 85 лет — более 10% [18, 25, 38, 41, 46]. В настоящее время количество больных ХСН увеличивается во всех развитых странах. Это обусловлено повышением выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, перенесших острый коронарный синдром и, таким образом, объективно предрасположенных к развитию ХСН, а также неуклонной тенденцией к нарастанию в популяции доли населения старших возрастных групп. Синдром ХСН — самая частая причина госпитализации и сердечно-сосудистой смертности среди лиц старше 65 лет. В настоящее время разработаны программы комплексного лечения больных ХСН, включающие применение таких препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы β -адренорецепторов, диуретики, однако поиск новых путей лечения больных ХСН, направленных на улучшение качества жизни пациентов, снижение числа госпитализаций и увеличение продолжительности жизни, остается актуальным.

Важной проблемой является также своевременное выявление и устранение состояний, усугубляющих тяжесть ХСН, в частности анемии. Распространенность анемии у больных ХСН по данным многоцентровых (ELITE II, ValHeFT, COPERNICUS, VEST, COMET и др.) и клинических исследований составляет от 10 до 55%, при этом однозначно анемия рассматривается как фактор, негативно влияющий на течение, прогноз и исход ХСН [1, 8, 39]. Так, обследование более 7,5 тысяч больных в исследовании CHARM показало, что больные ХСН с анемией имеют значительно более высокие показатели общей смертности и смертности из-за ухудшения течения ХСН, при этом сопутствующая анемия свидетельствовала о неблагоприятном прогнозе ХСН, независимо от значений фракции выброса (ФВ) [37]. У больных, госпитализированных по поводу ХСН, средний уровень гемоглобина (Hb) составляет 120 г/л [10, 22]. Эта величина является нижней границей нормы у взрослых. Поэтому у многих пациентов с ХСН отмечается анемия, причем было показано, что в таких случаях анемии усугубляют тяжесть сердечной недостаточности и могут вызвать ее прогрессирование [35].

Фремингемское исследование показало, что анемия является независимым фактором риска для ХСН [13], а результаты недавно проведенного анализа исследования SOLVD продемонстрировали, что уровень гематокрита (Ht) являлся независимым фактором смертности при ХСН. За 33 месяца наблюдения смертность составила 22, 27 и 34% при значениях гематокрита 40–44, 35–39 и менее 35 соответственно [14].

Неблагоприятное прогностическое значение анемии при ХСН подтверждено также в мета-анализе современных исследований, проведенном Groenveld и соавторами. Анализу подверглись 34 исследования, включившие 153–180 пациентов. В большинстве исследований для определения анемии использовался критерий Всемирной организации здравоохранения — ВОЗ (гемоглобин <13,0 г/дл у мужчин и <12,0 г/дл у женщин). Средний уровень гемоглобина в различных исследованиях варьировал от 12,2 до 14,0 г/дл, значения гемато-



криты — от 36,6 до 42,7%. Всего анемия отмечена у 37,2% больных ХСН. Время наблюдения в различных исследованиях колебалось от 6 месяцев до 5 лет. Общая смертность составила 46,8% у пациентов с анемией против 29,3% у больных без нее. Риск смерти при ХСН с анемией оказался почти в 2 раза выше, чем у больных без анемии. Между уровнями смертности и гемоглобина обнаружена умеренная обратная линейная связь ($r=-0,396$; $p=0,025$). Отмечена также обратная зависимость между уровнями гемоглобина и креатинина. Коррекция на исходные клинико-демографические параметры была проведена у 83,1% участников исследований. В результате многофакторного анализа анемия оставалась независимым предиктором общей смертности у больных ХСН. При анализе подгрупп пациентов с систолической и диастолической ХСН, со сниженной и сохранной ФВ левого желудочка (ЛЖ) соответственно, риск смерти при наличии анемии между ними существенно не различался. Таким образом, были сделаны следующие выводы: анемия присутствует у одной трети больных ХСН и является независимым предиктором общей смертности. При этом анемия сохраняет свое неблагоприятное прогностическое значение — как при систолической, так и при диастолической ХСН [11].

К сожалению, патогенез анемий, развивающихся у пациентов с ХСН, до конца не изучен, а потому единого подхода к лечению больных этой группы нет.

Как известно, анемия любой этиологии способна вызывать ХСН [1]. Есть данные о том, что относительный риск развития ХСН при наличии анемии составляет 1,29, занимая промежуточное место между артериальной гипертензией — 1,13 и ишемической болезнью сердца (ИБС) — 1,76. В этом случае вследствие гипоксии тканей происходит расширение сосудов и последующее за этим снижение артериального давления, что в конечном итоге приводит к активации симпатической нервной системы (СНС). Последствия повышения симпатического тонуса для сердечно-сосудистой системы хорошо известны. Они включают в себя, прежде всего, сужение периферических кровеносных сосудов и тахикардию. При этом сужение почечных артерий приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышению уровня ангиотензина II, в результате чего происходит еще большее повышение сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока и скорости фильтрации в почечных клубочках и ишемизация почечной паренхимы. Возникшая таким образом почечная недостаточность, при которой снижается образование эритропоэтина (ЭПО) и активность костного мозга, может также вызвать анемию, а повышение образования альдостерона способствует задержке натрия и жидкости. Таким образом, возникает значительное повышение объема плазмы и интерстициальной жидкости, что вызывает дилатацию полостей сердца и периферические отеки. Отдаленные последствия взаимодействия всех вышеперечисленных факторов имеет негативное влияние на сердце и сердечно-сосудистую систему в целом. С одной стороны, в результате повышения частоты сердечных сокращений и ударного объема повышается потребность миокарда в кислороде, с другой — в результате анемии транспорт кислорода кровью

снижается. Происходит «ремоделирование» миокарда с дилатацией и гипертрофией левого желудочка, что в конечном итоге приводит к апоптозу и некрозу клеток миокарда, прогрессированию фиброза, кардиомиопатии и далее к ХСН. Наряду с этим, повышается секреция цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 и -6, которые сами по себе могут вызывать анемию. Таким образом замыкается этот порочный круг.

На рисунке 1 представлена схема последовательности патофизиологических событий при ХСН, способствующих развитию анемии.

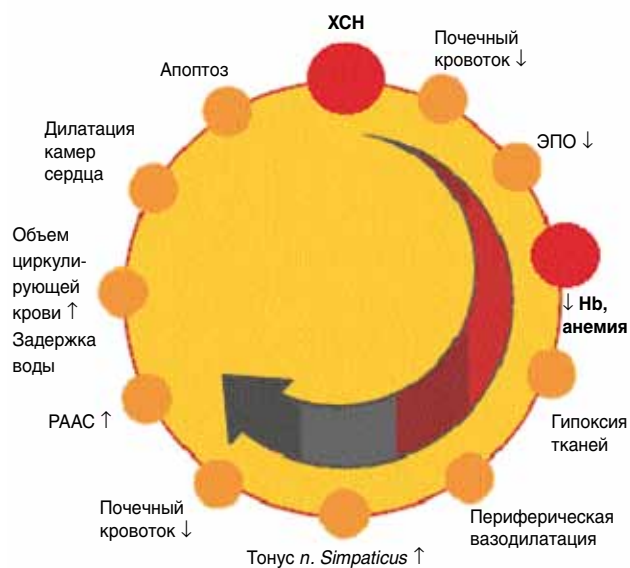


Рис. 1. Схема взаимосвязи сердечной недостаточности и анемии

В настоящее время этиология и патогенез анемий, развивающихся у пациентов с ХСН, до конца не изучены. Причины, приводящие к снижению уровня гемоглобина у пациентов, многообразны. В качестве основных рассматриваются: гемодилюция, нарушение функции почек (так называемый кардиоренальный анемический синдром), нарушения обмена железа и ряд других факторов. Не исключается также развитие у пациентов с ХСН анемии хронических заболеваний (АХЗ) как следствия свойственных для них нейрогуморальных реакций, в том числе активации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей, интерлейкина-6 и пр.). Особого внимания заслуживает возможность угнетения эритропоэза на фоне приема ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II — препаратов, необходимость использования которых в лечении пациентов с ХСН не вызывает сомнений [44].

Довольно противоречивые сведения имеются о структуре анемических состояний у пациентов с ХСН. В исследовании J. Ezekowitz дефицит железа являлся причиной анемии у 21% пациентов, дефицит других гемопоэтических факторов — у 8%; АХЗ и другие уточненные причины анемии фигурировали в диагнозе у 58 и 13% пациентов соответственно [8]. В ряде исследований указывается высокая распространенность нарушения обмена железа у пациентов с ХСН.



Патофизиологическими предпосылками для развития дефицита железа у больных с ХСН являются профилактическое применение аспирина, в первую очередь, у пациентов с ИБС, мальабсорбция, сердечная кахексия, связанная с неполноценным питанием, протеинурия. У многих больных с ХСН из-за серьезных гемодинамических сдвигов, приводящих к снижению секреторной и абсорбционной активности пищеварительного канала, значительно нарушено всасывание пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) и железа в кишечнике. В результате этого при одинаковом пищевом рационе и энергозатратах у пациентов с ХСН, в отличие от здоровых лиц, наблюдаются отрицательный энергетический и азотистый баланс, а также существенное снижение (на 40% и более) «биодоступности» пищевых калорий [4]. Естественно, дефицит белка и железа, возникающий вследствие нарушения процесса всасывания, также усугубляет анемию. При анализе уровня гемоглобина в зависимости от удельного веса потерь белка в тонкой кишке была обнаружена такая закономерность: чем больше эти потери — тем тяжелее анемия [39]. Так, при уровне гемоглобина менее 110 г/л потери белка были в 2 раза выше, чем при уровне 121–130 г/л, что свидетельствует о роли мальабсорбции в патогенезе анемического синдрома.

По данным польских ученых, снижение уровня ферритина (менее 100 мкг/л) или его насыщения (менее 15% при уровне ферритина 100–300 мкг/л) было выявлено у 101 (46%) из 218 пациентов с ХСН, при этом дефицит железа был выявлен у 61% пациентов с анемией и у 43% с нормальным уровнем гемоглобина [12]. Хотя уровень ферритина наиболее точно отражает содержание железа в ретикуло-эндотелиальной системе, чувствительность этого показателя снижается при диагностике АХЗ.

