

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Сучасні проблеми надання екстреної медичної допомоги при тяжкій поєднаній травмі органів черевної порожнини
Г.Г. Роцін, В.О. Крилюк 5

Тяжелая бронхиальная астма и астматический статус
Е.Е. Гончар 9

Невідкладні стани при цукровому діабеті.
 Частина перша: діабетична кома (діабетичний кетоацидоз)
О.А. Галушко 14

АНАЛГЕЗИЯ

Возможности отечественного препарата Октра в купировании абдоминальной боли при хроническом панкреатите
Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Н.В. Беляева 20

Эффективность и безопасность применения внутривенного парацетамола в ранний послеоперационный период при малых оперативных вмешательствах
А.П. Сидоренко, Е.А. Турчановский, А.Ф. Мельник, С.В. Крутой, В.Г. Сахарук, Л.Н. Зенкина, Н.Н. Жаренков 26

Ретенция НПВП в очаге воспаления и быстрая элиминация их из зон возможного развития побочных эффектов — факторы, определяющие переносимость препарата
К. Бруне 31

По обе стороны боли
Ю.Г. Виленский 40

РЕВМАТОЛОГИЯ

Варианты периартрита плечевого сустава: дифференциальная диагностика, течение, лечение
Н.А. Хитров 44

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Опыт использования препарата Лиотон 1000 гель в анестезиологической практике
А.П. Сидоренко, Е.А. Турчановский, А.Ф. Мельник, С.В. Крутой, В.Г. Сахарук 51

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Пожилой больной с внебольничной пневмонией
Л.И. Дворецкий 54

Применение отхаркивающих средств в лечении кашля
В.И. Блажко, А.Е. Замазий, А.А. Тимченко 61

Гомеопатический препарат в лечении кашля
Е.Е. Гончар 68

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. Колюмиченко 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

Каложная 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

Тронько 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

Шуцько Е.Е.

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

Яворская В.А.

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

Учредитель
Иванченко И.Д.

Издатель
ООО «Медиа-агентство «Инфомедиа»

Генеральный директор
Татьяна Артюнина

Медицинский директор
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 Калугина
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс 95403

Подписано в печать 04.10.2012
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.

Материалы с пометкой © публикуются на правах рекламы. Пометка © используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т. ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой *** содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие материалы для размещения в журнале.

Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции: 04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35 а, 2-й этаж.
Тел./факс: (044) 391-31-40, 391-31-44



Сучасні проблеми надання екстреної медичної допомоги при тяжкій поєднаній травмі органів черевної порожнини

Тяжка травма на даний час вийшла на перше місце серед причин смерті у населення працездатного віку, причому у осіб, що не досягнули повноліття, поєднана травма є причиною смерті у 80% випадків [1, 19, 30]. В США щорічно страждає від травм до 17 млн осіб, близько 1% із них гине, а 2% — стають інвалідами. Схожі статистичні дані спостерігаються в Німеччині, в Україні летальність досягає 50 тисяч осіб, а більше 100 тисяч — стають інвалідами. Поряд із загальнолюдським аспектом проблеми та гуманним підходом до неї заслуговує на увагу економічна статистика, пов'язана з поєднаною травмою [5, 25, 32]. За даними іноземних дослідників, середній термін перебування у відділенні реанімації становить 22,5 доби та обходиться в 70 тисяч доларів. В США прямі та інші витрати на лікування постраждалих із поєднаною травмою сягають 100 млрд доларів на рік, що становить 2,3% національного валового продукту [26, 33].

Необхідно зазначити, що більше 50% летальних наслідків у постраждалих з поєднаною травмою настає у перші 2 доби. Основними причинами смерті в цей період є тяжка крововтрата, травматичний шок та інші патологічні процеси, пов'язані з перебігом гострого періоду травматичного процесу. Близько 1/3 летальних наслідків припадає на ускладнення раннього періоду травматичної хвороби, решта — на період пізніх ускладнень [2, 17, 21].

Зважаючи на вищевказане, існує проблема удосконалення надання екстреної медичної допомоги постраждалим з тяжкою поєднаною травмою, зокрема з травмою органів черевної порожнини на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах.

Удосконалення надання екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі при тяжкій поєднаній травмі протягом останніх десятиліть розглядається як один із основних напрямів у покращенні наслідків лікування. При проведенні у 1982 році анкетування провідних травматологів та хірургів Європи і США із актуальних питань лікування політравми (S. Olerud, M. Allgover) показало, що перше місце займає організація екстреної медичної допомоги постраждалим [13, 24]. D.D. Trunkey у 1991 році

назвав догоспітальну допомогу наріжним каменем у розвитку системи надання допомоги та покращення наслідків лікування тяжкої поєднаної травми. При аналізі 20-річного досвіду надання постраждалим з політравмою в Німеччині (з 1972 до 1991 рр.) N.P. Haas та співавтори вказують, що вирішальним у зниженні летальності з 40% до 18% є введення нових вимог до медичної допомоги на догоспітальному етапі та у стаціонарі [29]. На догоспітальному етапі цим вимогам відповідає скорочення часу до початку надання екстреної медичної допомоги, забезпечення кваліфікованого та достатнього лікування, термінова доставка у спеціалізований стаціонар. У лікувальних закладах, де лікується основна маса постраждалих з тяжкою травмою органів черевної порожнини, надання догоспітальної допомоги проводиться відповідно до діагностичних та лікувальних протоколів. Аналізуючи зміни у наданні догоспітальної допомоги постраждалим з політравмою в 1980-ті роки порівняно з 1970-ми роками в Німеччині G. Regel та співавтори відмічають, що частіше стали виконувати інтубацію трахеї (у 91% та 80% випадків відповідно), дренажування плевральної порожнини (70% та 37%), при цьому час догоспітального етапу надання допомоги вдалося скоротити [31].

Прикладом сучасного підходу до організації допомоги при тяжкій поєднаній травмі може слугувати американська система EMSS (emergency medical service system). Як вказує S.R. Shackford, щодо пацієнтів із травмами і в суспільстві, і в медичних колах була байдужість, незважаючи на ріст травматизму та пов'язаної з ним кількості смертельних випадків, мало що робилося для контролю надання екстреної медичної допомоги. Були відсутні єдині вимоги до кваліфікації персоналу швидкої медичної допомоги, оснащення автомобілів, постраждалого нерідко транспортували випадкові свідки. Між тим, рівень травматизму був таким, що за роки війни у В'єтнамі безпосередньо у США загинуло внаслідок травм у 25 разів більше постраждалих [24, 28]. У В'єтнамі догоспітальна допомога надавалася спеціально навченим персоналом на транспортних гелікоптерах. Час від моменту поранення до надання спеціалізованої допомоги скоротився



до 1 години порівняно з 10 годинами під час Другої світової війни. Завдяки цьому вдалося значно знизити летальність — серед доставлених у стаціонар виживало 97,5%. На основі цього досвіду в 1966 році була створена EMSS [7, 26, 27] — вертикально інтегрована система, яка об'єднувала за територіальним принципом медичні стаціонари та служби, що надають догоспітальну допомогу. Вважається, що застосування гелікоптера виправдане, якщо доставка до стаціонару наземними транспортними засобами перевищуватиме 35 хвилин. За даними Департаменту транспорту США після впровадження EMSS з 1966 до 1981 рр. кількість смертей на 100 постраждалих в автокатастрофах зменшилася на 5,1, а у випадках, якщо допомога надавалася відповідно до стандартів навчальних програм, — на 1,9 нижче. С.Г. Саутен та співавтори, підкреслюючи значення організації екстреної медичної допомоги, приводять дані про зниження кількості померлих при ДТП в США на 16% за період з 1987 до 1996 рр. [27, 34].

Згідно з даними досліджень, що проводилися у Російській Федерації, транспортна іммобілізація постраждалих із поєднаною травмою органів черевної порожнини проводилася лише у 50% випадків, у 11,3% — об'єм інфузійної терапії був неадекватним. Питанню скорочення часу догоспітального етапу також приділяється значна увага [3, 11]. Згідно з даними Н.В. Шумади та А.І. Процика, якщо допомога була надана у перші 4 хвилини — вдається врятувати 90% постраждалих, через 18 хвилин — виживання скорочується до 15% при загальній догоспітальній летальності 25–30%. Відповідно до статистики R. Alexander та співавторів, затримка терміну прибуття на кожні 30 хвилин підвищує летальність у 3 рази [25]. А.З. Ханін та співавтори основний резерв для скорочення часу, що витрачається на надання екстреної допомоги постраждалим, вбачають у оснащенні бригад ШМД сучасним обладнанням. Б.Н. Саламатін та співавтори, вивчаючи результати роботи спеціалізованих бригад, відмічали, що часу на надання допомоги у них було понад $66,7 \pm 2,7$ хвилини порівняно з $57,8 \pm 3,1$ хвилини — у лінійних бригад, однак результати лікування виявилися кращими — летальність у перші 2 доби після госпіталізації виявилася меншою [4, 9].

Слід зазначити, що досвід, який накопичується під час функціонування системи надання екстреної медичної допомоги, вказує на існування дискусії щодо методик лікування їх об'єму. Є як прихильники, так і опоненти широкого застосування інфузійної терапії, використання протишокового костюму кисневої терапії на догоспітальному етапі [2]. Цікаву точку зору висловив Б.Г. Жиліс, характеризуючи розвиток підходів до лікування шоку в останні десятиліття. На його думку, нічого нового принципово не запропоновано, відбувається тільки повернення до раніше відхилених методів та засобів лікування. Важливим компонентом догоспітального етапу є діагностичні заходи. При аналізі літератури з цього питання звертає на себе увагу невідповідність вимог чинних стандартів надання на встановлення максимально повного топічного діагнозу [10]. Багато авторів вказують на необхідність та пріоритетність синдромального принципу діагностики. С.А. Селезньов та В.А. Черкасов вказують, що кількість діагностичних

помилко на догоспітальному етапі сягає 33,4% стосовно невідоміючого пошкодження. Однак зазначають, що це не може слугувати показником для оцінки якості надання екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі, оскільки ці помилки, як правило, не супроводжуються тактичними. При оцінці якості діагностики на догоспітальному етапі Н.Н. Корабльова та А.Г. Дорфман встановили, що правильний синдромальний діагноз встановлюється у 82–88% випадків. Описуючи алгоритми дій бригад ШМД С.Л. Рябцев та співавтори першим пунктом називають встановлення синдромального діагнозу, потім — проведення невідкладних лікувальних заходів [12].

Принциповим питанням в організації екстреної медичної допомоги при тяжких поєднаних травмах органів черевної порожнини залишається вибір оптимального співвідношення між об'ємом необхідних та обов'язкових для виконання заходів та тривалістю догоспітального етапу. При удосконаленні стандартів надання екстреної медичної допомоги та введенні нових обов'язкових елементів постійно обговорюється питання про ризик збільшення часу, що проводиться на місці випадку, у спробах стабілізувати постраждалого. В цій дискусії прослідковуються дві протилежні думки та підходи «stay and play» (лікування на місці), «scoop and go» (максимально швидка евакуація) [6, 31]. Ряд авторів вважає, що єдиними виправданими на місці події заходами є іммобілізація хребта, зупинка кровотечі та забезпечення адекватного дихання. Вітчизняна система надання екстреної медичної допомоги передбачає проведення набагато більшого об'єму допомоги, водночас Ю.Б. Шапот та співавтори вважають, що максимально об'єм догоспітальної допомоги повинен включати: штучну вентиляцію легень (ШВЛ), відновлення об'єму циркулюючої крові, зупинку зовнішньої кровотечі, шинування переломів довгих трубчатих кісток, новокаїнові блокади, дренування напруженого пневмотораксу. Ці заходи слід проводити у тому випадку, коли немає ознак дихальної недостатності та симптомів триваючої внутрішньої кровотечі [2, 8]. Г.Н. Цибуляк, коментуючи поширену думку про безперспективність проведення серцево-легеневої реанімації при зупинці серця при поєднаній травмі, відмічає, що її результат залежить від конкретної причини розладів життєвих функцій. Особливих перспектив немає, якщо причиною смерті стали значні пошкодження кісток, внутрішніх органів, що супроводжуються масивною крововтратою. Інша справа, якщо зупинку серця викликала гіпоксія внаслідок аспірації блювотних мас, западання язика, обтурація дихальних шляхів стороннім тілом. Крім того, можлива вагусна зупинка серця під час грубих маніпуляцій у гортані та трахеї, анафілактична реакція чи передозування сильнодіючих лікарських засобів під час надання екстреної медичної допомоги [8, 24].

Забезпечення прохідності дихальних шляхів, адекватна вентиляція та оксигенація за допомогою повітроводу, маски або інтубації трахеї багатьма авторами розглядаються як найбільш важливі заходи на догоспітальному етапі [12]. Доведено, що рання інтубація та проведення ШВЛ при травматичному шоку зменшує кількість ускладнень та частоту розвитку поліорганної недостатності та покращує



результати лікування. Великі надії покладаються на використання протишокового костюму. Численні експерименти показали, що їх застосування зумовлює підвищення артеріального тиску, сприяє припиненню внутрішньої кровотечі при пошкодженні внутрішніх органів та переломах довгих трубчастих кісток кінцівок, кісток таза [14, 21]. Ці ефекти першопочатково пояснювали мобілізацією додаткових резервів крові з нижніх кінцівок, таза та живота, однак у подальшому було доведено, що значної мобілізації крові не відбувається, а ефект досягається внаслідок росту периферичного опору [15, 27, 28]. Однак широке дослідження використання пневмокостюмів показало і негативні ефекти від їх застосування. Так, виникали утруднення дихання, ішемізація здавлених компонентів аж до виникнення турнікетного шоку та синдрому тривалого здавлення, а рандомізовані дослідження, проведені Mattox та виконані на 911 випадках використання пневмокостюмів, не виявили їх впливу на результати лікування. На думку Р. Marino, на даний час немає передумов до застосування пневмокостюма як засобу рятування життя. В Росії такі роботи проводяться та їх автори вказують на позитивний вплив протишокового костюма на результати лікування, хоча число кількості досліджень поступається закордонним аналогам [16, 18, 21].