Известно, что широкое применение аспирина для лечения сердечной патологии нередко вызывает образование язвенных дефектов слизистой оболочки пищеварительного канала и кровотечения из них, что также способствует развитию анемии, а также обуславливает потерю железа организмом. Побочным эффектом при применении ИАПФ может быть снижение уровня эндогенного ЭПО, повышение риска развития резистентности к терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами, непосредственное угнетение эритропоэза и усугубление в связи с этим истинной анемии [6, 27, 39]. Недавно были идентифицированы генетические полиморфизмы гена АПФ, которые играют важную роль в патогенезе «воспалительной» анемии. В клиническом исследовании, включавшем 167 пациентов, получавших гемодиализ, было установлено, что, независимо от других традиционных факторов риска анемии, пациенты с DD генотипом имели значительно более низкие значения индекса резистентности к ЭПО по сравнению с пациентами с генотипом II или ID [6].

Что же касается относительной анемии, активация РААС, возникающая при ХСН, приводит к гиперпродукции альдостерона, увеличению реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, объема циркулирующей плазмы, снижению гематокрита и появлению клинических и лабораторных признаков гемодилуции [3].

Повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, ФНО, С-реактивного белка — СРБ), которое наблюдается при ХСН, может приводить к развитию резистентности к ЭПО [6, 39]. Установлено, что цитокин-индуцированное воспаление непосредственно ингибирует действие эндогенного и экзогенного ЭПО на эритроидные предшественники и частично блокирует мобилизацию и транспорт железа. Определенную роль в данном процессе может иметь взаимодействие между ЭПО и его рецепторами, уменьшение числа рецепторов ЭПО. Кроме того, при повышении некоторых провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , происходит угнетение нормального гемопоэза. Так, исследование клеток-предшественников костного мозга мышей с ХСН показало [9], что их количество было снижено приблизительно на 60% по сравнению с контролем, а способность к пролиферации была угнетена наполовину. Было также обнаружено значительное (в 3 раза!) возрастание апоптоза этих клеток. Данный эффект, вероятно, реализуется через цитокин-опосредованную индукцию апоптоза, а прямое токсическое действие на эритроидные предшественники генерируется, по крайней мере отчасти, свободными радикалами окиси азота [15]. Интересно, что экспрессия ФНО- α была увеличена как в натуральных киллерах, так и в Т-клетках костного мозга, а эти лимфоциты имели повышенную цитолитическую активность *in vitro* по сравнению с клетками-предшественниками. Кроме того, при повышении уровня ФНО- α снижалась продолжительность жизни эритроцитов [39]. Предположено, что подавление активности воспалительного процесса (когда это возможно) восстанавливает чувствительность к терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами. Понимание сложных взаимодействий между воспалительными цитокинами и синтезом ЭПО позволит разработать новые стратегии преодоления резистентности анемии, включающие антицитокиновую и антиоксидантную терапию [40].

В последнее время при обсуждении проблем патогенеза АХЗ особое внимание уделяется гепсидину — острофазовому белку со свойствами регулятора обмена железа в организме, блокирующему транспорт железа в различных местах (в том числе энтероцитах и макрофагах). Уровень гепсидина коррелирует с содержанием железа в печени и уровнем гемоглобина. Синтез гепсидина усиливается при воспалении (под влиянием IL-6) и в условиях перегрузки железом. Повышение содержания гепсидина сопровождается снижением всасывания железа в тонкой кишке, его секвестрацией в макрофагах. Продemonстрировано подавляющее эритропоэз действие гепсидина, особенно при низких концентрациях ЭПО, не связанное, по мнению авторов, с ингибирующим влиянием гепсидина на обмен железа [43]. В исследовании турецких ученых уровень гепсидина был статистически значимо выше в группе пациентов с АХЗ на фоне ревматоидного артрита, по сравнению с таковым в группе пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Сведений об изменениях уровня гепсидина у пациентов с ХСН в литературе найти не удалось.

Снижение клубочковой фильтрации (СКФ) нередко наблюдается у больных с ХСН, особенно в пожилом и старческом возрасте [1]. У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности резкое



увеличение в сыворотке крови уровня креатинина $>0,3$ мг/дл ($>26,5$ мкмоль/л) ассоциируется с повышенной смертностью, длительностью госпитализации и большей частотой повторных госпитализаций [7]. Как показало исследование ANCHOR, анемия и хроническая болезнь почек (ХБП) независимо друг от друга увеличивают риск смерти и число госпитализаций при ХСН (Go A.S.). Вместе с тем, существует мнение, что анемия является лишь маркером сопутствующих тяжелых заболеваний, которые и определяют худший прогноз у таких пациентов.

Результаты популяционного исследования, включившего 12 065 человек со впервые выявленной ХСН (из них 26,7% — с сахарным диабетом [СД]), показали, что у больных с анемией распространенность хронической почечной недостаточности (ХПН), артериальной гипертензии (АГ) и ИБС была достоверно выше, чем в группе больных без анемии, а выживаемость — достоверно ниже ($p < 0,0001$) [8]. В недавно проведенном исследовании S. Philipp и соавторами выявлено, что у больных СД уровень гемоглобина в крови достоверно снижался по мере увеличения тяжести ХСН с I по IV стадию (классификация NYHA) [20]. Среди оцененных факторов риска (класс сердечной недостаточности (СН), уровень СКФ, АГ и СД) независимым предиктором развития анемии явились наличие СД и ХСН 4-й стадии.

Повреждение структур ткани почек при анемии связывают с хронической гипоксией. Так, снижение сердечного выброса при ХСН, как уже было сказано выше, приводит к гипоперфузии ткани почек. Возрастающая ишемия почечного тубулоинтерстиция ведет к снижению продукции ЭПО, развития анемии.

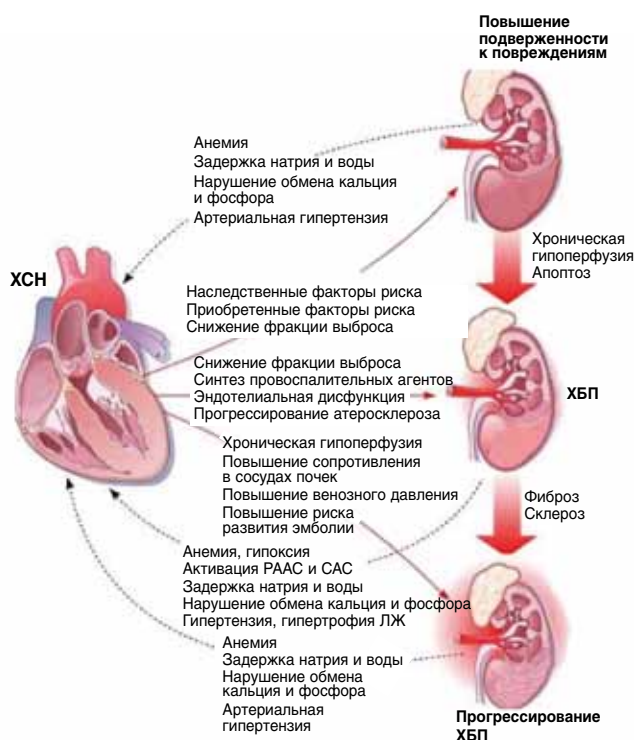


Рис. 2. Схема патофизиологических взаимоотношений ХСН и ХБП [модифицирована из работы Andrew A. House, Mikko Haario, Johan Lassus и соавт., 2010]

В итоге, прогрессирующий анемический синдром способствует дальнейшему развитию ХСН [45] (рис. 2). Тяжелая ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA часто ассоциирована с анемией.

Тесная связь заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек (особенно при последних их стадиях, т.е. при формировании сердечной и почечной недостаточности), возможность развития анемии, которая, в свою очередь, может способствовать ускорению темпов их прогрессирования, позволяют объединить все три состояния в понятие «кардиоренальный анемический синдром». [44].

Впервые рабочую схему патогенеза вышеуказанных нарушений кардиоваскулярной системы в виде треугольника, в разных углах которого расположены почки, сердце и сосуды, предложил MacCrae [42]. В 2003 году D.S. Silverberg предложил схему развития кардиоренальных взаимоотношений как кардиоренальный анемический синдром [30, 31]. В наше время кардиоренальный анемический синдром также представляют в виде треугольника: ХСН — анемия — ХБП.

Во многочисленных эпидемиологических проспективных ретроспективных клинических и специально спланированных исследованиях была установлена тесная взаимосвязь между тяжестью почечной дисфункции, оцениваемой по величине редукции, СКФ, концентрации креатинина плазмы крови и риском общей смерти, а также возникновением различных кардиоваскулярных событий, включая инфаркт миокарда, внезапную смерть, мозговой ишемический инсульт, впервые возникшую ХСН [33]. При обследовании D. Scrutinio и соавторами 956 пациентов с кардиоренальным синдромом было продемонстрировано, что такие пациенты — более старшего возраста, чаще страдали СД, имели более высокий класс ХСН по NYHA и отличались меньшей толерантностью к субмаксимальным физическим нагрузкам, потребностью в более высоких дозах мочегонных средств, большей вероятностью в назначении жизненно важных препаратов [26].

В 2010 году был опубликован согласительный документ «Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative», явившийся результатом работы исследователей в рамках Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group [24]. Отличительной особенностью этого соглашения явилась декларация о принципиальной неоднородности кардиоренального синдрома как понятия и выделение основных пяти типов последнего в зависимости от наличия острой/хронической СН, а также первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу (табл. 1).

Данная классификация, по мнению авторов, поможет более четко определить основные патофизиологические механизмы возникновения кардиоренального синдрома, сформулировать наиболее оптимальные подходы к его лечению и профилактике, а также оценить величину риска наступления неблагоприятного клинического исхода для каждого пациента [24, 25].

В связи с тем, что летальность среди больных с ХСН увеличивается почти в 2 раза [34, 36] по сравнению с лицами без анемии, медикаментозная коррекция анемического синдрома призвана, в первую очередь, уменьшить риск



Таблица 1. Классификация и дефиниция кардиоренального синдрома (Ronco C., McCullough P., Anker S.D., 2010)

Тип	Определение
Острый кардиоренальный синдром (I тип)	Острая СН, приводящая к формированию острой почечной недостаточности (ОПН)
Хронический кардиоренальный синдром (II тип)	Хроническая СН, приводящая к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН)
Острый ренокардиальный синдром (III тип)	ОПН, приводящая к формированию острой СН
Хронический ренокардиальный синдром (IV тип)	ХПН, приводящая к формированию ХСН
Вторичный кардиоренальный синдром (V тип)	Иные коморбидные состояния, приводящие к формированию ХСН/почечной дисфункции (ОПН, ХПН/ХБП)

Таблица 2. Динамика основных показателей у больных с сердечной недостаточностью при коррекции анемии (Silverberg D.S.)

Показатель		Динамика показателей	
		Лечение	Без лечения
ФК СН		Улучшился на 42%	Ухудшился на 11%
ФВ ЛЖ		Увеличилась на 5,5%	Уменьшилась на 5,4%
Уровень креатинина в сыворотке крови		Не изменился	Увеличился на 28%
Потребность в фуросемиде	таблетированном	Уменьшилась на 51%	Увеличилась на 28%
	инъекционном	Уменьшилась на 92%	Увеличилась на 28%
Количество госпитализаций		Уменьшилось на 79%	Увеличилось на 57%

фатальных событий у больных ХСН, улучшить качество жизни и прогноз. Исследование американских ученых подтвердило данное предположение (табл. 2). D. Silverberg и соавторы отметили уменьшение ФК ХСН, снижение потребности во внутривенном введении диуретиков, уменьшение сроков госпитализации и стабилизации почечной функции в сочетании с достоверным увеличением ФВ на фоне терапии препаратами эритропоэтина в сочетании с парентеральным введением железа [32].

В основе столь существенного положительного эффекта лежит увеличение уровней гемоглобина, максимального потребления кислорода и продолжительности выполнения физической нагрузки [16]. Кроме того, отмечено, что лечение анемии приводит не только к улучшению состояния больных, но и к уменьшению гипертрофии ЛЖ [28]. Мнение о том, что коррекция основного состояния ХСН в разной степени купирует эффект гемодилюции, тем самым повышая показатели гематокрита и гемоглобина, имеет право на существование. Однако не следует забывать, что помимо эффекта разведения, ХСН характеризуется дефицитом железа и микронутриентов, способности ИАПФ оказывать угнетающее действие на образование ЭПО почками (особенно в случаях применения высоких доз этих препаратов), что требует

более тщательного и взвешенного подхода к ведению данных пациентов.

Среди медикаментозных средств, используемых в лечении анемического синдрома у больных с ХСН, выделяет несколько основных групп:

- ЭПО;
- препараты железа;
- витамин В₁₂ и фолиевая кислота.

Относительно ЭПО имеется достаточно большой клинический опыт, подтверждающий эффективность данных медикаментов. Доказано, что помимо стимулирования гемопоэза, ЭПО оказывают непосредственное кардиопротективное действие, выражающееся в уменьшении H₂O₂-апоптоза и защите миоцитов от ишемического повреждения, что приводит к уменьшению объема некроза сердечной мышцы [19].

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование D. Mancini и соавторов [16] было включено 26 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA. Критерием анемии являлось снижение уровня Ht <35%. Больные получали ЭПО в дозе 5000 МЕ 3 раза в неделю, а при увеличении уровня Hb в течение 4 недель менее чем на 1 г/дл дозу ЭПО увеличивали до 10 000 МЕ 3 раза в неделю (4 пациента). Продолжительность исследования составила 3 месяца, а для пациентов, у которых уровень Ht составил 45% и более, оно было завершено досрочно. Наряду с ЭПО больные получали пероральное железо (325 мг) и 1 мг в сутки фолиевой кислоты. В результате проведенного лечения уровень Hb повысился с 11±0,6 до 14±1,2 г/дл (p<0,0001). Максимальное потребление кислорода возросло с 11±0,8 до 12,7±2,8 мл/мин/кг (p<0,05). В контрольной группе достоверных различий показателей не было.

Однако не следует забывать о том, что терапия ЭПО имеет ряд недостатков, о которых нужно помнить. Это стоимость лечения и ее длительность (12 месяцев и более), необходимость соблюдать осторожность при назначении ее больным с терминальной стадией ХСН, у которых важно жестко контролировать уровень гематокрита, так как его увеличение более 35% сопровождается повышением риска острого инфаркта миокарда и смерти [39]. Использование ЭПО оправдано у лиц с III–IV ФК ХСН по Нью-Йоркской классификации, у которых наблюдается резистентность к терапии по стандартным протоколам, с преимущественным нормохромным и нормоцитарным характером анемического синдрома.

T. Mishra и соавторы продемонстрировали не только достоверное увеличение уровня Hb, толерантности к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой и фракции выброса у пациентов, получавших рекомбинантный человеческий ЭПО (50 МЕ/кг 2 раза в неделю внутривенно) в сочетании с парентеральным введением железа, но и достоверно лучшую выживаемость за трехлетний период наблюдения (16 из 29 человек по сравнению с 7 из 26, p<0,05, относительный риск — 1,27) [17].

В случаях микро- либо макроцитарного, гипер- либо гипохромного характера анемии следует рассматривать необходимость назначения препаратов железа, цианкобаламина и фолиевой кислоты, которые на ранних стадиях ХСН являются препаратами выбора в лечении анемии. Допускается комбинация ЭПО и препаратов железа, либо цианкобаламина при подтвержденном их дефиците



(увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки [ОЖСС], снижение ферритина, снижение концентрации свободного железа — железодефицитной анемии [ЖДА], снижение содержание цианкобаламина в крови, дефицит B_{12}). Так, при стандартной терапии ХСН на фоне приема препаратов железа уже в течение 2–3 недель (в среднем суточная суммарная доза чистого Fe для пациента составила $137,75 \pm 7,5$ мг) увеличение уровней сывороточного железа и концентрации гемоглобина соответственно на 95,5% и 9,8% сопровождается улучшением показателей центральной гемодинамики (ФВ увеличивается в среднем на 32,2%, ударный объем [УО] — на 51,7%) и ростом толерантности к физической нагрузке на 45%. Улучшение показателей насосной деятельности сердца способствует более эффективному купированию клинических признаков СН и переходу пациентов в более благополучный ФК [29, 32]. Также заслуживают внимания результаты исследования, продемонстрировавшего эффективность внутривенного назначения препарата железа у 16 пациентов с ХСН без сопутствующей терапии ЭПО, на фоне чего было достигнуто достоверное увеличение уровня Hb со 112 до 126 г/л, переносимости физической нагрузки по данным теста с 6-минутной ходьбой и улучшение качества жизни в целом [5]. Длительность лечения препаратами железа индивидуальна и зависит от степени дефицита железа и степени анемии, которую необходимо мониторировать во избежание синдрома перегрузки железом.

В заключение необходимо отметить, что причины ускорения сердечно-сосудистой патологии при наличии анемии могут быть объяснены несколькими механизмами: анемия сопряжена с увеличением сердечного выброса, увеличением частоты сердечных сокращений, что приводит к развитию гипертрофии ЛЖ сердца. Кроме того, гипоксия тканей, которая неизбежно сопровождается анемией, способствует активации митогенных и фиброгенных эффектов, факторов ангиогенеза и апоптоза. Учитывая вышеприведенные факты, коррекция анемии может явиться одним из факторов, улучшающих прогноз сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким риском, а также торможения прогрессирования почечной недостаточности. Важно понимать, что коррекция анемии не заменяет стандартной, корректной терапии при ХСН, но, видимо, является очень важным (если не жизненно необходимым) дополнением к комплексному лечению.

Литература

1. Anand I.S., Chandrashekar Y., Ferrari R. et al. Pathogenesis of edema in chronic anemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones // *Br. Heart J.* — 1993. — Vol. 70. — P. 357–362.
2. Andrew A. House, Mikko Haapio, Johan Lassus et al. Therapeutic Strategies for Heart Failure in Cardiorenal Syndromes // *Am. J. Kidney Dis.* — 2010. — Vol. 56(4). — P. 759–773.
3. Androne A.S., Katz S.D., Lund L. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 2. — P. 226–229.
4. Aquilani R., Opasich C., Verri M. et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 2003. — Vol. 4, № 7. — P. 1218–1223.
5. Bolger A., Bartlett F., Pension H. et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiology.* — 2006 (Sep.). — Vol. 48 (6). — P. 1225–1227.

6. Costa E., Lima M., Alves J. M. et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy // *J. Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 268–275.
7. Damman K., Jaarsma T., Voors A.A. et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH) // *Eur. J. Heart Fail.* — 2009. — Vol. 11 (9). — P. 847–854.
8. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes // *Circulation.* — 2003. — Vol. 21. — P. 223–225.
9. Inverse P.O., Woldbaek P.R., Tormessen T. et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, № 1. — P. 166–172.
10. Haber H.L., Leavy J.A., Kessler P.D. et al. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 353–358.
11. Groeneweld H.F., Januzzi J.L., Damman K. et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 818–827.
12. Grzeslo A., Jankowska E.A., Witkowski T. et al. Iron deficiency frequently occurs in heart failure and predicts exercise intolerance // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28 (abstr. suppl.). — P. 167.
13. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights // *Eur. Heart J.* — 1987. — Vol. 8 (Suppl. F.). — P. 23–29.
14. Knight E.L., Glynn R.J., McIntyre K.M. et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Am. Heart J.* — 1999. — Vol. 138. — P. 849–855.
15. Locatelli F., Canaud B., Eckardt K. et al. Oxidative stress in endstage renal disease: an emerging threat to patient outcome // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1272–1280.
16. Mancini D., Katz S., Lang C. et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure // *Circulation.* — 2003 (Jan.). — Vol. 107 (2). — P. 294–299.
17. Mishra T., Mishra S., Mohanty N. et al. Prevalence, prognostic importance and therapeutic implications of anemia in heart failure // *Indian Heart J.* — 2005 (Nov/Dec). — Vol. 57 (6). — P. 670–674.
18. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart.* — 2007. — Vol. 93. — P. 1137–1146.
19. Murphy S.T., Parfrey P.S. The impact of anemia correction on cardiovascular disease in end-stage renal disease // *Semin. Nephrol.* — 2000. — Vol. 20, № 4. — P. 350–355.
20. Philipp S., Ollmann H., Schimk T. et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — Vol. 20. — P. 915–919.
21. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C.Jr. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic // *JAMA.* — 2003. — Vol. 289. — P. 194–202.
22. Rich M.W., Shah A.S., Vinson J.M. et al. Iatrogenic congestive heart failure in older adults: clinical course and prognosis // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1996. — Vol. 44. — P. 638–643.
23. Ronco C., House A.A., Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong // *Intensive Care Med.* — 2008. — Vol. 34 (5). — P. 957–962.
24. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 703–711.
25. Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 7 (Suppl. J.). — P. 5–9.
26. Scrutinio D., Passantino A., Santoro D. et al. The Cardiorenal Anaemia Syndrome in Systolic Heart Failure: Prevalence, Clinical Correlates, and Long-Term Survival // *Eur. J. Heart Fail.* — 2011. — Vol. 13 (1). — P. 61–67.