Проведення інфузійної терапії є найбільш дискусійним питанням при наданні екстреної медичної допомоги постраждалим на догоспітальному етапі. Ряд закордонних авторів дотримується позиції про пріоритетність скорішої евакуації постраждалих з місця пригоди, вважаючи, що затримка, необхідна для забезпечення внутрішньовенного доступу та початку проведення інфузійної терапії, є не виправданою [4, 20, 32]. Однією з причин критичного ставлення до проведення інфузійної терапії на догоспітальному етапі є перші дослідження, проведені в США, в ході яких було встановлено, що у випадку, якщо об'єм надання допомоги включає інфузійну терапію, відбувається подовження догоспітального етапу на 10–12 хвилин. Останнє дослідження вказало, що при якісній підготовці персоналу, який надає медичну допомогу, затрати часу для забезпечення внутрішньовенного введення рідини є набагато меншими — 2,5–3,3 хвилини. Незважаючи на це, критичне ставлення до проведення інфузійної терапії зберігається [12, 22, 30]. Дослідження J.S. Sampalis та співавторів, опубліковані у 1997 році на матеріалі дослідження 217 постраждалих, продемонстрували гірші результати у постраждалих, яким інфузійна терапія була розпочата на догоспітальному етапі [34]. Автори пояснюють це не тільки затримкою в часі, але і тим, що рання інфузійна терапія перешкоджає фізіологічній відповіді на кровотечу. У випадку, коли проведення інфузійної терапії визнається необхідним, є багато протилежних точок зору щодо якісного та кількісного складу розчинів, які вводяться [23]. Основною властивістю кристалічних розчинів, яке різними авторами трактується як позитивна дія, є їх здатність швидко залишати судинне русло, переходити у тканини і тим самим — поповнювати дефіцит внутрішньотканинної рідини. Втрата рідини з інтерстиційного простору може досягати при крововтраті 25% загальних втрат, тому до 75% введеної рідини швидко переходить у міжклітинний простір [3, 31, 34]. Об'єм кристалічних, необхідний для стабілізації гемодинаміки, повинен

у 2,5–5 разів перевищувати величину крововтрати. Колоїдні розчини більш ефективні в гемодинамічному відношенні. Завдяки більшій молекулярній масі вони збільшують колоїдно-осмотичний тиск плазми, що дозволяє швидко відновити об'єм циркулюючої крові. Їх введення покращує дезагрегацію еритроцитів, а тривалий період напіввиведення забезпечує більшу тривалість дії. Дискусія прихильників та опонентів введення тих чи інших інфузійних розчинів є досить цікавою, однак досліджень їх — дуже багато [2, 8, 15, 29, 33]. Підсумовуючи у 1996 році аргументи обох сторін, R.F. Wilson вказує, що в якості основних переваг колоїдів їх прихильники приводять такі аргументи: оскільки ключовою проблемою при шоку є втрата циркулюючої крові, його поповнення за допомогою колоїдів є найбільш виправданим та відбувається швидко; кристаліди зменшують колоїдний осмотичний тиск плазми, що підвищує ризик розвитку набряку легень; кристаліди через властивість швидко переходити у міжклітинний простір повинні вводитися хоча б в об'ємі, що перевищує крововтрату у 3–4 рази [26]. Аргументи прихильників кристалідів: оскільки основною проблемою шоку є зневоднення інтерстиційного простору, застосування кристалідів більш доцільне; надлишкове введення рідини, що призводить до розвитку серцевої недостатності та/або набряку легень при використанні кристалідів, менш ймовірно саме завдяки їх властивості виходити із судинного русла; при введенні кристалідів відсутній ризик анафілактичної реакції, які рідко (до 0,05%), але супроводжують використання розчинів; колоїди мають негативну дію на згортання крові; колоїди можуть проникати через капілярно-альвеолярну мембрану, захоплюючи з собою воду; всі поширені колоїди мають здатність підтримувати ріст бактерій та можуть передавати інфекцію; поповнення крововтрати за допомогою колоїдів обходиться у 10–100 разів дорожче, ніж застосування кристалідів. Сам автор висловлює думку, що на початковому етапі проведення інфузійної терапії при шоку на її успіх визначає вибір швидкості введення розчину та адекватне поповнення крововтрати, а не склад рідини [27]. В останні роки з'явилося багато досліджень, де вивчалось застосування гіпертонічних розчинів при шоку. Доцільність їх використання розділяють не всі дослідники, зокрема С.А. Селезньов та Ю.Б. Шапот вважають, що ця методика не є доцільною. Прихильники цього методу однак вказують на такі ефекти: за рахунок перерозподілу рідини досягається збільшення об'єму циркулюючої крові, гемодилуція, зростання венозного повернення та серцевого викиду; внаслідок вазодилатації знижується навантаження, покращується периферична мікроциркуляція, зменшується робота серця; через зменшення клітинного набряку покращується капілярний відтік, зменшується набряк тканин; безпосередня дія на клітинну мембрану підвищує активність нервової системи, активізує клітинні функції. При вивченні закордонної літератури, присвяченої питанням проведення інфузійної терапії, звертає на себе увагу наступне: незважаючи на інтенсивні дискусії у періодичній літературі про те, з яких розчинів слід розпочинати лікування травматичного шоку, джерело офіційного характеру, що мають рекомендаційний тип, відповідають однозначно: розчин Рінгера є засобом вибору, колоїдні розчини не мають якихось переваг [3, 31].



В рекомендаціях круглого столу з проблем травматичного шоку, який відбувся в НДІ СП імені І.І. Джанелідзе, у 2000 році пропонувалося уніфікувати інфузійно-трансфузійну терапію травматичного шоку та розпочинати її з переливання кристалолідів. У даний час з'явилися дослідження, які ставлять під сумнів необхідність раннього відновлення нормального або близького до нормального артеріального тиску (АТ) при шоку, що супроводжується тривалою внутрішньою кровотечею [14]. Відомо, що спонтанна зупинка артеріальної кровотечі значною мірою залежить від ступеня зниження АТ, в той час як підвищення АТ та зниження в'язкості крові призводить до порушення тромбоутворення, вимивання гемостатичного згустку та зростання крововтрати. Ряд авторів вказує на дослідження, у яких підвищення АТ до нормальних показників або близьких до нормальних до остаточної зупинки кровотечі погіршує кінцеві показники летальності. Підтвердженням цієї точки зору слугують отримані результати клінічних досліджень [15, 26, 28].

Роль та місце транспортної іммобілізації не піддається сумніву протягом тривалого часу. Даний компонент допомоги на догоспітальному етапі практично не обговорюється в літературі, за винятком окремих робіт, у яких вказується на використання сучасних методів транспортної іммобілізації. Як ідеальний засіб використовується вакуумний матрац або ноші [2, 6, 27, 30, 32].

Таким чином, лікування постраждалих із тяжкою поєднаною травмою органів черевної порожнини є актуальною та важливою проблемою сьогодення. Поряд з удосконаленням хірургічної тактики лікування важливим є вирішення цілого ряду організаційних питань на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах.

Література

- Абакумов М.М. Особенности диагностики и определения рациональной лечебной тактики при закрытой сочетанной травме живота / М.М. Абакумов, Н.В. Лебедев, В.И. Малярчук // РМЖ. — 2003. — №2. — С. 23–25.
- Абдоминальні пошкодження при дорожньо-транспортній травмі / М.Г. Кононенко, С.П. Коробова, Л.Г. Кашенко [та ін.] // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. — 2010. — №14 (2). — С. 351–353.
- Актуальні питання організації і надання ургентної допомоги при торакоабдоминальній травмі / Я.Г. Колкін, І.В. Мухін, В.В. Хацко та ін. // Шпитальна хірургія. — 2004. — №4. — С. 145–148.
- Алгоритм дій при сочетанной травме с повреждением внутренних органов / А.С. Балалыкин, А.Н. Алимов, Ю.В. Отлыгин [и др.] // Материалы с выездного пленума РАЭХ. — Барнаул, 2002. — С. 56–58.
- Алгоритм діагностично-лікувальної тактики при закритих травмах органів черевної порожнини / М.Г. Шевчук, І.М. Сорочинський, Р.П. Герич та ін. // Шпитальна хірургія. — 2004. — №4. — С. 152–154.
- Алгоритмы реанимационного пособия, интенсивной терапии и эфферентных методов у больных с комбинированной травмой и массивной кровопотерей / А.Н. Грошев, В.П. Шевяков, Н.К. Попков [и др.] // Эфферентная терапия. — 2003. — Т. 9, №1. — С. 73–73.
- Александрова О.С. Факторный анализ проявлений полиорганной недостаточности и их роли в наступлении неблагоприятного исхода у пострадавших с сочетанной травмой живота / О.С. Александрова, Ю.М. Гайн // Мед. журнал. — 2009. — №2. — С. 19–23.
- Бабкина Е.П. О выявленных ошибках в диагностике и лечении при травме грудной клетки и органов брюшной полости // Укр. мед. альманах. — 2006. — №1. — С. 25–27.
- Багдасарова Е.А., Багдасаров В.В., Ярошецкий А.И. Прогноз исхода в первые сутки сочетанной абдоминальной и скелетной травмы: пилотное исследование II Международный форум «Неотложная медицина в мегаполисе», 20–21 апреля 2006 г. — С. 129.
- Багненко С.Ф., В.В. Стожаров, А.Г. Мирошниченко, А.Е. Чикин, А.А. Закарян, И.А. Титов, Н.В. Разумный. Принципы функционирования травмоцентров различного уровня и определение их зон ответственности // Вестник МАПО. — 2010г. — №6 — С. 3.

- Бойко В.В. Аутопсіяна характеристика морфологічних змін у нирках потерпілих літнього і старечого віку внаслідок абдоминальної травми з внутрішньою кровотечею / В.В. Бойко, В.П. Польовий // Медичні перспективи. — Дніпропетровськ, 2006. — Том11 №1. — С. 71–77
- Габдулхаков Р.М., Галеев Ф.С., Вавилов А.Е., Гараев Р.Г., Нигматуллин К.А., Мустафин Х.М., Валиева Г.Р., Мурзина Л.С. Информационная значимость анатомо-морфологических систем оценки тяжести механических повреждений в предсказании исхода при сочетанной травме // Новости анестезиологии и реаниматологии. — 2007. — № 3. — С. 100–101.
- Диагностика поврежденной живота при сочетанной травме / А.Б. Молитвословов, М.И. Бокарев, Р.Е. Мамонтов и др. // Хирургия. — 2002. — № 9. — С. 22–26.
- Діагностичні критерії імунофізіологічних порушень при політравмі і шоку / М.К. Голоборобко, О.М. Климова, В.В. Булага та ін. // Одеський мед. журн. — 2004. — №5. — С. 36–38.
- Дубов А.М. Изменения показателей гемодинамики при травмах и ранениях живота / А.М. Дубов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2003. — №1. — С. 28–34.
- Капшитарь А.В. Клинико-фармакологические аспекты изменения тяжести синдрома эндогенной интоксикации у пострадавших с закрытой травматической болезнью печени при лечении тиотриазолином / А.В. Капшитарь // Харк. хірург. школа. — 2010. — №6. — С. 88–90.
- Концепція хірургічного лікування політравми / Я.Л. Заруцький, Л.М. Анкін, Ю.О. Гардаев та ін. // В кн.: Матеріали XXI з'їзду хірургів України (5–7 жовтня 2005 р.). — Запоріжжя, 2005. — Том 1. — С. 39–41.
- Кравец А.В. Диагностика и лечение больных с закрытым повреждением органов брюшной полости в сочетании с черепно-мозговой травмой / А.В. Кравец, В.П. Кравец // Лікарська справа. — 2005. — №1/2. — С. 72–75.
- Матвеев С.Б., Пахомова Г.В., Кифус Ф.В., Голиков П.П. Окислительный стресс при открытой абдоминальной травме с массивной кровопотерей // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — №1. — С. 14–16.
- Никитина О.В., Булава Г.В., Дорфман А.Г., Маныкин И.Е. Опыт применения пентаглобина при травме груди и живота с массивной кровопотерей // Вестн. интенсивной терапии. — 2006. — №4. — С. 3–6.
- Політравма — сучасна концепція надання медичної допомоги / Ф.С. Плумчер, А.В. Макаров, Г.Г. Суслев, С.А. Дубров: Тез. докл. I Всеукр. науч.-практ. конф. з міжнар. участю. — К., 2002. — С. 13–14.5
- Флорикян А.К. Некоторые актуальные и дискуссионные проблемы тяжелых травматических повреждений и пути их решения // Междунар. мед. журн. — 2004. — Т. 10, №2. — С. 77–85.
- Цыбиков С.Г. Результаты диагностики повреждений живота при сочетанной травме / С.Г. Цыбиков, В.Ф. Соболевич, Ю.К. Усольцев // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — №3. — С. 173–174.
- Nathens A.B. et al. A resource-based assessment of trauma care in the United States. // J. Trauma. — 2004. — Vol. 56 (1). — P. 173–178.
- Eastridge B.J., Malone D., Holcomb J.B. Early predictors of transfusion and mortality after injury: a review of the data-based literature // J. Trauma. — 2006. — Vol. 60 (Suppl. 6). — P. 20–25.
- Frith D., Goslings J.C., Maegele M. et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations // J. Thromb. Haemost. — 2010. — Vol. 8. — P. 1919–1925.
- Gwodziewicz J., Lipinski J., Lasek J. Analiza epidemiologiczna i kliniczna chorých z mnogimi obraeniami cиа leczonych w ostatnich 20 latach // Wybrane zagadnienia z chirurgii. — 1999. — Vol. I. — P. 42–47.
- Karam M., Khreiss K.M., Musallam M.H. et al. Small bowel intussusception following blunt abdominal trauma in an adult patient // Emerg. Med. J. — 2009. — Vol. 26. — P. 752–753.
- MacKenzie E., Weir S., Rivara F. et al. The value of trauma center care // J. Trauma. — 2010. — Vol. 69. — P. 1–10.
- Milham F.H., LaMorte W.W. Factors associated with mortality in trauma: Re-evaluation of the TRISS method using the national data bank // J. Trauma. — 2005. — Vol. 56. — P. 1090–1096.
- Papadopoulos I.N., Bukis D., Karalas E. et al. Preventable prehospital trauma deaths in a Hellenic urban health region: an audit of prehospital trauma care // J. Trauma. — 1996. — Vol. 41. — P. 864–869.
- Review of abdominal damage control and open abdomens: focus on gastrointestinal complications / Smith B.P., Adams R.C., Doraiswamy V.A. et al. // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2010. — Vol. 19 (4). — P. 425–435.
- Tushar Mahambrey, Katherine Pendry, Alexandra Nee et al. Critical care in emergency department: massive haemorrhage in trauma // Emerg. Med. J. — 2012. — Vol. 28. — P. 305–309.
- Doganayt, H. Guven, D. Aygun et al. Blunt abdominal trauma with unexpected anaphylactic shock due to rupture of hepatic cysts // Grand Rounds. — 2002. — Vol. 2. — P. 17–20.