Полный список литературы, включающий 46 пунктов, находится в редакции.



Европейский промежуточный конгресс Международного союза флебологов

Важным событием осени 2011 года явилось проведение с 15 по 17 сентября в г. Прага (Чехия) промежуточного европейского конгресса Международного союза флебологов (UIP). Конгрессы данного научного сообщества, затрагивающие флебологическую и ангиологическую тематику, в последнее время вызывают большой интерес у практикующих специалистов. Данная надгосударственная общественно-научная организация была создана в 1959 г. при поддержке флебологических сообществ Германии, Франции, Италии и стран Бенилюкса и за годы своего существования заслужила огромный авторитет среди всей медицинской общественности. Объединяющая и координирующая роль UIP несомненна, на настоящий момент ее членами являются 43 флебологических сообщества из 41 страны мира. Россия, будучи членом UIP с 2002 года, в последнее время активно участвует в ряде научных проектов, поддерживаемых этой организацией.

Работа съезда была исключительно насыщенной и включала в себя лекции ведущих мировых ученых, освещавших те или иные проблемы, дискуссионные тематические круглые столы, а также сессионные доклады по различным проблемам флебологии, сосудистой хирургии и ангиологии. В работе форума приняло участие более 900 специалистов. Ниже проанализированы основные тенденции выступлений.

Обсервационное исследование

В рамках конгресса А. Puskas представил промежуточные результаты обсервационного исследования VEIN CONSULT, нацеленного на изучение распространенности хронических заболеваний вен (ХЗВ). На сегодняшний день уже обработаны результаты обследования 70 тыс пациентов из 13 стран, в конечном итоге будут систематизированы данные по 95 тыс пациентам из 21 страны. В исследовании приняли участие 4500 врачей общей практики и 500 узких специалистов (флебологов, ангиологов).

Основные цели исследования: обновление информации о встречаемости первичных форм ХЗВ и их распространенности в различных географических регионах, изучение рекомендаций врачей общей практики и специалистов-ангиологов (флебологов) по лечению этой патологии в разных странах, улучшение взаимодействия между этими

врачами, оценка влияния ХЗВ на качество жизни. Пятнадцать процентов пациентов с ХЗВ в своих ответах указали на тот или иной период нетрудоспособности в связи с этим заболеванием (хотя у половины из них этот период не превышал 1 неделю). Это подтверждает важную социальную значимость данной медицинской проблемы.

Впервые реализован столь масштабный эпидемиологический проект, в рамках которого было показано состояние проблемы ХЗВ в индустриальном мире. Частота встречаемости всех «симптомных» клинических классов ХЗВ (от C0s до C6s) суммарно составила 81,2%; 61,2% пациентов имели хотя бы один из внешних симптомов заболевания вен (C1–C6). Эта оценка уже была дана специалистами-флебологами. Интересно, что оценка распространенности этой патологии врачами общей практики, как и самими пациентами, оказалась недооцененной — 57 и 52,8% соответственно. Это подтверждает тот факт, что некоторая часть пациентов с ХЗВ при обращении к врачам общей практики не соотносит свои субъективные жалобы с возможной патологией вен, и получить полные данные о распространенности заболевания можно только при тщательном анализе активно выявляемых жалоб.

Особый акцент в данном исследовании был сделан на ранних стадиях ХЗВ — так называемых «малых формах» (C0s–C1–C2 по классификации CEAP). В общей сложности частота их встречаемости составила 58%. Распространенность C0s (пациенты с венозными жалобами без внешних признаков заболевания вен) варьировала от 17,3% в Европе до 39,7% в странах Ближнего и Среднего Востока, в то же время в этих странах в 1,5 раза реже встречались клинически выраженные формы (C1–C6) ХЗВ. Это свидетельствует о необходимости вдумчивого отношения к этой проблеме со стороны врачей общей практики, более тесного взаимодействия со специалистами-ангиологами, более ранней коррекции заболевания с устранением факторов риска и в ряде случаев — лечебных рекомендаций. Половые различия в случаях ХЗВ малых форм не были выражены; в то же время, отеочный синдром явно доминировал у женщин, а трофические расстройства чаще встречались у мужчин.

Результаты масштабного обсервационного исследования на сегодняшний день продолжают обрабатываться, давая нам все больше информации для дальнейших размышлений.



Методы лечения

Компрессия

Данному методу лечения в последнее время уделяется все больше внимания со стороны практикующих специалистов. Это объясняется как его высокой эффективностью при различных формах хронических заболеваний венозной и лимфатической системы, так и большим разнообразием имеющихся в нашем арсенале средств компрессии. В настоящее время мы получили в свое распоряжение средства объективного контроля за величиной создаваемого давления (портативные тензодатчики), что позволяет взглянуть на проблему компрессионного лечения с совершенно других позиций. В рамках конгресса крупнейшими европейскими производителями медицинского трикотажа (Sigvaris, Medi, Bauerfeind) были проведены сателлитные симпозиумы, затрагивающие те или иные вопросы компрессии с позиции доказательной медицины.

R. Damstra в своей презентации показал необходимость применения многослойных низкоэластичных бандажей в лечении лимфатических отеков. При этом максимальным уровнем создаваемого ими давления должны быть 30 мм рт.ст. для верхних конечностей и 50–60 мм рт.ст. для нижних конечностей. Увеличение давления сверх этих величин, по мнению докладчика, не имеет особой значимости, доставляя пациенту дополнительные неудобства.

Абсолютно необходимым для нашей клинической практики становится использование такого коэффициента, как жесткость бандаж, что помогает предсказать поведение данного компрессионного изделия при статических и динамических нагрузках. Тщательный анализ двух вышеупомянутых характеристик компрессии (давление + жесткость) меняет некоторые практические рекомендации при наложении бандаж и ставит новые задачи перед производителями при изготовлении новых линеек компрессионных изделий (J. Benigni).

Новое понимание механизма компрессии позволяет применять для оценки эффективности этого метода лечения современные методы визуализации, в частности магнитно-резонансную томографию. J.-F. Uhl в своей оригинальной по дизайну и исполнению работе продемонстрировал аудитории весьма интересные факты, которые до этого мало кто отмечал. Автор использовал T2-взвешенное МР-изображение голени с последующим построением 3D-модели венозной системы и количественным расчетом объема для каждого исследования.

При наружной компрессии голени 20 мм рт.ст. в точке В1 в положениях стоя и лежа наблюдалось уменьшение объема глубоких вен на 60–80%, в то время как изменений со стороны поверхностных вен и вариксов не отмечалось. Даже при повышении этого давления до 50 мм рт.ст. конечный результат не менялся. Для сдавления поверхностных вен требовалось давление, превышающее 70 мм рт.ст. Выглядит на первый взгляд парадоксально, но не стоит забывать о том, что компрессия в большинстве случаев используется активными пациентами, и эффекты компрессии в спокойном состоянии нельзя слепо интерполировать на конечность, где имеются сокращающиеся мышцы голени и «жесткий апоневрозный каркас». Таким образом, эффект компрессии на глубокие вены реализуется через активацию мышечно-венозной помпы голени даже при средней степени компрессионного воздействия.

Термооблитерационные методы в лечении варикозной болезни

Большое число докладов участников конгресса было посвящено оценке применения методик эндовенозной лазерной (ЭВЛО) и радиочастотной облитерации (РЧО) в сроки до 3 лет. Представленные результаты (93–98% окклюзий) аналогичны ранее приведенным данным. Зарубежные авторы представляли и более отдаленные результаты ЭВЛО. J. Ragg, имея опыт выполнения уже 11 900 подобных вмешательств, привел данные о 8-летней эффективности методики. При анализе 614 вмешательств с законченным периодом 8 лет частота реканализации у него составила 5,5%, причем в абсолютном большинстве случаев она была парциальной и в 64,7% случаев — обусловлена наличием рядом с зоной частичной реканализации крупного венозного протока или перфоранта. Автор предложил в подобных случаях проводить повторную процедуру ЭВЛО или закрывать реканализованный просвет с помощью микропенной склеротерапии.

Почти все специалисты при выполнении ЭВЛО оперируют энергетическими характеристиками (LEED — средняя плотность распределения энергии), подчеркивая чрезвычайную важность подобных расчетов. Большинство специалистов, выполнявших ЭВЛО с помощью диодных лазеров с длиной волны 0,86–1,03 мкм, в настоящее время переходят на аппараты с длиной волны 1,47–1,56 мкм, что снижает общее количество выделяемой энергии. За счет более целенаправленного поглощения тепловой энергии водной средой (так называемые «водоспецифичные» лазеры) уже при достижении LEED значений 30–40 Дж/см достигается полная облитерация коагулированной вены. При использовании этих лазеров отмечаются меньшая болезненность процедуры и большая безопасность ее для пациента (значимо снижается количество осложнений в виде парестезий, гематом, повреждений кожи), при этом клинический эффект облитерации вены при использовании данных методик не различается.

В настоящее время появилась и большая доказательная база относительно отсутствия дополнительных преимуществ при проведении этих вмешательств одномоментно с операцией Троянова (кроссэктомия). Это было четко продемонстрировано в сообщении S. Kaspar. Основанием для выполнения подобного вмешательства высококвалифицированные специалисты считают наличие выраженной дилатации венозной магистралы (например, диаметр большой подкожной вены свыше 15 мм). Залогом хороших результатов в этих случаях являются большой практический опыт при выполнении ЭВЛО, необходимость повышения энергетических характеристик (LEED свыше 100 Дж/см), а также применение определенных дополнительных приемов для компрессии облитерируемой вены (более тщательная тумесценция, давление датчиком и т.д.).

Российский опыт выполнения ЭВЛО был представлен в сообщениях М. Вахитова (автор поделился начальным опытом выполнения ЭВЛО совместно с кроссэктомией) и М. Парикова, затронувшего тему применения ЭВЛО с целью окклюзии передней добавочной подкожной вены (ПДПВ) при наличии или отсутствии недостаточности основного ствола БПВ. В этом докладе еще раз была подчеркнута необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с варикозной болезнью и более тщательного ультразвукового исследования с целью выявления основных источников рефлюкса, требующих обязательного устранения.

Определенный интерес заслуживает стремление разработчиков улучшить распределение тепловой энергии при проведении ЭВЛО. Итогом этих разработок стало внедрение в клиническую практику световодов с 3D (сферическим, объемным) распределением лазерной энергии. Это не только улучшает распределение выделяемой энергии за счет охвата большей площади венозной стенки, но и позволяет использовать данный световод без длинного катетера.