Тяжелая бронхиальная астма и астматический статус

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространенным заболеваниям людей во всех возрастных группах. Ее актуальность обусловлена значительным повышением уровня заболеваемости за последние десятилетия, увеличением случаев более тяжелого течения и быстрым развитием инвалидности. Установившееся в медицине понятие и термин «астма» (от греческого *asthma* — одышка, удушье) означает приступы удушья, которые выражаются временным нарушением дыхательной функции, остро возникающие и проходящие через несколько минут, часов, реже — дней. Такие затянувшиеся приступы на часы и дни определяются как астматическое состояние.

В последние годы согласно положениям Международного консенсуса по астме (США, Бетесд, 1992) к БА, помимо случаев с классической клинической картиной удушья, относятся и состояния временно-го дискомфорта дыхания, выражающиеся в эпизодах его затруднения с кашлем и/или хрипами, отделением мокроты.

Указания на астму как на удушье можно найти еще в трудах Гиппократ и Галена, которые объясняли причину его возникновения появлением в легких густого вязкого содержимого. Врачи XIX века, в том числе Р. Лаэннек, ассоциировали это заболевание с нервным спазмом бронхов. Этому ученому поддерживали М.Я. Мудров и С.П. Боткин, они относили астму к своеобразному неврозу. В начале XX века появилась аллергическая теория БА, объясняющая приступы остро развивающимся, аллергически вызванным, воспалительным отеком слизистой оболочки с закупоркой бронхов экссудатом и спазмом бронхиальных мышц. Вплоть до 1960-х годов БА считалась классическим аллергическим заболеванием, а причиной аллергии — наличие инфекционного фактора. Для лечения использовали, в основном, бронхорасширяющие, антибактериальные, антигистаминные средства, в 1960–1980-е годы — широко применяли нелекарственные методы (голодание, игло-рефлексотерапию, гипо- и гипербаротерапию, пребывание в соляных пещерах — галотерапия, различные

виды саморегуляции дыхания и др.). Также проводились хирургические вмешательства: удаление каротидных ганглиев с синокаротидной денервацией, вагосимпатическая блокада, закрытые денервации легких, резекция средней доли, которая считалась очагом хронического «депонирования» инфекционного процесса как источника аллергии. В последующем были определены и неаллергические (неиммунологические) формы БА.

БА посвящены многочисленные исследования с поиском причин возникновения этого заболевания и методов его эффективного лечения. Это связано с тем, что частота заболевания среди населения постоянно растет. Так, с 1930-х годов она возросла в 10 раз и более. Отмечается также утяжеление течения заболевания. В прошлом столетии случаев смерти от БА не наблюдалось. А в 1930-е годы уже появились первые описания случаев смерти во время приступов БА.

Наиболее резкий рост этого заболевания произошел во второй половине прошлого века, когда примерно за 50 лет в США и странах Европы распространенность его среди детского и взрослого населения увеличилась в 7–10 раз с таким же учащением смертельных исходов. В настоящее время согласно эпидемиологическим исследованиям в странах цивилизованного мира (по данным ВОЗ) около 4–8% населения страдает БА. Рост заболеваемости сохраняется и до настоящего времени. За последние два десятилетия в Украине, так же как и во многих странах, произошло еще примерно двукратное увеличение распространенности этого заболевания, что связано с загрязнением окружающей среды, увеличением аллергизации населения, ухудшением генофонда населения. Показатель заболеваемости составляет около 24 случаев на 100 тысяч населения. Наиболее высокий уровень заболеваемости, который превышает среднестатистические показатели по Украине, отмечают в Киеве (47,9 случая на 100 тысяч населения). Винницкая область — 45 случаев на 100 тысяч населения, Запорожская и Харьковская — 28 случаев на 100 тысяч. Следует отметить еще одно важное обстоятельство, касающееся не только количественной, но качественной



эволюции БА: происходит нарастание частоты тяжелых форм, что подтверждается учащением госпитализации больных и увеличением смертности от удушья. В структуре смертности от заболеваний органов дыхания БА составляет 2,3%. Таким образом, к настоящему времени накоплено достаточно фактов, свидетельствующих об увеличении распространенности и утяжелении течения БА. Необходимо отметить, что в первую очередь в официальную медицинскую статистику поступают сведения о больных с тяжелым, часто инвалидизирующим течением болезни. В этой многочисленной группе больных большая доля приходится на тяжелые формы БА (18% в общей структуре заболеваемости, а среди пациентов, находящихся на учете, этот процент значительно выше).

Затраты на лечение тяжелой БА весьма значительны (включая медикаментозное обеспечение, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь, длительные периоды нетрудоспособности).

Тяжелая БА ассоциирована с частыми жизнеугрожающими обострениями и высоким риском смерти. Именно такая форма астмы в основном обуславливает инвалидизирующее течение болезни.

Патологоанатомическим критерием заболевания, определяющим нозологическую обособленность БА, является воспаление дыхательных путей, патофизиологическим — повышенная чувствительность к различным стимулам с преходящей генерализованной обструкцией, клиническим — респираторные симптомы в виде эпизодов дискомфорта дыхания с затруднением его, наличием хрипов, кашля, отделения мокроты, удушья.

Таким образом, по современным представлениям БА — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с повышенной чувствительностью их к различным стимулам и проявляемое пароксизмами генерализованной, в различной степени выраженной обструкцией, обратимой спонтанно или под действием лечения.

Причины, которые вызывают воспаление в дыхательных путях больных БА, точно не определены, но четко известны факторы развития этого заболевания. В качестве этиологических рассматривают внутренние и внешние. Генетическая предрасположенность играет особую роль в генезе заболевания. Описано более 20 генов, мутации в которых в различных комбинациях могут способствовать развитию БА. Предрасположенность к аллергической астме связана, по крайней мере, с тремя основными группами генов, кодирующих независимо друг от друга наследуемые признаки:

- продукцию иммуноглобулина E (IgE);
- выработку специфических IgE-антител;
- гиперреактивность трахеобронхиального дерева.

В последние годы появились сведения о роли генетических факторов в формировании функциональных особенностей различных рецепторов (β -адренергических, глюкокортикоидных, серотониновых, брадикининовых и т.д.).

Внешними факторами, реализующими наследственно обусловленные биологические дефекты, служат:

- аэроаллергены (клещи домашней пыли, шерсть домашних животных, тараканы, дафнии для корма рыбок в аквариуме, пыльца растений, грибы и др.);

- поллютанты — профессиональные, бытовые из-за неблагоприятной экологической обстановки;
- респираторные инфекции;
- физические и метеорологические воздействия;
- инфекции дыхательных путей (прежде всего, вирусные);
- прием лекарственных препаратов (блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики и др.);
- психоэмоциональные факторы.

В последние годы накопились данные об агрессивном воздействии табачного дыма на дыхательные пути человека. Многокомпонентный табачный дым вызывает выраженное нарушение мукоцилиарного клиренса, некоторые его компоненты выступают в качестве аллергенов, вызывая сенсibilизацию.

Предрасполагающими факторами являются:

- атопия — наследственная предрасположенность к повышенной продукции IgE при контакте с аллергеном — семейная склонность к аллергическим реакциям;
- положительный аллергологический анамнез (вазомоторный ринит, риносинусопатия, крапивница, отек Квинке, мигрень, поллиноз).

Вызывающие и провоцирующие факторы индивидуальны у различных больных, они нередко комбинируются или сменяются в течение болезни.

Имеются сведения о персистенции в слизистой оболочке дыхательных путей больных БА различных вирусов (респираторно-синтициальные, группы герпеса, коронарновирусы, риновирусы, аденовирусы), хламидийной инфекции. Интересно сообщение хирургов одного из госпиталей Великобритании об отдаленных результатах трансплантации легких, проведенным больным по поводу тяжелой респираторной недостаточности. Оказалось, что среди реципиентов, страдавших ранее БА при пересадке им легких от лиц, не страдавших астмой, не возобновило развитие у них астмы. А у реципиентов, не страдавших ранее БА, после трансплантации им легких от лиц с легкой формой астмы, вызывало у всех развитие картины астмы, требовавшей систематической медикаментозной терапии. На основании этого авторы приходят к заключению о значительно большей роли в этиологии астмы факторов, непосредственно связанных с легкими, нежели генетических и факторов окружающей среды.

Таким образом, согласно современным представлениям БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое может быть вызвано контактом с аллергенами, поллютантами, промышленными факторами или острой вирусной инфекцией. Оно носит персистирующий характер вне зависимости от степени тяжести заболевания.

В случае тяжелого обострения БА больному могут потребоваться меры неотложной пульмонологии. Под «астматическим статусом» следует понимать тяжелую дыхательную недостаточность вследствие обострения БА или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), когда обструкция дыхательных путей обусловлена не только бронхоспазмом, но и воспалительными изменениями бронхов, нарушением эвакуации мокроты и



экспираторным закрытием дыхательных путей. Именно это обуславливает тяжесть состояния и резистентность к бронхолитической терапии.

Основу хронического воспаления дыхательных путей при астме составляет дисрегуляция клеток и сигнальных молекул иммунореактивной системы. Клетки, располагающиеся в периферических дыхательных путях и активно участвующие в воспалительной реакции, — это эозинофилы и Т-лимфоциты. Они высвобождают различные сигнальные молекулы:

- хемокины (например, хемотаксический фактор эозинофилов, привлекающий в стенку бронха множество новых эозинофилов);
- лейкотриены (мощные бронхоконстрикторы и стимуляторы воспаления);
- интерлейкины;
- оксид азота, простагландины, гистамин и другие сигнальные молекулы.

Все они обладают мощными бронхоконстрикторными, провоспалительными, сосудорасширяющими и увеличивающими проницаемость свойствами.

Суммарное воздействие сигнальных молекул на периферические дыхательные пути вызывает:

- бронхиолоспазм;
- воспаление и отек слизистой оболочки;
- расширение сосудов;
- гиперсекрецию слизи.

У многих больных БА сужение бронхов и воспалительная реакция сочетаются с бронхиальной гиперреактивностью — следствием сенсibilизации нервных окончаний, гладких мышц и слизистых желез.

Все сигнальные молекулы вызывают внезапную дыхательную недостаточность обструктивного характера с характерными симптомами — свистящим дыханием с затруднением выдоха, кашлем, беспокойством.

Начальный бронхиолоспазм, который возникает на фоне воспалительной и гипериммунной реакции, относительно легко устраним. Если в силу различных причин это не удалось, к патогенезу обструктивных расстройств присоединяются следующие механизмы:

- воспалительный эндобронхит;
- усиление экспираторного закрытия дыхательных путей (ЭЗДП);
- феномен ауто-ПДКВ (положительного давления в дыхательных путях в конце выдоха);
- гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР).

Воспалительный эндобронхит: воспалительная реакция иммунного генеза усиливается действием сигнальных молекул, продуцируемых при дегрануляции эозинофилов, Т-лимфоцитов и других клеток иммунореактивной системы. Активаторами воспаления служат различные интерлейкины, лейкотриены и др. Эозинофилы настолько инфильтрируют слизистую оболочку и всю стенку бронхов, что астматический статус даже называют трансмуральным эозинофильным бронхитом. Разумеется, просвет бронхов при этом суживается еще больше, но главное — снижается активность реснитчатого эпителия, обеспечивающего естественное удаление мокроты.

Нарушение эвакуации мокроты: нарушение работы реснитчатого эпителия усугубляется высыханием мокроты из-за ускоренного потока воздуха в связи с сужением

бронхов. Вязкая мокрота не только не может перемещаться ресничками, но даже с трудом откашливается. Считается, что если при затянувшемся приступе БА какое-то выделение мокроты еще происходит, то с того момента, когда мокрота перестала выделяться, начинается астматический статус.

Обструкция нарастает, при вдохе какое-то количество воздуха просачивается через суженные дыхательные пути, но при выдохе из-за еще большего сужения выдыхается меньше воздуха, чем вдохнулось. Растет внутригрудное давление, легкие перерастягиваются, разница давлений на вдохе и выдохе становится больше.

Усиление ЭЗДП: ускорение потока, усугубляемое высоким усилием мышц выдоха, в ответ на повышающееся плевральное и внутрилегочное давление ведет к увеличению экспираторного закрытия дыхательных путей, что еще больше расширяет легкие, создавая им газовую ловушку.

Феномен ауто-ПДКВ — следствие затрудненного выдоха, является конечной стадией обструктивных расстройств и в некоторых случаях может быть полезным для организма, но при астматическом статусе только усугубляет опасное течение и требует срочных мер респираторной поддержки.

Гастроэзофагеальный рефлюкс — из-за большого различия абдоминального и торакального давления, наблюдающегося при каждом вдохе/выдохе во время астматического статуса, содержимое желудка часто попадает в пищевод и ротоглотку, откуда может аспирироваться в дыхательные пути.

На фоне обструктивной дыхательной недостаточности из-за перерастяжения легких и высокого внутрилегочного давления нарушено соотношение вентиляция/кровоток и газообмен. Усилие дыхательных мышц поглощает основную часть кислорода, который еще проникает в легочной кровотоке, на таком фоне возникает не только тяжелейшая дыхательная недостаточность, но и настоящая полиорганная недостаточность. Она обычно не успевает полностью проявиться из-за неизбежной гибели больных, возникающей, если немедленные жизнепасающие действия не будут приняты.

Выделяют две формы астматического статуса.

Анафилактическая форма обусловлена аллергическими (иммунологическими) или псевдоаллергическими реакциями с освобождением большого количества биологически активных веществ. При этом развивается острый тяжелейший приступ удушья, что чаще отмечается у больных с явлениями лекарственной непереносимости.

Метаболическая форма развивается постепенно вследствие функциональной блокады β -адренорецепторов, что происходит в результате быстрой отмены кортикостероидов, при передозировке β -адреномиметиков, неблагоприятных метеорологических условиях.

В развитии астматического статуса принято выделять три стадии.

I стадия, или начальная — это стадия компенсации. Характеризуется умеренной одышкой, акроцианозом. На этой стадии кашель становится непродуктивным, т.е. перестает отходить мокрота. У больных отмечается короткий вдох и постепенный судорожный выдох.