Для более равномерного распределения тепловой энергии и снижения прожигающего воздействия на венозную стенку авторы начали разработку катетеров для ЭВЛО с устройством его централизации в просвете вены. Некоторые отечественные производители лазерной аппаратуры пошли по такому несложному пути, что при реализации данной идеи сулит определенную выгоду по вышеперечисленным пунктам.

Ряд докладов был посвящен и конкурирующей с ЭВЛО методике — радиочастотной облитерации. Пятилетние отдаленные результаты ее применения были представлены в сообщении К. McDonald (США), в котором говорилось о 99% эффективности данной методики. С. Беленцов в своем докладе особый акцент сделал на преимущества выполнения РЧО у пациентов с избыточной массой тела и на особенности ее применения для облитерации малой подкожной вены. Узнали участники конгресса и о других технических решениях — например, о системе биполярной радиочастотной коагуляции Celon RF компании Olympus.

На конгрессе прозвучали доклады не только о стандартных и общеизвестных методиках лечения варикозной болезни, но и о трудных пока для нашего восприятия методах. Т. Proebstle, известный своими работами об ЭВЛО и РЧО, представил первые результаты применения с целью окклюзии ствола БПВ цианокрилатного клея. Данный материал обладает способностью полимеризоваться при контакте с плазмой, кровью или другой физиологической жидкостью (рисунок). Результатом полимеризации, если она происходит внутри венозного сосуда, являются повреждение интимы и индукция иммунного ответа. Полимер обладает способностью резорбироваться, в результате чего по истечении 1 месяца при гистологических исследованиях регистрируется фиброзное перерождение окклюзированного сосуда. Данная методика после тщательных лабораторных исследований применена у первых 36 пациентов, в 35 (97%) случаях зафиксирована полная окклюзия магистральной вены в течение 30 дней. Несмотря на трудности восприятия идеи и использования данного метода на практике (не совсем ясна стоимость процедуры, нет отдаленных результатов), кто может однозначно утверждать, что она не будет применяться в будущем?

Венозные мальформации (ВМ)

Особенностью данного конгресса было обилие докладов, посвященных проблеме врожденных заболеваний сосудов, что выразилось в проведении специальных заседаний по этой тематике. Вступительные лекции по эмбриологии венозной системы, патогенезу, классификациям венозных мальформаций и основным принципам лечения были прочитаны известным американским специалистом в данной области — профессором В.В. Lee. Он представил аудитории основные положения согласительного документа по ВМ, созданного под эгидой UIP аналогично выпущенным международным стандартам диагностики и лечения ХЗВ. Основной упор в данных рекомендациях делается на соответствие каждого тезиса и положения принципам доказательной медицины.



Рисунок. Устройство и катетер для введения полимерного клея

Эта работа позволит стандартизировать тактику обследования и лечения данной полиморфной категории пациентов и обеспечить необходимое качество лечения.

Так же как и в России, за рубежом актуальным остается вопрос о правильной формулировке диагноза при врожденных пороках развития сосудов. Несмотря на почти 20-летнее существование Гамбургской классификации, в основе которой лежит указание на преобладающий сосудистый дефект, врачи общей практики, редко сталкивающиеся с этой проблемой, порой неправомерно используют термин «гемангиома» по отношению к этим порокам, а также не проводят грань между артериовенозными и венозными мальформациями, что существенным образом влияет на лечебную тактику.

В основе диагностической программы при ВМ лежит использование неинвазивных методов исследования, среди которых ведущими являются дуплексное сканирование (гемодинамическая характеристика поражения) и магнитно-резонансная томография (оценка объема поражения и степени структурных изменений в тканях). Уровень рекомендаций и доказательности для обоих методов считается чрезвычайно высоким (1А). При выработке стратегии лечения необходимо представлять, к какому подтипу (стволовой или нестволовой) ВМ относится тот или иной порок, провести стратификацию рисков, связанных с возможными осложнениями (тромбоэмболические осложнения, кровотечения, сдавление рядом расположенных анатомических структур), а также прогнозировать шансы на успех того или иного оперативного вмешательства (функциональное улучшение и повышение качества жизни).

Этой проблематике были посвящены и доклады российских участников конгресса — сотрудников ведущих московских клиник. С. Щенев (РДКБ) в своем выступлении осветил трудности диагностики и лечения ВМ у детей. С. Прядко (НЦССХ им. А.Н. Бакулева) представил опыт лечения пациентов с аневризмами внутренней сонной артерии. Доклад С.В. Сапелкина (Институт хирургии им. А.В. Вишневского) был посвящен тактическим моментам при комбинированном лечении пациентов с обширными артериовенозными мальформациями с применением принципов пластической хирургии.

Лимфедема

Как и врожденные пороки развития сосудов, это направление нуждается в разработке стандартов и рекомендаций для улучшения качества диагностики и лечения. Рабочая версия этого документа для последующего обсуждения и доработки была представлена В.В. Lee. Основным методом диагностики нарушений лимфатического оттока является радионуклидная лимфосцинтиграфия (уровень рекомендаций — 1, степень доказательности — В). В лечебной стратегии основной упор должен быть сделан на ручной



мануальный лимфодренаж (рекомендация 1В). Много-
слойные неэластичные бандажы должны играть основную
роль в проведении комплексной консервативной терапии.
Механические устройства (пневмомассажеры) могут
использоваться в настоящее время с рекомендацией 2С.
Роль реконструктивных или паллиативных абляционных
хирургических вмешательств (дермолипофасциэктомия)
ограничена (рекомендация 2С), при этом эффект от подоб-
ных вмешательств будет лучше в том случае, если они будут
интегрированы в комплексную систему оказания помощи
при лимфатических отеках. Что касается такого популяр-
ного в последнее время вмешательства при лимфатических
отеках, как липолимфосакция, необходимо отметить, что
несмотря на достаточно приличные ближайшие результа-
ты, говорить что-либо о данном хирургическом пособии
без подробного анализа и оценки отдаленных результатов
(а их мало кто из авторов представил) у нас нет оснований.

Болевой синдром при ХЗВ

Сателлитный симпозиум Servier был посвящен послед-
ним исследованиям в области эпидемиологии и патофизи-
ологии хронических заболеваний вен, изучению механизма
венозной боли.

Сообщение N. Danziger было посвящено особенностям
механизма болевого синдрома при ХЗВ. При заболеваниях
вен данный синдром оказывает значимое влияние на каче-
ство жизни пациентов и очень часто является их основной
жалобой на приеме у врача. Венозная боль часто описы-
вается как диффузная, трудно локализуемая, ассоциирующая-
ся с выраженным дискомфортом. У 10–15% пациентов
эти симптомы появляются на ранних стадиях ХЗВ, даже
при отсутствии внешних признаков заболевания. Этому
факту длительное время не придавали большого значения.

Говоря о современных взглядах на механизм формиро-
вания венозной боли, следует отметить, что ее возникновение
происходит за счет активации немиелинизированных С-волокон (С-ноцицепторов) в венозной стенке медиатора
воспаления, высвобождаемыми при лейкоцитарно-
эндотелиальном взаимодействии. Данные, подтверждаю-
щие эту теорию, были получены в процессе исследований,
продемонстрировавших взаимодействие медиаторов вос-
паления и ноцицепторов венозной стенки у пациентов
с ХЗВ. Показано, что большинство С-ноцицепторов распо-
ложено в наружных отделах меди в отдалении от эндоте-
лия, в то время как другие С-волокна достигают перивеноз-
ных промежутков, контактируя с микроциркуляторным
звеном.

Микроциркуляция играет ведущую роль в генезе веноз-
ных заболеваний, так как именно на этом уровне возникает
и персистирует повреждение венозных капилляров.
Гиперволемия в венозном русле (гипертензия в капиллярах)
индуцирует выход форменных элементов и белков крови за
пределы венозной стенки. Деградация этих субстанций
является триггерным сигналом для миграции лейкоцитов
в интерстициальное пространство. Дальнейшее взаимодей-
ствие между лейкоцитами и эндотелием капилляров ведет
к высвобождению медиаторов воспаления, что объясняет
взаимосвязь между венозной болью и микроциркулятор-
ным звеном. Данный процесс в дальнейшем связан с ремо-
делированием венозной стенки в случае прогрессирующей
венозной недостаточности и приводит к возникновению
кожных изменений и осложнений.

На раннем этапе лечения необходимо предотвратить
воспаление в венозной стенке, снизить выраженность

болевого синдрома и риск развития возможных осложне-
ний. Поэтому в клинической практике абсолютно необхо-
димо акцентировать внимание на ранних симптомах ХЗВ
и их тщательно изучать. Эта позиция отражает значимость
изучения патогенетических механизмов при заболеваниях
вен как основы разработки новых направлений лечения.

A. Nicolaidis в своем докладе затронул тему ранних
стадий ХЗВ, которые очень часто ассоциируют с наличи-
ем болевого синдрома. При отсутствии видимых призна-
ков патологии это иногда трудно объяснить. Однако
общеизвестным является тот факт, что инъекция в вену
медиатора воспаления, например брадикинина, вызывает
диффузную нелокализованную боль, выраженный
дискомфорт. Процесс воспаления и лейкоцитарно-эндо-
телиального взаимодействия с последующим раздраже-
нием С-ноцицепторов, без сомнения, играет наиважней-
шую роль в генезе болевого синдрома при заболеваниях
вен.

Микронизированная очищенная флавоноидная фрак-
ция (МОФФ, Детралекс®) доказала свои возможности
в купировании болевого синдрома при всех формах ХЗВ,
в том числе при осложненных формах ХВН. Детралекс®
рассматривается как препарат первой линии для снятия
объективных и субъективных венозных симптомов, в том
числе боли (уровень рекомендаций — 1, степень доказа-
тельности — В). Осуществляя многокомпонентное дейст-
вие на процесс воспаления (ингибирование лейкоцитарной
адгезии к клеткам эндотелия и миграции лейкоцитов),
Детралекс® прерывает каскад реакций, уменьшая выра-
женность всех венозных симптомов, в том числе боли при
всех формах ХЗВ (от C0s до C6s). Препарат усиливает
эффект компрессионной терапии при ХЗВ, может быть
использован вместо компрессии в том случае, когда послед-
няя противопоказана или не приемлема для пациента по
какой-либо причине.