Дыхание становится шумным, на расстоянии слышны дистанционные свистящие хрипы. Больного может беспокоить боль в грудной клетке, в области диафрагмы. I стадия проявляется умеренной артериальной гипоксемией (PO_2 60–70 мм рт.ст.), нормо- или гипокапнией (PCO_2 35–45 мм рт.ст. или ниже).

II стадия — стадия декомпенсации. Начало ее характеризуется выраженным несоответствием между звучными дистанционными хрипами и их отсутствием при аускультации легких, т.е. наличием «немного легкого». Больной раздражителен, возбужден, занимает вынужденное положение для фиксации плечевого пояса (обычно полусогнутое или сидячее положение с упором рук о стол или подоконник). В дыхании участвуют вспомогательные мышцы. Резко выражена одышка, диффузный цианоз, лицо одутловатое. Определяется гипоксемия (PO_2 50–60 мм рт.ст.) и гиперкапния (PCO_2 50–70 мм рт.ст.).

III стадия — гипоксически-гиперкапническая кома. В этой стадии возможна потеря сознания. Хрипы исчезают, дыхание резко ослаблено, поверхностное. Из-за нарастающей гипоксии головного мозга могут появляться психозы и судороги. Падает артериальное давление, появляется нарушение сердечного ритма. Парциальное давление кислорода в крови в пределах 40–50 мм рт.ст., углекислого газа — 80–90 мм рт.ст. Возникает угроза жизни больного.

При своевременно начатой интенсивной терапии прогноз астматического статуса может быть благоприятным.

Интенсивная терапия астматического статуса проводится дифференцированно в зависимости от его формы. При анафилактической форме, которая развивается очень быстро в течение нескольких минут, необходимо сразу же ввести подкожно 1 мл 5% раствора эфедрина, затем начать внутривенное капельное введение кортикостероидов (гидрокортизона 100–200 мг или другие кортикостероиды в эквивалентных дозах) вместе с 10 мл 2,4% раствора эуфиллина и 1 мл 0,06% раствора коргликона. Если улучшения состояния больного в ближайшие 30 минут не отмечается, ему повторяют такую же капельницу. Кроме того, используют ингаляции β_2 -адреномиметиков и кислородотерапию путем непрерывного вдыхания кислородно-воздушной смеси с содержанием O_2 35–40% через носовую катетер или маску. Для уменьшения бронхиальной секреции и устранения рефлекторного и синаптического бронхоспазма внутримышечно вводят 1 мл 0,1% раствора атропина.

При метаболической форме астматического статуса, который развивается постепенно в течение нескольких дней, прежде всего, необходимо улучшить отхождение мокроты, для чего внутривенно капельно вливают 200–300 мл 2% раствора гидрокарбоната натрия. Ввиду ограничения приема жидкости внутрь, повышенной потливости больного необходимо проводить регидратацию с помощью введения большого количества жидкости парентерально. Объем жидкости в первые сутки должен быть на уровне 3 литров и больше. При метаболическом ацидозе вводят 4% раствор гидрокарбоната натрия, а при гипокалиемии — гепаринизированные растворы глюкозы с инсулином. Для улучшения реологических

свойств крови и устранения явлений аллергии назначают гепарин (до 20 тыс ЕД в сутки) или другие прямые антикоагулянты.

Весьма простым и эффективным мероприятием является разжижение мокроты ингаляцией теплого изотонического раствора хлорида натрия. При кашле рекомендуют ингаляции аэрозолей 0,1% раствора атропина. Эффективны горячие ванны, банки на спину и грудь.

Если несмотря на проводимую интенсивную терапию в ближайшие 1,5 часа не происходит купирование астматического статуса и не исчезает картина «немного легкого», показана искусственная вентиляция легких с активным разжижением и отмытием (лаважем) мокроты. В III стадии статуса интенсивную терапию должны проводить в блоке реанимации.

При астматическом состоянии не рекомендуют введение наркотических препаратов (морфин, промедол, оксibuтират натрия), дыхательных аналептиков (этимизол, кордиамин, лобелин), а также ферментных препаратов (ацетилцистеин, трипсин и др.).

Летальность при астматическом статусе достигает 5–15%. Основной причиной является позднее начало интенсивной терапии и реанимационных действий.

Для неотложной терапии тяжелого обострения БА используют три основные группы бронхолитиков:

- β_2 -адреномиметики короткого действия (сальбутамол, фенотерол);
- М-холинолитики (ипратропиума бромид);
- глюкокортикоиды.

β_2 -Адреномиметики — препараты первой линии терапии обострения БА. Аэрозоли применяют двумя способами — ингалятор с отмеренной дозой (ИОД) и небулайзеры. Важно отметить, что ингаляции из ИОДа требуют наличия определенного навыка у больного. Наибольшую сложность для пациента с тяжелым приступом астмы представляет необходимость синхронизации «нажатия на баллончик» и начала вдоха. Кроме того, у больного с тяжелым обострением может быть существенно снижен объем вдоха из-за формирующейся гиперинфляции. Применение специального устройства (спейсера) позволит избежать этих проблем, а в условиях интенсивной терапии ИОД желательно использовать в сочетании со спейсером. Наиболее оптимальным способом доставки аэрозольных препаратов в условиях интенсивной терапии являются ингаляции через небулайзер. К ее достоинствам относят отсутствие необходимости в синхронизации вдоха и возможность использования высоких доз препаратов. Небулайзерную ингаляцию при необходимости можно сочетать с респираторной поддержкой и кислородотерапией.

Тахикардию не считают противопоказанием к назначению β_2 -адреномиметиков больному с тяжелым приступом БА. Однако при назначении высоких доз короткодействующих β_2 -адреномиметиков при обострении БА длительно действующие (сальметерол, формотерол) следует отменить.

Если β_2 -адреномиметики недостаточно эффективны, необходимо продолжить неотложную терапию БА путем применения одного из двух средств — М-холинолитиков или глюкокортикоидов.



Таблица. Медикаментозная бронхолитическая терапия

Препарат	Способ доставки	Доза	Режим дозирования
<i>β_2-Адреномиметики</i>			
Сальбутамол (вентолин)	ИОД + спейсер Небулайзер	400 мкг 2,5 мг	Первый час – указанную дозу ингалируют каждые 20 мин, затем по необходимости до 6–8 раз в сутки
Фенотерол (беротек)	ИОД + спейсер Небулайзер	200 мкг 1,0 мг	
Адреналин	Подкожно	0,3 мг	Каждые 20 мин п/к вводят указанную дозу, затем по необходимости каждые 4–6 часов
<i>Комбинированные препараты</i>			
Фенотерол + ипратропия бромид (беродуал)	ИОД + спейсер Небулайзер	50/20–100/40 мкг 1,0/0,5мг (2 мл)	Первый час – указанную дозу ингалируют каждые 20 мин, затем по необходимости до 6–8 раз в сутки
<i>Глюкокортикоиды</i>			
Метилпреднизолон	Внутривенно	40–125 мг	Каждые 6 часов
Гидрокортизон	Внутривенно	100–200 мг	
Преднизолон	Перорально	30–60 мг	Однократный прием в сутки
Будесонид	Небулайзер	2 мг	2–4 раза в сутки

М-холинолитики менее эффективны при лечении обострения БА, чем адреномиметики. Однако у больных с резистентностью в терапии адреномиметиками доказала свою эффективность комбинация β_2 -агониста и холинолитика. Существует комбинация в одном ИОД двух препаратов: β_2 -адреномиметика фенотерола и М-холинолитика ипратропиума бромида, которая называется беродуал. Комбинированная терапия доказала свою большую эффективность и безопасность по сравнению с монотерапией. Кроме того, М-холинолитики — препараты выбора при бронхоспазме, возникшем вследствие приема блокаторов β -адренорецепторов.

Глюкокортикоидные препараты действуют на патогенетическую основу БА — воспалительную реакцию, провоцирующую бронхоспазм и гиперреактивность дыхательных путей. Поэтому их считают обязательными препаратами при лечении обострений БА. Доказано, что эффективность при применении глюкокортикоидов через небулайзер не уступает парентеральному введению, а безопасность выше (таблица).

При своевременном применении комплекса лечебных мероприятий — прогноз удовлетворительный. Больные, вышедшие из астматического состояния, подлежат диспансерному наблюдению с целью снижения дозы глюкокортикостероидов, перевода на ингаляционное их применение, а также для проведения реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Медицина, 1985. — 100 с.
2. Авдеев С.Н. Респираторная поддержка при астматическом статусе // Бронхиальная астма у взрослых: Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2002. — С. 130–155.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007.
4. Клінічна пульмонологія / За ред. І.І. Сахарчука. — К.: Книга плюс, 2003
5. Клінічна пульмонологія. Посібник / М.М. Козачок, Л.О. Висотюк, М.М. Селюк. — К.: ТОВ «ДСГЛТд», 2005. — 436 с.



Невідкладні стани при цукровому діабеті. Частина перша: діабетична кома (діабетичний кетоацидоз)

Цукровий діабет (ЦД) відомий людству з давнини. Про хворобу, що перебігає з виділенням великої кількості сечі, згадується ще у папірусі Еберса близько 17 ст. до н.е. (Большая медицинская энциклопедия). Перший клінічний опис захворювання проведено єгипетськими лікарями за 1500 років до н.е. ЦД був відомий в Індії, Китаї, Давній Греції та Давньому Римі.

Слово «діабет» має грецьке походження, означає «сифон» або «протікати». Використання цього слова для позначення захворювання, яке супроводжується підвищеним вживанням води та швидким виведенням її з організму, розпочалося від грецького лікаря Аретеуса Каппадокійського (30–90 рік н.е.). Він першим описав характерні для ЦД симптоми: нестерпна спрага, поліурія, слабкість та смерть при явищах колапсу. Набагато пізніше, в 1600-х роках н.е. до слова «діабет» було додано слово «*mellitus*» (від латинського слова «*mel*», що означає «мед»). Вважається, що використання терміну «цукровий» відноситься до кінця XVIII сторіччя та пов'язується з іменами англійського лікаря Д. Ролло та німецького лікаря І. Франка, які для розрізнення цукрового та нецукрового діабету, що перебігають зі значною спрагою та великим виділенням сечі, та з урахуванням солодкого смаку сечі при одному з цих захворювань запропонували термін «цукровий діабет».

Кетоніві тіла та ацетон було знайдено в крові хворих на декомпенсований ЦД в 1874 році Куссмаулем, який вперше описав та ввів в медичну літературу поняття «діабетична кома» з характерним типом дихання — симптомом, що отримав його ім'я — «дихання Куссмауля».

В 1921 році канадський хірург Фредерик Бантинг та фізіолог Джон Маклеод, яким допомагали біохімік Джеймс Колліп та молодий дослідник (тоді ще студент, на час відкриття йому було лише 22 роки!) Чарльз Бест (Ch. Best), виділили інсулін. 1 січня 1922 року екстракт з підшлункової залози був введений 14-річному хлопчику Л. Томпсону, що страждав на ЦД, але сподіваного ефекту не було досягнуто. Через 3 тижні, 23 січня 1922 року тому самому хворому було повторно введено

екстракт з підшлункової залози, виготовлений за іншою технологією. На цей раз було отримано виражений клінічний ефект: нормалізувався вміст глюкози в крові, зникли глюкозурія та кетонемія. З 1923 року інсулін увійшов у широку практику лікування ЦД, а винахідники інсуліну — Ф. Бантинг та Дж. Маклеод отримали Нобелівську премію.

Глибокі та різнобічні порушення метаболічних процесів, що властиві ЦД, можуть за певних умов приводити до надтяжких ускладнень, що становлять безпосередню загрозу життю хворого та вимагають невідкладної допомоги. До числа таких критичних (невідкладних) станів відносяться інсуліндефіцитні стани:

- кетоацидоз та його найтяжчий варіант — кетоацидотична діабетична кома;
- гіперосмолярні стани та гіперосмолярна некетоацидотична кома;
- лактацидемична (молочнокисла) кома.

Два інших стани відносяться не до інсуліндефіцитних станів, а до ятрогенних ускладнень:

- ятрогенна гіпоглікемічна кома, що виникає внаслідок передозування цукрознижувальних засобів, в першу чергу, звичайно, інсуліну;
- набряк мозку як наслідок попередніх станів при неадекватній терапії.

Незважаючи на покращення організації діабетологічної допомоги в більшості розвинутих країн, частота розвитку коматозних станів у загальній популяції хворих на ЦД залишається відносно стабільною, а їх терапія часто становить великі складнощі для лікарів усіх спеціальностей.

Сьогодні ми розпочинаємо серію публікацій про гострі та невідкладні стани при цукровому діабеті. Найбільш частим ускладненням ЦД є гіперглікемічна кетоацидемична кома.

Діабетична (гіперглікемічна кетоацидотична) кома

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) — це стан вираженої декомпенсації захворювання, зумовлений абсолютним



дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу.

Незважаючи на успіхи терапії інсулінозалежного цукрового діабету, частота виникнення діабетичного кетоацидозу за останні роки не зменшилася. Клінічні прояви ДКА вперше описав Дрешфельд у 1886 році. У ті часи і аж до початку застосування інсуліну в 1922 році смертність від цього ускладнення наближалася до 100%. Широке впровадження у практику інсулінотерапії знизило рівень смертності до 30%, а з удосконаленням методів терапії відбулося подальше його зниження до 2–5%.

ДКА та гіперосмолярний гіперглікемічний стан (ГОС) — два найбільш тяжких гострих метаболічних ускладнень цукрового діабету. Більшість пацієнтів з ДКА мають аутоімунний ЦД 1-го типу; тим не менше, пацієнти з ЦД 2-го типу також мають ризик ДКА протягом катаболічного стресу при гострій хворобі, такій як, наприклад, травма, оперативне втручання чи інфекційне захворювання. Клінічні та лабораторні зміни, які є критеріями діагностики обох станів, відображено у таблиці 1.

Таблиця 1. Діагностичні критерії ДКА та ГОС (Kitabchi A.E. et al., 2009)

Діагностичний критерій	ДКА			ГОС
	М'який	Помірний	Тяжкий	
Глюкоза, ммоль/л	>13,75	>13,75	>13,75	>33,0
pH крові	7,25–7,30	7,00–7,25	<7,0	>7,3
Бікарбонати сироватки, ммоль/л	15–18	10–15	<10	>15
Кетонурія	Позитивна	Позитивна	Позитивна	Рідко
Дегідратація, л		<6 л		≥9 л
Осмолярність, мосм/л	Різна	Різна	Різна	>320
Аніонний проміжок	>10	>12	>12	<12
Свідомість	Ясна	Ясна/ сонливість	Сопор/ кома	Сопор/ кома

Рівень летальності пацієнтів з ДКА залишається високим (близько 5% у спеціалізованих центрах), а пацієнтів з ГОС ще вищим — близько 20% [7]. Прогноз перебігу захворювання значно погіршується з віком, при коматозних станах пацієнтів та при гіпотензії.