F.-A. Allaert представил мета-анализ результатов двой-
ных слепых плацебо-контролируемых или сравнительных
исследований за период 1975–2009 гг., посвященных при-
менению веноактивных препаратов (МОФФ, Детралекс®,
гидроксипропэтилрутозидов — ГЭР, экстракта иглицы и
диосмина) при лечении 1010 пациентов с венозными
отеками. В качестве главного критерия эффективности
лечения использовался маллеолярный объем (окружность
голени на уровне лодыжки). Средняя величина уменьше-
ния окружности при приеме МОФФ (Детралекса®) соста-
вила $0,80 \pm 0,53$ см, экстракта иглицы — $0,58 \pm 0,47$ см,
ГЭР — $0,58 \pm 0,41$ см, диосмина — $0,20 \pm 0,5$ см, плацебо —
 $0,11 \pm 0,42$ см.

Результаты во всех группах, кроме группы диосмина,
достоверно отличались ($p < 0,0001$) от группы плацебо. При
сравнении первых трех групп статистически значимое пре-
имущество отмечено при приеме Детралекса® ($p < 0,0001$),
тогда как эффективность экстракта иглицы и ГЭР была
сопоставима. Результаты данного мета-анализа подтверди-
ли достоверность рекомендаций уровня А (по последним
согласительным международным документам) по примене-
нию Детралекса® с целью купирования отечного синдрома.

В представленном обзоре упомянуты лишь основные
моменты состоявшегося конгресса UIP. Нет никаких сом-
нений в том, что подобное мероприятие чрезвычайно
важно для мирового медицинского сообщества. Только
такой формат общения — в виде прямых научных дискус-
сий и прений — позволяет обозначить основные на сегод-
няшний день проблемы и выработать пути их решения.



Абдоминальная боль при функциональных заболеваниях пищеварительного канала

На страницах медицинских журналов уделяется большое внимание проблеме боли в животе. Изучаются различные аспекты боли, патофизиологические механизмы развития, возможности улучшения диагностики и лечения хронической боли. Однако на сегодняшний день боль остается наиболее «загадочным» и непредсказуемым симптомом в клинической практике.

Недостаток знаний по этой проблеме со стороны специалистов приводит к постановке неверного диагноза и отсутствию адекватной и эффективной медицинской помощи.

Трудно себе представить человека, который за свою жизнь ни разу не испытывал боль. Она сопровождает человека с самого раннего детства, когда он только начинает знакомство с нашим большим Миром. Что же такое боль? Эксперты международной ассоциации по изучению боли дали такое определение: боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения.

Большинство заболеваний, известных человечеству, связано с болью. Боль выполняет и физиологическую, защитную функцию — предупреждает организм об опасности. Часто боль — самый ранний и «заметный» симптом, который свидетельствует о повреждении в организме человека. Однако длительная хроническая боль, которая сопровождает человека на протяжении многих лет, утрачивает свою сигнальную функцию и превращается в изматывающее патологическое состояние, изменяющее личность и поведение пациента. Хроническая боль, даже периодическая и слабая по интенсивности, может вызывать тревогу и нарушать повседневную деятельность больных, существенно ухудшать качество жизни. Нередко длительная, частая боль может приводить к тяжелым расстройствам психики, вызывать депрессию, приводит к суицидальным попыткам [8].

Как правильно оценить боль? Нет объективных критериев боли, это субъективное понятие, которое каждый пациент ощущает по-своему. Боль трудно измерить объективно, как, например, пульс, температуру тела, давление.

Существуют различные шкалы по оценке боли, но все равно они основаны на субъективной оценке пациентов. Каждый больной ощущает боль по-разному. Одинаковая по интенсивности боль для одного пациента кажется интенсивной болью, для другого — небольшим дискомфортом. Часто человек не может правильно описать свою боль, а особые категории пациентов (в бессознательном состоянии, с отсутствием или нарушением речи, маленькие дети) вообще не могут предоставить врачу какую-либо информацию о болевом синдроме. Правильная оценка боли на самых ранних этапах обследования больного помогает провести адекватное обезболивание, избежать болевого шока, установить правильный диагноз и предпринять срочные мероприятия, которые могут спасти жизнь больного.

Приборов для измерения боли не существует, однако ученые пытаются найти объективные критерии, которые могут дать различные характеристики болевого синдрома.

Учеными доказано, что у людей, испытывающих боль, меняются показатели активности мозга. В ответ на болевые раздражители определенные участки мозга начинают излучать низкочастотные волны, которые можно зарегистрировать и по их длительности судить об интенсивности болевых ощущений. Последние открытия в области изучения боли позволяют обнаружить зоны мозга, которые активируются при возникновении боли, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы.

Другой подход в изучении объективных критериев боли основан на определении в крови человека определенных веществ, являющихся маркерами боли. Боль вызывает в организме человека биохимические реакции, результатом которых является секреция в кровь большого количества различных биогенных аминов, медиаторов, гормонов. Идентификация и определение концентрации этих веществ поможет клиницистам правильно оценить интенсивность и характер боли. Широкое внедрение в клиническую практику методов объективной оценки боли поможет врачам правильно оценить боль и оказать пациенту квалифицированную помощь.



Ну а пока в арсенале врача остаются традиционные методы постановки диагноза, основанные на канонах классической медицины, — опрос, осмотр, пальпация.

Несмотря на многолетние клинические наблюдения, пациенты с хронической болью в животе остаются одной из наиболее трудных групп для диагностики и лечения в практике врачей различных специальностей. Грамотная интерпретация боли в животе является залогом постановки правильного диагноза и успешного лечения пациента.

В группе пациентов с болью в животе неутонченной этиологии большую часть составляют больные с функциональной абдоминальной болью, которая сопровождается практически все функциональные заболевания пищевого канала.

Насколько трудна дифференциальная диагностика между функциональной и органической болью — знают клиницисты, которые обследуют пациентов с острой и хронической болью в животе.

В большинстве случаев определить, а тем более устранить причину функциональной боли в животе не представляется возможным, однако по характеру болевого синдрома и сопутствующих клинических проявлений удастся определить то или иное заболевание. С точки зрения методологии и постановки правильного диагноза функциональная боль — это диагноз исключения, который ставится только в том случае, когда проведена всесторонняя клиническая и инструментальная диагностика пациента и полностью исключена какая-либо органическая патология.

Прежде всего, при острой, внезапно возникшей боли в животе следует четко оценить необходимость выполнения пациенту неотложного оперативного вмешательства. От правильной интерпретации острой абдоминальной боли и быстроты принятия решения нередко зависит жизнь пациента.

Для правильной оценки боли в животе очень важен подробный опрос пациента о характере боли, истории возникновения и развития болевых ощущений. Во время беседы с больным врач должен получить сведения об особенностях начала и развития боли, интенсивности и характере, продолжительности и причинах обострения и стихания боли. Очень важно сразу выявить симптомы, не характерные для функциональной боли, так называемые «симптомы тревоги», указывающие на наличие органического заболевания. К таким клиническим проявлениям относятся:

- начало заболевания в возрасте после 50 лет;
- ночная боль;
- наличие крови в кале;
- немотивированное снижение массы тела;
- лихорадка, субфебрилитет;
- отклонения от нормы, выявленные при объективном осмотре пациента (изменение окраски кожи, высыпания, увеличение лимфоузлов, деформация суставов, гепатомегалия, спленомегалия, отеки и др.);
- любые изменения лабораторных показателей мочи, кала и крови (положительная реакция на скрытую кровь в кале, анемия, лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов [СОЭ], гематурия, гипербилирубинемия, гипергликемия и т.д.);
- органические изменения, выявленные при инструментальных методах исследования (нарушение морфологической структуры органов, обнаружение конкрементов

различной локализации, дивертикулов, кист, объемных образований, язв и т.д.).

Мы исключили у пациента с абдоминальной болью острую хирургическую патологию, не обнаружили «симптомов тревоги», не выявили никаких отклонений от нормы при объективных и лабораторно-инструментальных методах обследования. Мы предполагаем у нашего пациента функциональный характер абдоминальной боли. Что принято называть функциональной болью? Согласно Римским критериям III функциональная боль — хроническая абдоминальная боль, которая беспокоит пациента не менее 3 месяцев, периодически ослабевая и усиливаясь, и не находит объяснения при самом тщательном обследовании больного. Функциональная боль в животе носит диффузный характер, может быть различной интенсивности, в зависимости от психоэмоционального фона пациента. Как правило, эта боль не имеет четкой локализации, связи с приемом пищи, положением тела. Очень часто сочетается с диспепсическими симптомами (отрыжкой воздухом, тошнотой, рвотой, вздутием живота), различными нарушениями стула, головной болью, повышенной потливостью, побледнением и похолоданием конечностей и др. Описывая свои болевые ощущения, пациенты тщательно детализируют боль, часто придают им драматическую окраску, сравнивая с различными эпитетами: «режет, как ножом», «печет огнем», «грызущая боль» и т.д.

Функциональная боль редко возникает ночью и будит пациентов, однако из-за боли пациенты часто не могут заснуть. Боль может возникнуть в любое время дня, чаще утром или днем, во время активности больного, нередко провоцируется эмоциональными факторами. Независимо от характера боли, особенностью болевого синдрома при функциональных заболеваниях является стихание его во время сна, отдыха, отпуска.

В основе механизма функциональной абдоминальной боли лежит нарушение моторной функции пищевого канала [2]. Функциональная боль возникает при нарушении тонуса желудка или кишечника и воспринимается как тупая или спастическая. Боль возникает в ответ на ритмические или постоянные мышечные сокращения, спазмы полых органов пищеварения. Другой механизм возникновения боли связан с растяжением желудка и кишечника газом, содержимым, а также с изменением рецепторной висцеральной чувствительности пищевого канала.

С точки зрения патофизиологии функциональная боль может быть висцеральной или психогенной. Париетальная боль и рефлекторная (отраженная) боль не характерна для функциональных заболеваний.

Висцеральная боль при функциональных расстройствах может быть вызвана повышением давления в полости желудка и кишечника при растяжении или сокращении стенок полых органов. Основной причиной возникновения абдоминальной боли у больных с функциональными заболеваниями является висцеральная гиперчувствительность [3]. В отличие от здоровых людей, больные с функциональными болезнями воспринимают обычные периферические раздражители, обусловленные физиологической перистальтикой кишечника, как болевые ощущения. У больных с функциональной болью повышена чувствительность рецепторов стенки желудка и кишечника к растяжению,



в связи с чем боль и неприятные ощущения возникают при более низком пороге возбудимости, чем у здоровых людей.