Патогенез

Причина гострої діабетичної декомпенсації — абсолютна або виражена відносна інсулінова недостатність. Вона може виникати при ЦД як 1-го, так і 2-го типу, хоча в останньому випадку у хворих тривалий час зберігається залишкова секреція інсуліну, що й пояснює той факт, що при ЦД 2-го типу ДКА зустрічається набагато рідше.

Абсолютна або виражена відносна інсулінова недостатність призводить до суттєвого збільшення у крові концентрації глюкагону (гормона — антагоніста інсуліну). Внаслідок цього різко посилюються процеси, які стимулюються глюкагоном: глікогеноліз та гліоконеогенез. У результаті різко збільшується продукція глюкози. Водночас утилізація глюкози

печінкою, м'язами та жировою тканиною за відсутності інсуліну різко знижується. Наслідком цих процесів стає виражена гіперглікемія.

Посилення розпаду ліпідів, також викликане інсуліновою недостатністю, призводить до різкого підвищення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) в крові. На відміну від стану голодування, коли з жирових депо вивільнюється рівно стільки ВЖК, скільки може в якості енергії використовувати м'язова тканина, під час тяжкої інсулінової недостатності відбувається масивне неконтрольоване розщеплення власних жирів. Коли кількість новоутворених ВЖК перевищує ліпосинтезуючу здатність печінки, ВЖК починають включатися в кетогенез. При інсуліновій недостатності організм лише на 15% може покривати свої енергетичні потреби шляхом окислення глюкози, оскільки нестача інсуліну блокує поглинання та окисацію глюкози м'язовою та жировою тканинами. В цьому випадку 80% енергії організм отримує шляхом окислення жирних кислот, що призводить до накопичення побічних продуктів їхнього розпаду — кетонових тіл (ацетону, ацетооцтової та β-оксимасляної кислот).

При цьому швидкість утворення кетонових тіл набагато перевищує швидкість їх утилізації та ниркової екскреції, внаслідок чого концентрація кетонових тіл у крові збільшується (при комі — до 6–8 ммоль/л). Порушується кислотно-лужна рівновага — виникає метаболічний ацидоз (кетоацидоз).

Коли глікемія перевищує «нирковий поріг», глюкоза починає виділятися з сечею і за законами осмосу виводить з організму велику кількість рідини (поліурія). Осмотичний діурез призводить до небезпечної для життя дегідратації. Втрата води може становити до 12 літрів (близько 10–15% маси тіла, або 20–25% загальної кількості води в організмі). Компенсаторно збільшується секреція катехоламінів та альдостерону, що призводить до затримки натрію та сприяє виведенню калію з сечею. Розвивається гіпокаліємія — один із важливих компонентів метаболічних порушень при діабетичному кетоацидозі.

В узагальненому вигляді основні ланки патогенезу діабетичної декомпенсації (кетоацидотичної та гіперосмолярної ком) схематично наведено на рисунку.

Клініка

Діабетична кома розвивається за відсутності лікування, як правило, поступово, протягом кількох днів, іноді годин, на фоні прогресуючої декомпенсації ЦД. Розгорнутій клінічній картині передують період передвісників — різної тривалості продромальний період, що відповідає різним стадіям ДКА. Стан ДКА та прекоми до розвитку коматозного стану може тривати декілька годин, а іноді — навіть декілька днів та тижнів.

У початковий період діабетичної коми у хворого відзначається рухальний неспокій. Пацієнта турбують головний біль, нудота, спастичний біль у животі. Можуть спостерігатися клонічні судоми. Ці симптоми пов'язані з ранніми проявами мозкових розладів та відображують надмірну збудливість всіх відділів головного мозку.

По мірі прогресування метаболічних розладів хворий стає все більш апатичним, мовчазним, з'являється певна

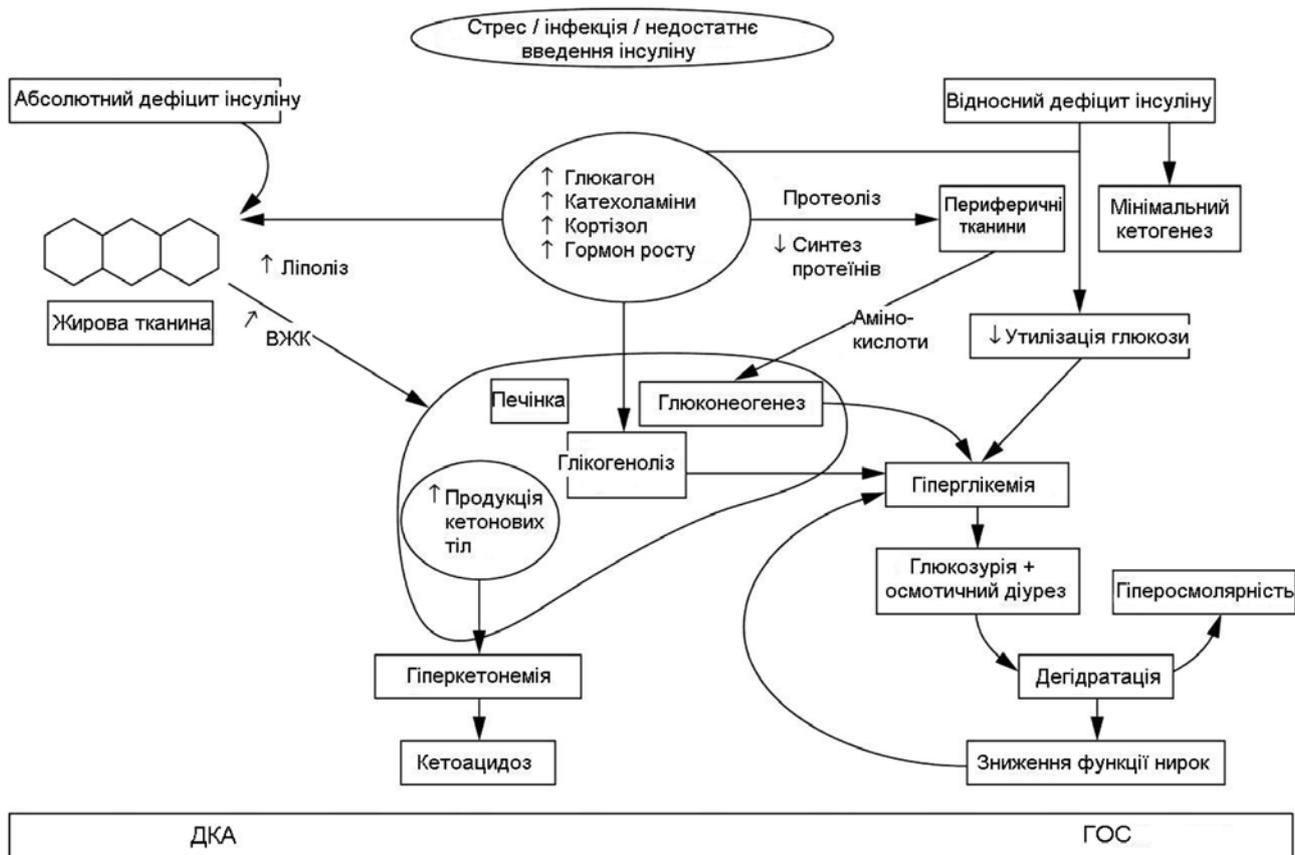


Рисунок. Схема патогенезу гострої декомпенсації обміну речовин при цукровому діабеті (за English P. et al., 2004)

сплутаність свідомості. Потім розвивається сонливість та сопор. Якщо не проводиться адекватне лікування, настає повна втрата свідомості — розвивається діабетична кома.

Шкіра суха, тургор її знижений. Колір шкіри варіює від блідого до яскраво-червоного. При огляді часто виявляються сліди розчісувань, фурункули, екзема та інші трофічні зміни.

При значному порушенні кислотно-лужної рівноваги (рН=7,2 та нижче) дихання стає глибоким та шумним. Розвивається дихання Куссмауля — характерний симптом діабетичної коми. Посилена вентиляція, спрямована на виведення з крові надлишку CO₂ та усунення ацидозу, — це компенсаторна реакція організму. У повітрі, що видихається хворим, — різкий запах ацетону. Часто запах ацетону відчувається на відстані, при вході у кімнату, де лежить хворий. В термінальних стадіях діабетичної коми дихання Куссмауля переходить у поверхневе, а у подальшому — спонтанне дихання припиняється.

Очні яблука через втрату тонусу очних м'язів — м'які при натискуванні. Тонус м'язів кінцівок знижений. Температура тіла нормальна чи знижена. Підвищення температури тіла може свідчити про наявність супутньої інфекції.

Пульс частий, слабого наповнення. На фоні прогресуючої гіпокаліємії можуть з'явитися різні порушення ритму: від екстрасистолії до миготливої аритмії. Тони серця глухі, артеріальний тиск (АТ) прогресивно знижується. Ці симптоми зумовлені дегідратацією, зменшенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК), гіпоксією та іонним дисбалансом.

Застійні хрипи та явища набряку легень свідчать про кінцеві стадії захворювання. Іноді, особливо у осіб похилого віку, діабетична кома може розвинути на фоні інфаркту міокарда.

Язик сухий, шершавий, часто яскраво-малиновий, обкладений коричневим нашаруванням. Живіт здутий, нерідко болючий та напружений в епігастральній ділянці. Частими знахідками є явища парезу кишківника, слабопозитивні симптоми подразнення очеревини.

У багатьох хворих спостерігається блювота, часто з домішками крові («кавова гуща»). Нудота та блювання є важливими ознаками ДКА та коми, що насувається. По-перше, збільшення епізодів блювання свідчить про наростання кетоацидозу; по-друге, блювота посилює дегідратацію та іонний дисбаланс.

Сечовиділення прискорене, при комі — мимовільне. Поліурія зумовлена високою гіперглікемією та «осмотичним діурезом». Якщо діурез знижений — це свідчить про суттєве зменшення ОЦК зі зменшенням ниркової фільтрації.

Виявляються різні порушення неврологічного статусу. Зіниці звужені, реакція зіниць на світло збережена, але млява. Можуть спостерігатися осередкові неврологічні порушення: геміпарези, афазія, гіперрефлексія, дефекти чутливості, зміни з боку автономної нервової системи. В термінальній стадії відзначається двобічний мідріаз, повна арефлексія.

Залежно від переважання тієї чи іншої клінічної симптоматики розрізняють 4 форми кетоацидотичної коми: абдомінальна, кардіоваскулярна, ниркова, енцефалопатична.



Абдоминальна форма проявляється диспепсичними явищами, сильним болем у животі з напруженням черевних м'язів. Іноді біль охоплює живіт по периметру, супроводжується нудотою та блюванням. Нейтрофільний лейкоцитоз при цьому може наводити на думку про апендицит, гнійний перитоніт. Ці симптоми розвиваються внаслідок токсичного подразнення нервових вузлів та сплетінь черевної порожнини, дрібними крововиливами або спазмом судин очеревини. Не виключено, що виражене зневоднення призводить до асептичного перитоніту.

Кардіоваскулярна форма проявляється судинним колапсом. Зменшення ОЦК внаслідок дегідратації призводить до зменшення притоку крові до серця, різко знижується ударний та хвилинний об'єми кровотоку. Переважно страждає вінцевий кровообіг, виникає ангінозний біль, іноді інфаркт міокарда. Можуть виникати гостра серцева недостатність з клінікою серцевої астми та набряком легень.

Ниркова форма супроводжується гіпоізостенурією (внаслідок падіння фільтраційної здатності нирок), анурією (через різке зниження АТ), підвищенням рівня сечовини та залишкового азоту в крові (розвиток гострої ниркової недостатності). Досить рідко розвивається несправжня ниркова колька, яка зникає при виході з коми.

Енцефалопатична форма частіше спостерігається в осіб похилого віку. Клініка нагадує геморагічний інсульт, який і сам по собі може зумовлювати виникнення діабетичної коми. Енцефалопатична форма гіперкетонемічної коми здебільшого є «завершальним акордом» діабетичної коми. Вона відрізняється глибокими порушеннями функції головного мозку, в тому числі продовгуватого: зіниці звужені, корнеальні рефлексії відсутні, дихання Куссмауля переходить у поверхове, АТ прогресивно знижується. Наслідок цієї форми, як правило, летальний [1].

Лабораторна діагностика

Початкова лабораторна оцінка пацієнтів з підозрою на ДКА повинна включати визначення глюкози крові, рівнів сечовини, креатиніну, кетонурії, електролітів (з розрахованим аніонним проміжком), осмолярності, розгорнутий аналіз крові та сечі. Бажано визначити початковий рівень газів крові. В програму обстеження входять також електрокардіографія та рентгенограма грудної клітки. Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) може бути корисним у визначенні того, чи є ДКА кульмінацією процесу в попередньо не діагностованому або погано лікованому ЦД чи це — істинно гострий епізод у лікованого пацієнта.

Діагноз ДКА складається з біохімічної тріади: гіперглікемія, кетонемія та метаболічний ацидоз. За тяжкістю ДКА класифіковано як м'який, помірний та тяжкий на основі тяжкості метаболічного ацидозу (рН крові, бікарбонат, кетони) та змін ментального статусу [9].

Гіперглікемія, як правило, перевищує 16–20 ммоль/л, іноді може сягати 35–50 ммоль/л. В той же час, коматозний стан може виникнути і при відносно невеликих рівнях глікемії (до 16 ммоль/л). Таке частіше трапляється у дітей та осіб молодого віку на фоні голодування,

інфекційних захворювань, запальних процесів чи отруєнь.

Кетонемія та відповідна їй кетонурія — основні показники, що дозволяють встановити діагноз ДКА. Кетонемія підвищується іноді до 3–5 ммоль/л при нормі 0,08–0,43 ммоль/л. В більшості лікарень України частіше доступний напівкількісний тест на виявлення кетонурії. При розгорнутій клінічній картині ДКА виявляють 3–4 «+».