Болезненные ощущения в животе возникают при растяжении мышечной оболочки, имеющей окончания симпатических нервных волокон. В формировании функциональной боли особая роль принадлежит нарушениям нейрогуморальной регуляции на оси мозг—пищевой канал. Как правило, висцеральная боль локализуется по средней линии живота или вблизи нее, так как связана с симметричным раздражением нервных окончаний.

В патогенезе висцеральной гиперчувствительности немаловажную роль играет нарушение баланса нейромедиаторов и регуляторных пептидов, таких как серотонин, холецистокинин, мотилин, эндогенные опиаты, эндорфины. Данные медиаторы, наряду с центральной нервной системой, регулируют основные функции пищевого канала. Нарушение продукции тех или иных медиаторов снижает порог болевых ощущений и ведет к появлению боли. Висцеральная гиперчувствительность является первичным механизмом, формирующим возникновение и интенсивность болевого синдрома при функциональных расстройствах.

Часть авторов отождествляет функциональную абдоминальную боль с психогенной. В отличие от висцеральной боли, при психогенной боли не удастся выявить патологический очаг, в том числе даже нарушение моторной функции, которым можно было бы объяснить возникновение абдоминальной боли. Боль в животе психогенной природы часто сопровождает функциональные заболевания органов пищеварения. В пользу психогенной природы абдоминальной боли свидетельствует четкая патофизиологическая связь функциональных заболеваний и нарушений психоэмоциональной сферы у данной категории пациентов. Клиническими особенностями психогенной боли является прекращение или уменьшение ее в условиях стабильного психоэмоционального фона, отсутствие во время сна, положительный эффект от применения психотропных препаратов. Психогенная боль, как правило, тупая ноющая, крайне редко бывает острой, сопровождается большим количеством дополнительных психоэмоциональных и вегетативных симптомов.

С одной стороны, функциональная боль в животе не является «опасным» симптомом. Функциональные расстройства с синдромом хронической абдоминальной боли не прогрессируют, не приводят к развитию осложнений, фатальным последствиям или инвалидности больных, имеют благоприятный прогноз в отношении жизни пациента.

С другой стороны, длительная часто рецидивирующая боль, которая беспокоит пациента в течение многих лет, сама по себе является патологическим состоянием и изменяет привычный образ жизнедеятельности, требует постоянной медикаментозной коррекции и существенно ухудшает качество жизни пациентов [13].

Больные с функциональной болью в животе представляют собой акцентуированные личности. Редко бывают удовлетворены результатами обследования и констатацией факта отсутствия каких-либо органических заболеваний. Это заставляет больных снова и снова обращаться

к врачам различных специальностей с целью поиска органического субстрата своего заболевания.

Больные с функциональной болью крайне настороженно относятся ко всем видам медицинского обследования, тем более к назначенным видам лечения. Часто неудовлетворенность лечением, отсутствие клинического эффекта от терапии приводят к депрессиям, раздражительности, что еще больше усугубляет течение заболевания. В поисках облегчения больные вновь ищут новые клиники и новых врачей, готовы принимать любые виды лечения, в том числе так называемые нетрадиционные [9]. Поэтому для успеха лечения очень важен хороший контакт и взаимопонимание между врачом и пациентом уже с первых дней наблюдения [7].

Абдоминальная боль функционального характера развивается у лиц среднего возраста и сопровождается большинством функциональных заболеваний пищеварительной системы, функциональную диспепсию, дисфункциональные нарушения сфинктера Одди и желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника и др. Если боль в животе не ассоциируется ни с одним из перечисленных заболеваний, может быть установлен диагноз функциональная абдоминальная боль, функциональный абдоминальный болевой синдром, неопределенная функциональная абдоминальная боль.

Все функциональные болезни пищевого канала объединяют одинаковые особенности. Эти заболевания не сопровождаются морфологическим повреждением органов и тканей, не приводят к осложнениям со стороны пищевого канала и других органов. Динамика функциональных болезней, как правило, не имеет прогрессирующего течения, с увеличением тяжести последующих обострений, носит волнообразный рецидивирующий характер. Толчком для очередного обострения заболевания являются психоэмоциональные факторы, стрессы, физическое переутомление.

Клиническая картина функциональных заболеваний неспецифична, со множеством жалоб различного характера. При большой вариативности клиники и нередко достаточно интенсивных субъективных симптомах, абдоминальная боль — основной симптом, вызывающий тревогу у пациента. Боль при различных функциональных заболеваниях является одним из «сигнальных симптомов», которые заставляют их обратиться за медицинской помощью.

Функциональная диспепсия — заболевание, при котором часто наблюдается функциональная абдоминальная боль. В соответствии с Римскими критериями III (2006) [5] под функциональной диспепсией понимают наличие симптомов, которые возникают в гастродуоденальной зоне в условиях отсутствия любых органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти жалобы. Основные клинические симптомы при функциональной диспепсии: эпигастральная боль, жжение в эпигастрии, постпрандиальное переполнение, быстрое насыщение. Современная классификация функциональной диспепсии включает две формы заболевания: постпрандиальный дистресс-синдром, эпигастральный болевой синдром.

Одним из наиболее частых заболеваний среди функциональных расстройств является синдром раздраженного



кишечника. Согласно Римским критериям III (2006) синдром раздраженного кишечника определяется как комплекс функциональных (не связанных с органическим поражением кишечника) расстройств продолжительностью свыше 3 месяцев, основными клиническими симптомами которого являются боль в животе, связанная с двумя или более из нижеследующих признаков: улучшение состояния после дефекации, начало связано с изменением частоты стула, начало связано с изменением формы стула. Дополнительными симптомами могут служить патологическая частота стула (3 раза в день), патологическая форма стула, комковатый/твердый стул или жидкий/водянистый стул, натуживание при дефекации; императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

Как видим, существуют четко определенные клинические симптомы для постановки диагноза «синдром раздраженного кишечника», оговоренные и утвержденные Римским консенсусом III. Однако большое количество жалоб и вариабельность клинической картины затрудняют диагностику и ограничивают точность постановки диагноза синдрома раздраженного кишечника [6]. В зависимости от ведущего симптома выделяют 4 клинических варианта синдрома раздраженного кишечника: с преобладанием запора; с преобладанием диареи; смешанный вариант; неклассифицируемый вариант.

Боль в животе при синдроме раздраженного кишечника обусловлена нарушением моторной функции кишечника. Как правило, моторные расстройства носят гиперкинетический характер, вызывают спазм циркулярного слоя гладких мышц кишечной стенки и нарушают пассаж содержимого по кишечнику, что сопровождается болью. Нарушения моторики при разных функциональных расстройствах могут также протекать по типу гипотонии и атонии. В этих случаях боль обусловлена не спастическим компонентом, а растяжением стенок полого органа с повышением внутрипросветного давления, что также может сопровождаться нарушением кишечного транзита.

Кроме синдрома раздраженного кишечника, существенная роль среди причин хронической абдоминальной боли принадлежит билиарным дисфункциям.

Согласно современной классификации (Римские критерии III, 2006) выделяют дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. Диагностическими критериями для постановки диагноза служат повторяющиеся эпизоды умеренной или тяжелой боли, локализованной в эпигастрии или правом подреберье и продолжающиеся 20 минут и более, по крайней мере, в течение 3 месяцев. Боль определяется как умеренная — если она нарушает ежедневную деятельность пациента и как тяжелая — когда требуется срочная медицинская консультация или медикаментозное купирование боли. Кроме того, боль может сочетаться с одним и более из следующих признаков: тошнота, рвота, иррадиация боли в спину или правую лопатку, возникновение боли после приема пищи, возникновение боли в ночное время, нарушение функции желчного пузыря, отсутствие структурных нарушений, объясняющих данные симптомы.

Очень важную роль в развитии функциональных расстройств и в возникновении хронической абдоминальной

болезни играют психосоциальные факторы и социальная дезадаптация. Фиксация на состоянии здоровья сопровождается тщательным штудированием различных источников информации о своем заболевании. Больные часто подвергают себя различным неоправданным, в том числе инвазивным методам обследования, нередко — оперативным вмешательствам. Они склонны к нерациональному ограничению пищевого рациона, немедикаментозным методам лечения.

Как помочь больному с функциональной абдоминальной болью? Несмотря на раскрытие механизмов возникновения боли, появление новых мощных препаратов для купирования болевого синдрома различной этиологии, проблема лечения боли далека от своего решения.

Одной из основных причин низкой эффективности медикаментозной терапии функциональной боли является отсутствие у врачей четкого представления о патогенезе хронической функциональной боли, механизмах ее развития. Понимание сущности функциональной боли является залогом ее успешного лечения.

Традиционно при болевом синдроме любого происхождения применяются обезболивающие препараты разных групп, в том числе наркотические и ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства и др.

Оправдана ли такая тактика при лечении абдоминального болевого синдрома при функциональных болезнях пищевого канала? Применение препаратов данной группы у большинства больных способствует быстрому купированию боли, устранению основного патологического фактора, который беспокоит пациента, как правило — способствует улучшению общего самочувствия больного. Однако анальгетические препараты не оказывают воздействия на патогенетические механизмы развития боли при функциональных болезнях органов пищеварения, обезболивающее действие их быстро проходит, и симптомы возвращаются вновь. Пациентам с абдоминальной болью функционального характера требуется длительная, а нередко и пожизненная терапия. Частое и продолжительное применение препаратов данной группы ограничено большим количеством побочных эффектов и нецелесообразно с точки зрения патогенетических механизмов возникновения боли при функциональных заболеваниях.

Медикаментозная коррекция функциональных расстройств должна быть комплексной, с учетом воздействия на все механизмы развития боли. Основным механизмом развития абдоминальной боли при функциональных расстройствах является спазм, а также растяжение желудочной или кишечной стенки. Исходя из патогенетических механизмов развития боли, при функциональных болезнях препаратами выбора должны являться спазмолитические средства различных групп.

Самыми первыми средствами в арсенале врача для купирования хронической абдоминальной боли были миотропные спазмолитики прямого действия.

Новым шагом в лечение функциональной боли стало использование препаратов, которые оказывают прямое селективное миотропное действие на гладкие мышцы пищевого канала. Препаратом данной группы является мебеверин (дуспаталин), благодаря своей селективности



он не оказывает влияние на гладкие мышцы других органов, что позволяет его применять при сопутствующих заболеваниях [4]. Уникальный механизм действия позволяет блокировать спастические сокращения кишки, не вызывая ее атонии, при этом сохраняется нормальная перистальтика кишечника, не нарушается эвакуация кишечного содержимого, не развиваются побочные эффекты. Еще одним важным свойством мебеверина для лечения функциональной боли является воздействие на сфинктер Одди [1]. Устранение спазма сфинктера Одди способствует устранению абдоминальной боли, улучшает отток желчи, устраняет запоры, которые часто сопровождают функциональную кишечную боль.