Глюкозурія у хворих на ЦД виникає при перевищенні ниркового порогу. Рівень ниркового порогу для глюкози коливається в межах від 5 до 12 ммоль/л, в середньому — 8–9 ммоль/л. У здорових осіб глюкоза реабсорбується в каналцях нирок і з сечею не виводиться. При перевищенні вказаного порогу розвивається глюкозурія. Рівень глюкозурії, як правило, корелює з рівнем глікемії [6]. При ЦД з діабетичною нефропатією або супутньою недостатністю нирок іншої етіології ця залежність втрачається, і при високій гіперглікемії глюкозурія не виявляється або визначається в невеликих концентраціях (так званий феномен Зуброда) [3].

У більшості пацієнтів з гіперглікемічними критичними станами виявляють також лейкоцитоз, пропорційний до концентрації у крові кетонів. Тим не менш, виявлення лейкоцитозу 25×10^9 /л та вище може визначити наявність інфекції та вимагає подальшої оцінки.

Концентрація натрію сироватки виявляється як звичайно низькою через переміщення води з інтрацелюлярного простору в позаклітинний у присутності гіперглікемії. Збільшення концентрації натрію вказує, як правило, на досить високий ступінь водного дефіциту.

Концентрація калію сироватки може бути підвищена через позаклітинне переміщення калію, викликане нестачею інсуліну, гіпертонічністю та ацидемією.

Лікування

Досягнути стабільної гемодинаміки шляхом наводнення організму є головною метою перших годин терапії. Ступінь дегідратації можна приблизно встановити при фізикальному обстеженні шляхом вимірювання АТ, визначення частоти серцевих скорочень, температури тіла, кольору шкіри, характеристики пульсу. Таким пацієнтам рекомендують катетеризувати щонайменше 2 вени катетерами або канюлями великого діаметра. Надійний доступ до вени дає можливість постійно контролювати рівень глюкози, електролітів, креатиніну, сечовини крові та кислотно-лужну рівновагу.

Паралельно із заходами, спрямованими на стабілізацію гемодинаміки, слід зібрати анамнез, щоб виявити фактори, які зумовили розвиток діабетичного кетоацидозу. Найчастішими провокуючими факторами є: порушення режиму інсулінотерапії, інфекційні захворювання, вперше виявлений цукровий діабет та зловживання ліками (табл. 2).

При підозрі на інфекційне захворювання проводять додаткові лабораторні дослідження, зокрема, загальний аналіз крові, бактеріологічні посіви крові та сечі, рентгенографію органів грудної клітки. Слід мати на увазі, що інфекційні ускладнення при діабетичному кетоацидозі бувають дуже небезпечними. Тому їх слід ретельно шукати, а при виявленні терапія повинна бути агресивною.



Таблиця 2. Провокуючі фактори розвитку кетоацидозу (Chaithongdi N. et al., 2011)

<p>Неадекватна терапія інфекції (30–40%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вірусні інфекції • Інфекції сечовивідної системи • Запальні захворювання органів малого тазу • Пневмонія • Мікози • Отити • Періодонтальні абсцеси • Цитомегаловірусна інфекція <p>Гострі захворювання:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Порушення мозкового кровообігу • Гострий інфаркт міокарда • Гострий панкреатит 	<p>Вперше діагностований цукровий діабет (20–25%), вживання ліків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клозапін • Кокаїн • Літій • Тербуталін • Індінавір • Оланзапін • Орлістат • Інтерферон • Антиретровірусні засоби • Кортикостероїди <p>Порушення функціонування інсулінової помпи</p>
---	--

При підозрі на інфекційне захворювання слід призначити антибактеріальну терапію препаратами широкого спектра дії та продовжувати її до одужання або отримання негативних результатів бактеріологічних досліджень.

Адекватна, збалансована та патогенетично обґрунтована терапія декомпенсації ЦД повинна бути спрямована на корекцію перерахованих факторів патогенезу та складатися з таких основних компонентів:

- інсулінотерапія;
- регідратація;
- корекція електролітних порушень;
- корекція ацидозу;
- діагностика і усунення причин метаболічної кризи.

Розглянемо кожен із цих компонентів.

Інсулінотерапія

Корекція інсулінової недостатності — провідний вид етіологічного лікування декомпенсації ЦД. Інсулінотерапія розпочинається відразу після встановлення факту наявності у хворого гіперглікемії та ознак декомпенсації ЦД.

Доведено, що інсулінотерапія у режимі «малих доз» більш ефективна і безпечна, ніж у режимі «великих доз». Програма інсулінотерапії має будуватися на таких правилах:

- стартовий болюс: 0,15 одиниць на 1 кг (близько 10 одиниць) внутрішньовенно;
- потім — постійна інфузія 2–5 одиниць за 1 годину. Рекомендується застосовувати пристрої для постійного дозованого введення (інфузомати). Початкова швидкість має становити 4–5 одиниць за 1 годину (орієнтовний розрахунок — 0,1 одиниць на 1 кг за 1 годину). Якщо вміст глюкози за перші 3 години не знизився на 30% від початкового рівня (по 10% за годину), стартову дозу збільшують удвічі. При зменшенні глікемії до 16,7 ммоль/л швидкість введення зменшують до 2–4 одиниць за 1 годину;
- контроль глікемії повинен проводитися кожну годину;
- швидкість зниження глікемії — не більше 2 ммоль/л за годину;
- по досягненні 14 ммоль/л в програму інфузійної терапії додають розчини 5% глюкози з адекватною кількістю інсуліну [2].

Проте кінцева мета лікувальних заходів пов'язана не тільки з нормалізацією вмісту глюкози в сироватці крові. Рівень глюкози можна знизити протягом 6 годин, а корекція ацидемії займає вдвічі більше часу. Навіть

при хороших показниках вуглеводного обміну ще деякий час (мінімум 2–3 дні) може залишатися ацетонурія та пов'язані з нею явища інтоксикації. Для їх повного усунення потрібна інтенсивна терапія з раціональною програмою інфузій та корекцією електролітного обміну.

Інфузійна терапія

Інтенсивна інфузійна терапія (регідратація) розпочинається енергійно і в перші години проводиться у високому темпі.

При ЦД існує декілька причин порушень водно-електролітного балансу. Основні з них:

- осмотичний діурез зі втратою води та електролітів (Na, K, Ca, Mg, Cl, PO₄);
- використання сечогінних препаратів;
- лихоманка, пронос;
- нудота, блювання;
- нестача інсуліну (інсулін стимулює реабсорбцію води та натрію в проксимальних канальцях).

Всі ці причини сприяють тому, що загальний дефіцит води при ДКА може становити близько 100 мл на 1 кг маси тіла і досягати 6–7 літрів. Крім рідини, при ДКА відзначаються великі втрати електролітів. Так, дефіцит натрію становить 7–10 ммоль/л, калію, хлору та фосфатів — по 3–5 ммоль/л.

Для адекватної регідраційної терапії та відновлення втрат електролітів і рідини потрібно дотримуватися таких правил інфузійної терапії:

- розпочинається енергійно і в перші години проводиться у високому темпі (табл. 3);
- лікування починають зі введення сольових розчинів (наприклад, ізотонічного розчину натрію хлориду);
- для попередження розвитку ускладнень інфузійну терапію сольовими розчинами слід доповнювати введенням колоїдних та багатокомпонентних розчинів, які здатні утримуватися в судинному руслі та підтримувати онкотичний тиск і рН крові [4].

Таблиця 3. Рекомендовані об'єми стартової інфузійної терапії при гіперглікемічних кризах (Chaithongdi N. et al., 2011)

Години	Об'єм інфузії
1	1000–2000 мл
2	1000 мл
3–5	500–1000 мл/год
6–12	250–500 мл/год



Інфузійна терапія повинна бути індивідуалізована відповідно до ступеня дегідратації пацієнта, ментального статусу та наявних супутніх захворювань, таких як серцева недостатність.

Обираючи засіб для інфузійної терапії, слід пам'ятати:

- енергійне переливання великої кількості кристалолідів пов'язане з небезпекою розвитку набряку мозку чи легень;
- розчин альбуміну використовувати недоцільно через його здатність до глюкозування в умовах підвищеного рівня глюкози в крові;
- інші плазмозамінники — похідні декстранів (реополіглюкін) та полівінілпіролідону (неогемодез) — в ході свого метаболізму розщеплюються до глюкози. Їх застосування у великих об'ємах може спровокувати у хворих тяжку гіперглікемію;
- натрію гідрокарбонат в щоденній практиці не застосовується, оскільки він не тільки не сприяє виведенню хворих зі стану кетоацидозу, але й сприяє утворенню кетонівих тіл [4].

Корекція електролітних порушень

Вище згадувалося, що кетоацидоз часто супроводжує гіпокаліємія, яка зазвичай розвивається на 3–5-ту годину лікування внаслідок інтенсивного надходження калію в клітину. У повсякденній практиці головними орієнтирами в початку замісної терапії препаратами калію залишаються: час, який пройшов від початку введення інсуліну та рідини (3–5 годин), та зниження початкової гіперглікемії. Саме в цей час, особливо при збільшеному діурезі, гіпокаліємія починає бути реальною навіть без відповідних змін на електрокардіограмі. Традиційно вважається необхідним розпочинати введення калію на 2-й годині лікування інфузійними розчинами та інсуліном.

Доза КСІ, що вводиться внутрішньовенно, залежить від концентрації калію в плазмі крові. Необхідно підтримувати K^+ плазми між 4–5 ммоль/л. Як правило, для цього застосовують 40–60 мл 4% КСІ на кожні 400–500 мл інфузійного розчину. Застосовують також розчин панангіну чи аспаркаму — по 20 мл на 400–500 мл інфузійного розчину.

Корекція ацидозу

При корекції ацидозу слід пам'ятати, що діабетичний ацидоз розвивається через посилене надходження кетонівих тіл внаслідок інсулінової недостатності. Тому етіологічним лікуванням даного виду ацидозу є замісна інсулінотерапія, яка в більшості випадків допомагає його усунути [5]. Корекція ацидозу бікарбонатом натрію,

яка дуже широко використовувалася раніше, пов'язана з високим ризиком ускладнень. Зокрема, введення бікарбонату натрію:

- посилює властиву ДКА гіпокаліємію;
- порушує дисоціацію оксигемоглобіну;
- посилює внутрішньоклітинний ацидоз та ацидоз спинномозкової рідини (що може призводити до набряку мозку).

Нині рекомендації щодо використання бікарбонату натрію при ДКА обмежені необхідністю парціальної корекції метаболічного ацидозу тяжкого ступеня, коли рН крові менше 7,0. Якщо немає можливості визначити показник кислотно-лужного стану, за наявності гіперпное можливе використання бікарбонату натрію в дозі 1 ммоль на 1 кг маси тіла одноразово.

8,4% розчин бікарбонату натрію не рекомендується використовувати через його гіперосмолярність. Останнім часом також не призначають розчин питної соди ні перорально, ні ректально, що доволі широко практикувалося раніше [5].

Важливим компонентом в інтенсивній терапії ДКА є діагностика і лікування захворювання, яке спричинило декомпенсацію цукрового діабету. Часто це інфекція (прихована) сечових або дихальних шляхів. З метою діагностики проводять засів крові, засів середньої порції сечі, рентгенологічне дослідження грудної клітки тощо.

Література

1. Боднар П.Н., Михальчишин Г.П., Комиссаренко Ю.И., Приступок А.М. Эндокринология. — Вінниця: Нова Книга, 2007. — 344 с.
2. Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. — 400 с.
3. Ефимов А.С., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога (книга 1). — К.: ООО «ДСГ Лтд», 2006. — 120 с.
4. Марино П. Интенсивная терапия: пер. с англ. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2010. — 640 с.
5. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Рыбченко Ю.Б. Неотложные состояния в диабетологии: кетоацидотическая кома // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2008. — №4. — С. 25–28.
6. Шлапак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. — К.: Книга-плюс, 2010. — 160 с.
7. Chaithongdi N., Subauste J.S., Koch C.A., Geraci S.A. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies // Review. Hormones. — 2011. — Vol. 10 (4). — P. 250–260.
8. English P., Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus // Postgrad. Med. J. — 2004. — Vol. 80 (943). — P. 253–261.
9. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B. et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes (Technical Review) // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 131–153.



Возможности отечественного препарата Октра в купировании абдоминальной боли при хроническом панкреатите

Купирование боли при хроническом панкреатите (ХП) — одна из сложнейших задач для практического врача. Многофакторный патогенез болевого синдрома, его резистентность к лечению, высокая частота медикаментозной аллергии — основные причины трудностей в лечении. Нередко интенсивный болевой синдром приводит не только к временной нетрудоспособности, но и к инвалидизации больных ХП. Предложен целый ряд медикаментозных средств для купирования панкреатической боли: анальгетики (в том числе наркотические), нестероидные противовоспалительные средства, антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, холинолитики, H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов) и др. В ряде случаев возникает необходимость прибегать к эндоскопическим и оперативным методам лечения, психотропным средствам [3].

Одним из средств для лечения острого и хронического панкреатита с болевым синдромом является октреотид.

Октреотид — синтетический, длительно действующий аналог соматостатина. Применение октреотида одобрено FDA для лечения карциноидного синдрома и опухолей, секретирующих вазоактивный кишечный пептид [4, 13]. Соматостатин и октреотид обладают широким спектром действия на физиологию пищеварительного канала, поэтому октреотид находит применение при целом ряде неопухолевых заболеваний органов пищеварения.

Природный соматостатин имеет очень короткий период полувыведения (2–3 минуты) и может вводиться только непрерывно внутривенно. Период полувыведения октреотида — около 2 часов, что позволяет назначать его не только внутривенно, но и подкожно.

В 1968 году L. Krulich и соавторы обнаружили в гипоталамусе крыс вещество, которое ингибирует высвобождение гормона роста из гипофиза *in vitro* [27]. Затем В. Hellman и коллеги сообщили, что экстракт поджелудочной железы (ПЖ) голубей ингибирует высвобождение инсулина из β -клеток островков Лангерганса [21]. Позже было доказано, что оба экстракта содержат большое количество соматостатина. P. Brazeau и соавторы описали структуру и синтез пептида из гипоталамуса крупного

рогатого скота; этот пептид угнетал высвобождение гормона роста *in vitro*. Пептид был назван фактором, ингибирующим выделение соматотропина, или соматостатином [22]. Через 10 лет начались исследования синтетического аналога соматостатина октреотида [35].

Рецепторы к соматостатину распределены по всему организму, но концентрируются в клетках гипофиза, пищеварительного канала, ряда опухолей, в том числе нейроэндокринных. Клетки, секретирующие соматостатин, обнаруживаются в D-клетках желудка, тонкой и толстой кишок (наиболее высокая концентрация — в привратнике и двенадцатиперстной кишке), в островках ПЖ, почках, щитовидной и слюнных железах, в глазах [33].

Действие соматостатина неодинаково в различных органах: в ЦНС он выполняет функцию нейротрансмиттера, в других органах — эндокринного гормона, паракринного вещества или аутокринного секрета. Естественный соматостатин существует в двух биологически активных формах: соматостатин-14 и соматостатин-28, которые различаются по количеству входящих в него аминокислот [4].

Соматостатин угнетает секрецию различных гормонов органами пищеварительного канала (энтероглокагона, гастрина, мотилина, желудочного ингибирующего пептида, секретина, вазоактивного кишечного пептида, глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида и др.), снижает желудочную секрецию соляной кислоты и пепсина, двигательную активность желудка и тонкой кишки, кровоснабжение внутренних органов, секрецию ПЖ ферментов и бикарбонатов, всасывание питательных веществ (аминокислот, глюкозы, жирных кислот) в кишечнике, транспорт воды и электролитов, регулируемый вазоактивным кишечным пептидом [4, 20]. В связи с таким действием октреотид применяют не только при нейроэндокринных опухолях [10], но и при тяжелой диарее, в том числе вызванной химио- и лучевой терапией, при СПИДе, синдроме короткой кишки, после наложения илеостомы, при сахарном диабете, синдроме раздраженной кишки [9, 32].

Октреотид показан при демпинг-синдроме, поскольку в его патогенезе может иметь значение избыточная

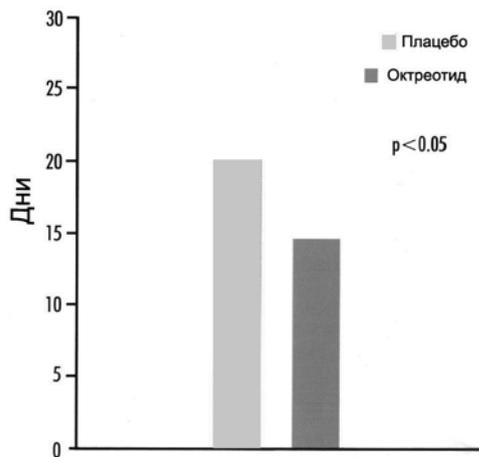


Рис. 1. Уменьшение длительности пребывания в стационаре больных острым панкреатитом при лечении октреотидом (по L. Luengo et al., 1994 [23])

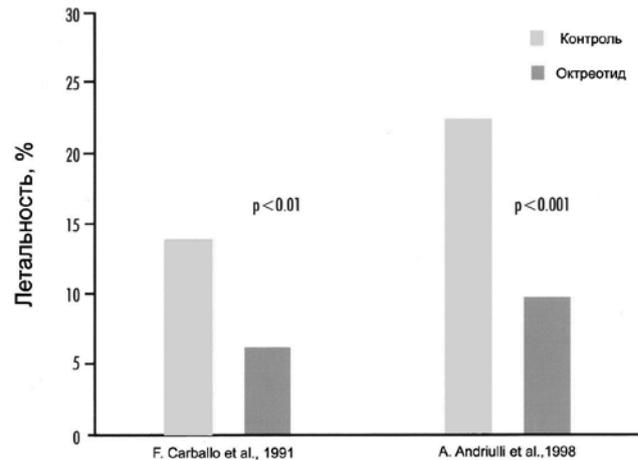


Рис. 2. Преимущество октреотида в отношении летальности при остром панкреатите (по F. Carballo et al., 1991 [25], A. Andriulli et al., 1998 [29])

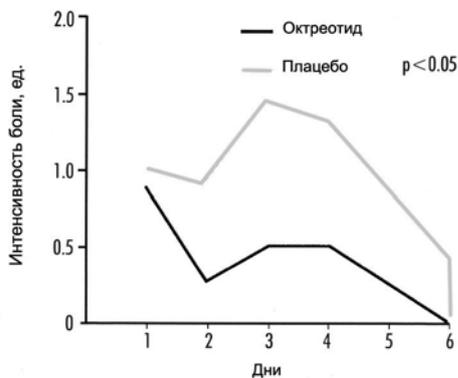


Рис. 3. Влияние октреотида на абдоминальную боль при остром панкреатите (по S.D. Ladas et al., 1992 [28])

секреция vasoактивного кишечного пептида и нейротензина. Уменьшение проявлений позднего демпинг-синдрома при лечении октреотидом, возможно, связано с подавлением гиперинсулиемии после приема пищи [20]. Препараты октреотида эффективны при желудочно-кишечных кровотечениях (язвенных, из расширенных вен пищевода) [12, 15, 31, 37].

Особенно широкое применение октреотид нашел в панкреатологии в связи с выраженным ингибирующим действием на экзокринную функцию ПЖ, причем угнетается и базальная, и стимулированная панкреатическая секреция [20]. Октреотид эффективен при остром и хроническом панкреатите, свищах ПЖ, после панкреатодуоденальных резекций, в профилактике панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [5–8, 11, 17, 19, 34].

Авторов особенно интересовали данные литературы об эффективности октреотида при панкреатитах. В одном из ранних исследований, в которое вошла небольшая группа пациентов (12 человек), октреотид вводили болюсно (250 мкг), а затем инфузионно (259 мкг/ч). Такое лечение способствовало снижению активности амилазы крови в 75% случаев, подавлению желудочной секреции и улучшению общего состояния больных [18].

В более позднем исследовании J.O. Jost и коллеги показали, что октреотид снижает показатели амилазы крови и потребность в анальгетиках [26].

L. Luengo и соавторы провели проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в которое включили 100 больных с острым панкреатитом. Больные были рандомизированы на две группы: получавших консервативную терапию без октреотида или консервативную терапию с октреотидом 250 мкг в/в болюсно, а затем инфузионно 250 мкг/ч на протяжении 48 часов. Получено статистически достоверное преимущество группы получавших октреотид в отношении улучшения общего состояния и уменьшения длительности пребывания в стационаре (рис. 1). Отмечены также преимущества группы октреотида в отношении уменьшения расходов на лечение и улучшения качества жизни больных [23].

A. Andriulli и коллеги провели мета-анализ 28 клинических исследований, в 12 из которых применяли октреотид [29]. В 8 из этих исследований оценивали летальность при остром панкреатите в течение 90 дней. Октреотид достоверно уменьшал летальность ($p < 0,001$) (рис. 2).

Включение октреотида в лечение острого панкреатита способствует достоверному уменьшению интенсивности абдоминальной боли и потребности в анальгетиках (рис. 3) [28].

Октреотид входит в схемы профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Целесообразность его назначения с этой целью доказана во многих исследованиях. Например, J.M. Bordas и соавторы вводили октреотид болюсно в дозе 4 мкг/кг перед проведением исследования. Это способствовало значительному уменьшению количества больных, у которых после панкреатографии развивалась абдоминальная боль (рис. 4) [34].

В лечении ХП важно не только подавление октреотидом панкреатической секреции, но и его цитопротекторное действие, положительное влияние на ретикуло-эндотелиальную систему, антиноцицептивная активность [16, 24].

Высокодоказательные исследования по оценке эффективности октреотида при болевых вариантах ХП не проводились. Короткие исследования, в которых октреотид вводили в дозе 100–150 мкг 3 раза в сутки в течение трех дней, не продемонстрировали эффекта препарата в отношении абдоминальной боли [14, 38].

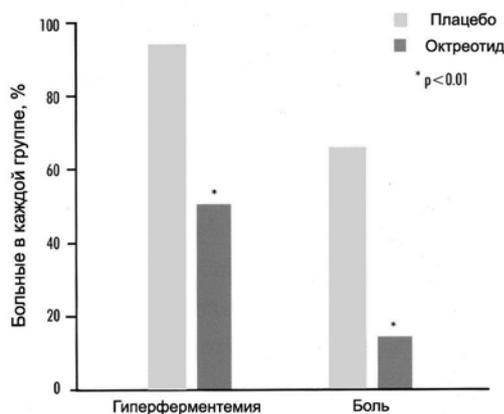


Рис. 4. Влияние октреотида на частоту гиперферментемии и абдоминальной боли после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (по J.M. Bordas et al., 1988 [34])

А.С. Логинов и соавторы провели неконтролируемое трехдневное исследование, в котором 15 пациентам с болевым ХП вводили октреотид по 10 мкг в сутки. Все больные были резистентны к ингибиторам протеаз, спазмолитикам, ненаркотическим анальгетикам. Положительный результат получен у всех больных, причем более чем у половины из них боль была полностью купирована [6].

Р.Р. Toskes и соавторы выполнили рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором больным ХП в течение 4 недель вводили октреотид в дозе 40–100 мкг 3 раза в сутки. У 65% больных, получавших препарат в дозе 600 мкг в сутки, эффект в отношении купирования абдоминальной боли был более выражен, чем в группе плацебо, где боль уменьшилась в 35% случаев (различие недостоверно). Октреотид был более эффективным при постоянной абдоминальной боли [30].

Однако следует помнить, что октреотид при длительном применении может способствовать усугублению мальдигестии, поскольку снижает продукцию панкреатических ферментов, может вызывать парез кишечника и ухудшать кровоснабжение ПЖ. Препарат может также повышать риск формирования конкрементов в желчном пузыре из-за развития его гипотонии [3].

Авторы решили провести собственное исследование эффективности препарата Октра отечественного производства (Фармак). Октра выпускается в ампулах по 1 мл (1 мл содержит 0,1 мг действующего вещества — октреотида ацетата).

Цель исследования — изучить эффективность препарата Октра в лечении тяжелых форм ХП с выраженным болевым синдромом.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 60 больных ХП, находившихся в гастроэнтерологическом отделении клиники внутренней медицины имени профессора А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького на базе Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения. У всех больных ХП имел тяжелое течение (три и более обострений в год или непрерывно

рецидивирующее течение), сопровождался выраженным болевым синдромом.

Среди обследованных больных было 38 (63,3%) женщин и 22 (36,7%) мужчин в возрасте от 19 до 63 лет. Обследованы также 30 здоровых лиц, причем группа контроля была сопоставима с группой больных по полу и возрасту обследованных.

У всех больных проводили расспрос — выясняли жалобы, анамнез; выполняли физикальное обследование. У больных оценивали динамику клинических проявлений — болевого и диспептического синдромов под влиянием лечения.

Феномен «уклонения» ферментов в кровь оценивали с помощью следующих беззондовых методов: определение уровней амилазы крови и мочи (норма $1,16 \pm 0,45$ мккат/л и $5,08 \pm 0,68$ мккат/л соответственно); дебитов уроамилазы — базального (D_1), через 30 (D_2) и 60 (D_3) минут после стандартной пищевой нагрузки (норма $24,63 \pm 1,98$ мккат/л, $33,82 \pm 4,96$ мккат/л, $31,99 \pm 5,32$ мккат/л соответственно); коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина — через 30 (K_1) и 60 (K_2) минут после той же пищевой нагрузки (норма $1,36 \pm 0,09$ и $1,31 \pm 0,07$ соответственно); уровней панкреатической изоамилазы крови и мочи (норма $0,52 \pm 0,12$ мккат/л и $4,29 \pm 0,42$ мккат/л соответственно); активности липазы крови (норма $24,0 \pm 8,0$ Ед/л). В качестве пищевой стимуляции использован завтрак: 100 г белого хлеба + 5 г сливочного масла + 100 г творога + 200 мл чая с 5 г сахара [1].

Содержание амилазы и панкреатической изоамилазы в биологических жидкостях исследовали на биохимическом анализаторе Vitalab Flexog (Голландия) с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Показатели липазы крови определялись на том же биохимическом анализаторе кинетическим калориметрическим методом с помощью наборов Sentinell (Италия).

Ультразвуковое исследование органов пищеварения проводили с помощью аппарата ALOKA-SSD-630. Кроме субъективной оценки сонографической картины ПЖ вычисляли показатель однородности (N) ее ткани, гистографический коэффициент (K_{gst}), учитывали показатель L ультразвуковой гистограммы в области головки ПЖ [2].

Все исследования проводили до и после лечения.

В зависимости от варианта применявшегося лечения все обследованные больные ХП были разделены на две группы. Основную группу составили 30 больных ХП, которые получали традиционную терапию (спазмолитики, антисекреторные, антимикробные, ферментные препараты, анальгетики) с дополнением ее Октра по 1 мл подкожно 3 раза в сутки в течение 5–7 дней. Больные группы сравнения получали только общепринятое лечение.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере IBM PC фирмы «Compaq» с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись средняя величина (M), ее ошибка (m), критерий Стьюдента (S), достоверность (p) с обеспечением вероятности не менее 95%.

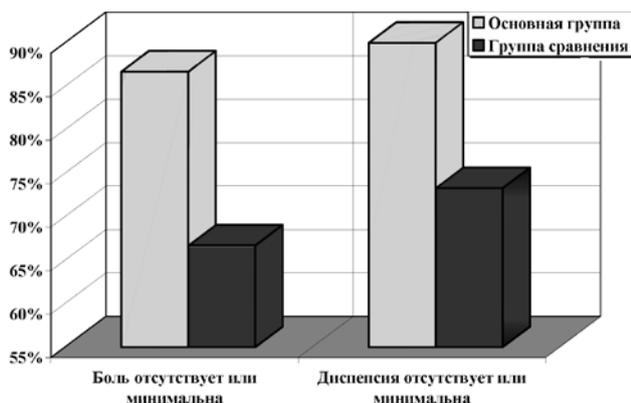


Рис. 5. Выраженность клинических проявлений ХП к окончанию лечения в стационаре

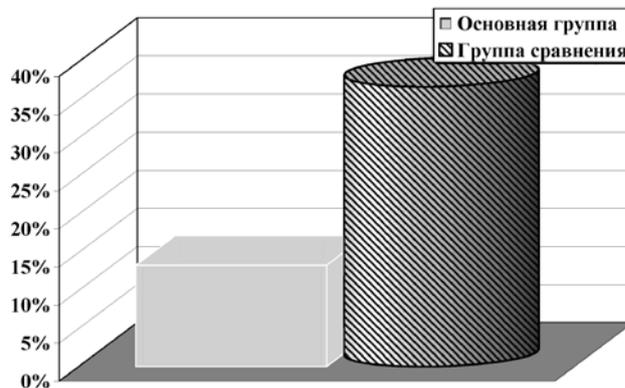


Рис. 6. Усиление боли и диспепсии после приема стандартного пищевого завтрака перед выпиской из стационара у больных ХП, получавших различные варианты лечения

Результаты и их обсуждение

Динамика клинических проявлений в процессе лечения больных ХП была более отчетливой у пациентов основной группы. Об этом свидетельствует то, что к концу лечения в стационаре боль отсутствовала или была минимальной у 26 (86,7%) больных основной группы и у 20 (66,7%) участников группы сравнения. Преимущества основного варианта лечения касались и явлений диспепсии. В частности, диспептические явления после лечения отсутствовали или были выражены минимально у 28 (93,3%) больных основной группы и у 22 (73,3%) участников группы сравнения (рис. 5).