Другой группой препаратов для купирования функциональной абдоминальной боли являются селективные блокаторы кальциевых каналов гладких мышц пищевого канала. Как хорошо известно, на сегодняшний день спазм гладких мышц пищеварительной системы развивается при поступлении в клетку ионов кальция. Блокада кальциевых каналов и ограничение проникновения ионов кальция в клетку способствует снятию гладкомышечного спазма и устранению боли. Представителем данной группы препаратов является пинавериум бромид. Дицетел эффективно и быстро купирует функциональную боль, обусловленную спазмами гладких мышц на любом уровне пищевого канала. Его преимуществом является отсутствие системных холинолитических эффектов и системного сосудорасширяющего действия, которое есть у блокаторов кальциевых каналов группы нифедипина. Другим представителем данной группы является отилония бромид (спазмомен), который блокирует кальциевые каналы, а также мускариновые и тахикининовые рецепторы благодаря низкому всасыванию, практически не оказывая системных побочных эффектов.

Для снижения сократительной активности гладких мышц пищевого канала, устранения спазма и восстановления нормального транзита могут применяться холинолитические препараты. Применение препаратов данной группы оправдано с точки зрения патофизиологии, поскольку сократительная активность гладких мышц непосредственно регулируется парасимпатической нервной системой. Широкое применение препаратов данной группы ограничено системными побочными эффектами [11].

С целью лечения функциональной абдоминальной боли, обусловленной повышенным растяжением стенки кишки, а также нарушением двигательной активности желудка и кишечника используют препараты, обладающие прокинети́ческим действием. В течение многих лет успешно применяются блокаторы дофаминовых рецепторов, метоклопрамид (церукал, реглан) и более активный домперидон (мотилиум). Недостатком препаратов этой группы является отсутствие влияния на моторику дистальной части тонкой кишки и толстого кишечника. Итоприд (праймер) — антагонист D2-рецепторов, ингибитор ацетилхолина, благодаря двойному механизму действия эффективно устраняет функциональную абдоминальную боль, нормализует моторику желудка и кишечника. Мозаприд (мосид) — агонист серотониновых

рецепторов 4-го типа (5-HT₄). Оказывает выраженное прокинети́ческое действие, вызывает удлинение интервала Q—T. Высокоэффективным лекарственным препаратом является полный агонист опиатных рецепторов — дебридат. Он оказывает влияние на двигательную активность гладких мышц на всех уровнях пищевого канала. Нормализация моторики органов пищеварения приводит к уменьшению функциональной боли.

Еще одним средством, которое регулирует моторику органов пищеварительной системы, является тримебутин (трибудат) — синтетический агонист периферических опиоидных рецепторов μ , δ и κ . Его механизм действия заключается в непосредственном влиянии на гладкие мышцы пищевого канала и регуляции нарушений моторики без влияния на центральную нервную систему. В отличие от других опиоидов, тримебутин не оказывает селективного воздействия ни на один из трех типов рецепторов, благодаря этому может как усиливать, так и угнетать перистальтику.

Снижению висцеральной чувствительности при лечении больных с функциональной болью в настоящее время уделяется большое внимание во всем мире. На сегодняшний день не существует лекарственных средств с доказанной эффективностью. Перспективные направления в создании препаратов, понижающих висцеральную гиперчувствительность, связывают с блокадой различных типов серотониновых рецепторов. Однако пока эти средства находятся на стадии клинических испытаний.

В настоящее время в распоряжении врача для уменьшения висцеральной гиперчувствительности есть только антидепрессанты [12]. Традиционно применяются трициклические антидепрессанты — амитриптилин, препараты нового поколения с механизмом обратного захвата серотонина (феварин, фрамекс и др.). Прием данной группы препаратов улучшает психоэмоциональное состояние больных, снимает напряжение, улучшает сон. Антидепрессанты, кроме непосредственного действия, рассматриваются как анальгетирующие средства. Обезболивающий эффект данной группы препаратов связан с изменением восприятия боли, т.е. можно считать, что они понижают болевую гиперчувствительность на центральном уровне. В более редких случаях можно использовать бензодиазепины, сульпирид (эглонил), который обладает также прокинети́ческим действием. У части пациентов психотропные препараты вызывают повышенную дневную сонливость, заторможенность, ограничивающую больных в их повседневной деятельности, мешают управлять транспортом, выполнять профессиональные обязанности, работу по дому [10]. Возникновение таких побочных эффектов может снижать приверженность к лечению и приводить к рецидиву функциональной боли [14].

Правильный выбор препаратов для комплексного лечения с учетом всех патогенетических механизмов развития боли при функциональных расстройствах способствует уменьшению или полному купированию боли, значительному улучшению состояния больного.

Список литературы находится в редакции.



Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
“Єдина система екстреної медичної допомоги. Створення та перспективи розвитку в Україні”

“IV Національний відкритий чемпіонат бригад швидкої медичної допомоги”

м. Рівне
 22 - 23 березня 2012 р.

22 березня 2012 р. у м. Рівне, Міністерством охорони здоров'я України, Рівненською обласною державною адміністрацією, Всеукраїнською громадською організацією «Всеукраїнська рада реанімації (ресусцитації) та екстреної медичної допомоги», Управлінням охорони здоров'я Рівненської обласної державної адміністрації, Українським науково-практичним центром екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, КЗ «Обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» Рівненської обласної ради - буде проведена Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Єдина система екстреної медичної допомоги. Створення та перспективи розвитку в Україні», яка включена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України та НАМН України на 2012 рік (№13).

Програмні питання конференції:

- Протокольне надання екстреної медичної допомоги немедичними та медичними фахівцями.
- Організація медико-санітарної допомоги при масових ураженнях.
- Актуальні питання організації надання екстреної медичної допомоги на догоспітальному та госпітальному етапах в контексті підготовки до заключного етапу міжнародного чемпіонату з футболу Євро - 2012.
- Актуальні питання з надання екстреної медичної допомоги хворим та постраждалим на до госпітальному та ранньому госпітальному етапах.
- Ефективність проведення змагань бригад швидкої медичної допомоги, як захід з підвищення якості надання екстреної медичної допомоги в Україні.
- Організація та методика підготовки фахівців з медичною та немедичною освітою з питань екстреної медичної допомоги.

22 - 23 березня 2012 р. у Рівненському районі, с. Жобрин, вул. Лісова, 1; на базах санаторіїв «Червона калина» та «Пролісок», буде проведено IV Національний відкритий чемпіонат бригад швидкої медичної допомоги. Участь у чемпіонаті здійснюватиметься на підставі наказу МОЗ України у складі лікарської бригади ШМД (лікар, фельдшер, фельдшер, водій) та супроводжуючої особи.

Контактна інформація

02660, м. Київ, вул. Братиславська 3; Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф.

тел. +380(44) 518 76 26

Зіневич Олег Леонтіївич – м. т. +380 (67) 982 89 96, o.zinevich@urc.org.ua

Самофал Світлана Сергіївна – м. т. +380 (50) 447 25 58, s.samofal@urc.org.ua

www.urc.org.ua



**Кафедра фармакотерапії Національного фармацевтичного університету
запрошує Вас взяти участь у роботі щорічної 29-ї науково-практичної конференції
з міжнародною участю**

Ліки – людині.

Сучасні проблеми створення, вивчення і клінічної апробації лікарських засобів

**яка відбудеться у м. Харків 15 березня 2012 року
Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 447 від 13 липня 2011 р.**

Пріоритетні програмні питання:

- Сучасні проблеми фармакотерапії захворювань людини.
- Клінічна апробація нових лікарських препаратів.
- Доклінічне вивчення біологічно активних речовин рослинного і синтетичного походження.
- Синтез, фармакологічна активність нових сполук синтетичного і рослинного походження.
- Аспекти викладання медико-біологічних дисциплін у вищих навчальних закладах.

Передбачено видання збірки тез і статей та вручення сертифікатів учасникам конференції.

Місце проведення конференції:

м. Харків
вул. Дарвіна, 8/10
Харківська міська студентська лікарня
2-й поверх, конференц-зал
Проїзд: до станції метро «Радянська», «Історичний музей» або «Архітектора Бекетова»

Оргкомітет:

61003, м. Харків, вул. Дарвіна, 8/10,
Харківська міська студентська лікарня
тел.: (057) 700-36-34,
e-mail: pharmacotherapy@ukr.net

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі ревматологічного симпозіуму Асоціації ревматологів України «Актуальні питання сучасної ревматології» 15–16 березня 2012 р.

Основні науково-практичні напрями Симпозіуму:

- сучасна стратегія терапії біологічними агентами в ревматології;
- кардіоваскулярні ускладнення у пацієнтів із СЧВ та ревматоїдним артритом;
- проблема болю в ревматології;
- аспекти застосування глюкокортикоїдів при ревматичних захворюваннях;
- проблеми остеопорозу при ревматичних захворюваннях;
- рентгенологічна та денситометрична діагностика первинного та вторинного остеопорозу;
- актуальні питання дитячої кардіоревматології.

Будуть проведені наукові симпозіуми, диспути, круглі столи, майстер-класи та презентація нових видань з ревматології.

В рамках симпозіуму буде проведено тренінг з основних принципів належної клінічної практики (GCP) проведення клінічних досліджень з видачею сертифікату встановленої форми.

Місце проведення Симпозіуму

Початок роботи Симпозіуму відбудеться 15 березня 2012 р. о 9.30 в червоному залі «Будинку Кіно» (вул. Саксаганського, 6)

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

**Реєстрація учасників 15 березня
з 8.30 у вестибюлі**

Умови участі для делегатів та гостей

Усі зареєстровані учасники Симпозіуму, які сплатили організаційний внесок — 100 грн, отримають матеріали Симпозіуму та сертифікат учасника

Адреса Оргкомітету:

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

Головні спонсори

ABBOTT (США), HOFFMANN-La ROCHE Ltd (Швейцарія), MSD (США), NOVARTIS (Швейцарія), SERVIER (Франція), ORION PHARMA (Фінляндія), BOEHRINGER INGELHEIM (Німеччина), EUROMEDEX (Франція), УМТ (Україна).