Важным критерием стойкости результатов лечения мы считаем клиническую реакцию пациентов на пищевую провокацию. В качестве последней мы использовали стандартный пищевой завтрак, указанный выше. При приеме этого завтрака перед выпиской из стационара усиление боли и диспепсии имело место у 4 (13,3%) участников основной группы и у 11 (36,7%) — группы сравнения (рис. 6).

Таким образом, преимущества в отношении клинического улучшения и его устойчивости принадлежали явно основному варианту лечения, т.е. комплексному лечению больных ХП с включением препарата Октра.

У больных основной группы в начале лечения уровень α -амилазы крови составлял $1,42 \pm 0,34$ мккат/л, после лечения — $1,08 \pm 0,32$ мккат/л ($p > 0,05$); у пациентов

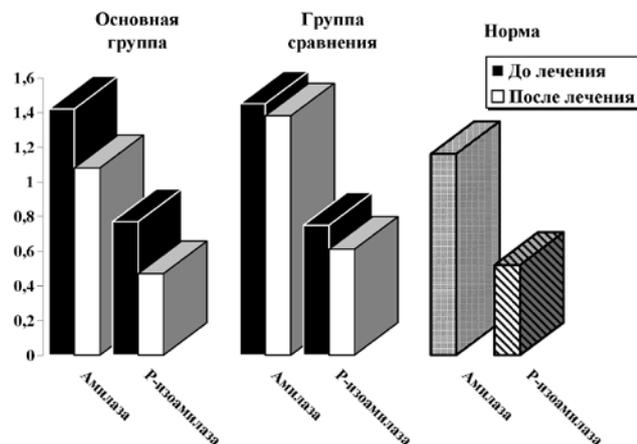


Рис. 7. Динамика показателей α -амилазы и панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) в крови в процессе лечения больных ХП (мккат/л)

группы сравнения — $1,45 \pm 0,35$ мккат/л и $1,38 \pm 0,35$ мккат/л ($p > 0,05$) соответственно. В обоих случаях динамика показателя оказалась недостоверной, однако у больных основной группы показатель α -амилазы крови снизился на 0,34 мккат/л, в группе сравнения — всего на 0,07 мккат/л. Важно, что у пациентов обеих групп показатели до и после лечения не имели достоверных отличий от нормы. Это указывает на незначительную диагностическую информативность показателей α -амилазы крови при ХП, следовательно — на нецелесообразность оценки динамики этих данных под влиянием лечения.

Более значимыми в этом отношении оказались данные изучения уровня панкреатической изоамилазы крови в процессе лечения больных ХП. Показатель до лечения у больных основной группы составил $0,77 \pm 0,09$ мккат/л, после лечения — $0,47 \pm 0,08$ мккат/л ($p < 0,05$), у пациентов группы сравнения — $0,75 \pm 0,08$ мккат/л и $0,61 \pm 0,10$ мккат/л ($p > 0,05$) (рис. 7).

Следовательно, динамика панкреатической изоамилазы у больных основной группы была существенной, в отличие от участников группы сравнения.

Аналогичные тенденции выявлены в отношении показателей α -амилазы и панкреатической изоамилазы мочи у больных двух сопоставляемых групп (рис. 8). Так, у больных основной группы до лечения уровень α -амилазы мочи составлял $6,10 \pm 0,81$ мккат/л, после лечения — $4,92 \pm 0,71$ мккат/л ($p > 0,05$); у пациентов группы сравнения — соответственно $6,20 \pm 0,90$ мккат/л и $5,01 \pm 0,63$ мккат/л ($p > 0,05$). Уровень панкреатической изоамилазы мочи у больных основной группы до лечения составил $5,72 \pm 0,37$ мккат/л, после лечения — $4,12 \pm 0,35$ мккат/л ($p < 0,05$); у пациентов группы сравнения — $5,68 \pm 0,34$ мккат/л и $4,86 \pm 0,44$ мккат/л ($p > 0,05$).

Дебиты уроамилазы в процессе лечения снизились более значительно у больных основной группы: D_1 — на 2,21 мккат/л, D_2 — на 3,27 мккат/л, D_3 — на 3,06 мккат/л; у участников группы сравнения — на 1,82 мккат/л, 1,84 мккат/л, 2,73 мккат/л соответственно. Обращает на себя внимание особо четкое преимущество основного варианта лечения в отношении D_2 , что указывает на уменьшение выраженности деструктивно-воспалительного поражения паренхимы ПЖ при назначении препарата Октра.

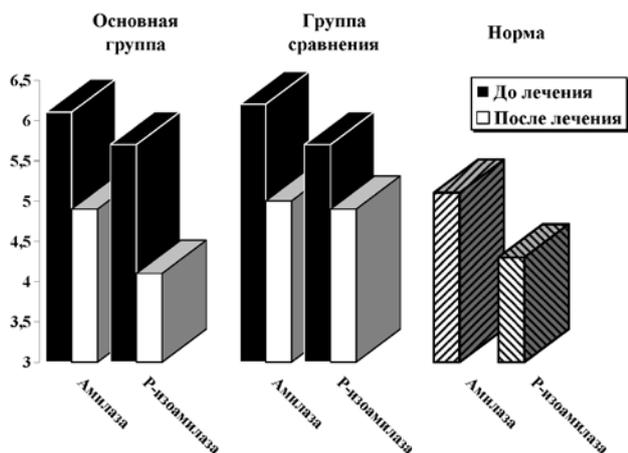


Рис. 8. Динамика показателей α -амилазы и панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) в моче в процессе лечения больных ХП (мккат/л)

Это положение подтверждалось и динамикой коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина (рис. 9). У больных основной группы динамика показателя через 30 минут после стандартной пищевой нагрузки составила 0,32, а через час после той же нагрузки — 0,25; у пациентов группы сравнения — соответственно 0,14 и 0,23.

Таким образом, различия в динамике K_2 между двумя группами были непринципиальны, так как существенного влияния на отток панкреатического секрета (а именно о его затруднении свидетельствует увеличение K_2) препарат Октра не оказывает. Более значительная динамика D_2 под влиянием лечения с включением препарата Октра привела к более значительной динамике K_1 , что также свидетельствует о тенденции к восстановлению функции паренхимы ПЖ.

Показатели липазы крови у больных основной группы до начала лечения составили $33,1 \pm 5,1$ Ед/л, после него — $26,2 \pm 4,3$ Ед/л ($p > 0,05$); у пациентов группы сравнения — $32,9 \pm 4,8$ Ед/л и $28,3 \pm 4,1$ Ед/л ($p > 0,05$) соответственно. Было замечено, что основной вариант лечения способствовал уменьшению уровня липазы крови на 6,9 Ед/л, а базисная терапия — на 4,6 Ед/л, хотя в обеих группах динамика показателя не была достоверной. Это позволяет предположить, что при продолжении лечения разница

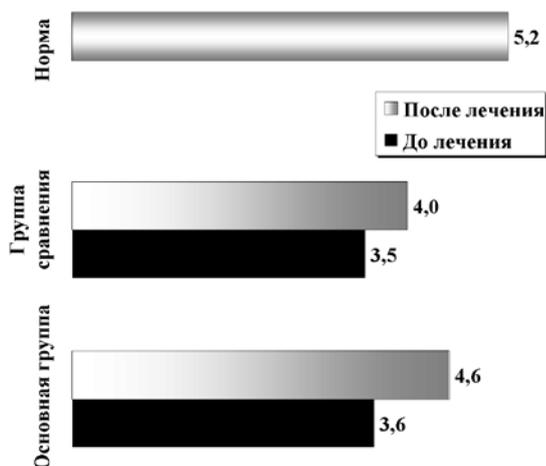


Рис. 10. Показатель однородности (N) ткани ПЖ в процессе лечения

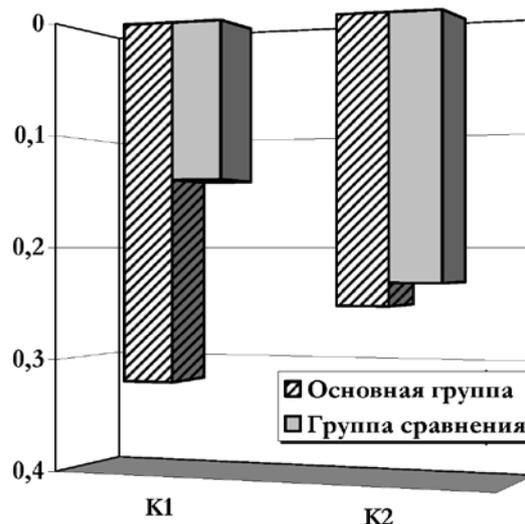


Рис. 9. Динамика коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина в процессе лечения больных ХП

увеличится. В любом случае, разница в динамике уровня липазы крови указывает на большую скорость восстановительных процессов в паренхиме ПЖ у больных основной группы.

Об уменьшении воспалительно-деструктивного процесса паренхимы ПЖ мы судили по динамике данных ультразвуковой гистограммы (рис. 10). Так, показатель однородности N у больных ХП основной группы увеличился с $3,6 \pm 0,3\%$ до $4,6 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), а у пациентов группы сравнения — с $3,5 \pm 0,4\%$ до $4,0 \pm 0,5\%$ ($p > 0,05$) при норме $5,2 \pm 0,5\%$. То есть, N возрастал достоверно только при лечении с использованием препарата Октра, хотя конечные показатели больных обеих групп не давали достоверных различий с нормой.

Авторы проанализировали частоту побочных эффектов у больных обеих групп. В основной группе у 4 (13,3%) больных усилились вздутие, урчание в животе; в группе сравнения подобного усиления не было. Однако ни в одном случае нам не пришлось отменять препарат Октра, так как положительный эффект в отношении уменьшения болевого синдрома был выражен значительно больше, чем негативное влияние в отношении усиления метеоризма.

Выводы

1. Включение препарата Октра в лечение больных ХП способствует уменьшению выраженности клинических проявлений, в том числе болевого и диспептического синдромов, ускорению их исчезновения и большей стойкости результата.
2. Препарат Октра в терапевтическом комплексе у больных ХП позволяет добиться более выраженного подавления феномена «уклонения» ферментов в кровь в более краткие сроки по сравнению с традиционным лечением.
3. Дополнение лечения больных ХП препаратом Октра ускоряет положительную динамику данных ультразвукового исследования ПЖ.
4. Частота побочных эффектов при лечении препаратом Октра минимальна и не требует его отмены.



Литература

1. Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения : [метод. рекомендации] / М. Ф. Лендьял, В. В. Желтвай, Л. П. Киртич [и др.]. — Ужгород, 1985. — 16 с.
2. Возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н. Б. Губергриц, В. В. Беляев, Н. Е. Барина [и др.] // Мед. визуализация. — 2002. — № 1. — С. 48–58.
3. Губергриц Н. Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н. Б. Губергриц. — М. : Медпрактика-М, 2005. — 176 с.
4. Лопаткина Т. Н. Возможности применения сандостатина в гастроэнтерологии (обзор) / Т. Н. Лопаткина // Терапевт. архив. — 1995. — № 7. — С. 66–68.
5. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит / Т. Н. Лопаткина // Новый мед. журн. — 1997. — № 2. — С. 7–11.
6. Опыт применения Сандостатина у больных хроническим панкреатитом / А. С. Логинов, В. М. Садоков, Л. В. Винокурова [и др.] // Терапевт. архив. — 1995. — № 7. — С. 60–62.
7. Применение Сандостатина в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / М. В. Лысенко, В. В. Мешков, С. В. Урсов [и др.] // Военно-мед. журн. — 1997. — № 1. — С. 68–70.
8. Результаты использования Сандостатина при панкреатодуоденальных резекциях / О. Г. Скипенко, О. В. Воскресенский, Л. А. Шишло [и др.] // Хирургия. — 1997. — № 2. — С. 39–44.
9. Сандостатин при лечении диареи различного генеза / Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина, Т. С. Мишуровская, К. В. Беззубик // Терапевт. архив. — 1995. — № 7. — С. 62–65.
10. Симоненко В. Б. Купирование карциноидного синдрома сандостатином / В. Б. Симоненко, А. Ю. Гусев, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1993. — № 1. — С. 54–56.
11. Шапошников А. В. Экономические аспекты применения Сандостатина в профилактике острого послеоперационного панкреатита / А. В. Шапошников, В. Г. Куракин, Р. Найанар // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1996. — № 4. — С. 85–89.
12. Clearing the stomach before emergency endoscopy in cirrhotics with acute upper gastrointestinal bleeding. A gastrokinetic or a vasoactive drug? / A. Avgerinos, J. Vlachogiannakos, N. Viazis, S. A. Raptis // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 39. — P. 130–135.
13. Comi R. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and nonneoplastic diseases of the gut / R. Comi, P. Maton, V. Go // Ann. Intern. Med. — 1989. — Vol. 110. — P. 35–50.
14. Does inhibition of pancreatic secretion alleviate chronic pain in chronic pancreatitis? / P. Malfertheiner, D. Mayer, B. Scheifer [et al.] // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. A.277.
15. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomized trial / A. Avgerinos, F. Nevens, S. Raptis, J. Fevery // Lancet. — 1997. — Vol. 350, № 9090. — P. 1495–1499.
16. The effect of epidural somatostatin on postoperative pain / J. Chrubasik, J. Meynadier, P. Scherpereel, E. Wunsch // Anesth. Analg. — 1985. — Vol. 64. — P. 1085.
17. Effects of somatostatin on clinical, biochemical and morphological changes following ERCP / G. F. Cicero, R. Laugier, J. Sahel [et al.] // Inter. J. Gastroenterol. — 1985. — Vol. 17. — P. 265–268.
18. Effects of somatostatin on the exocrine pancreas and the release of duodenal hormones / S. Raptis, W. Schlegel, E. Lehmann [et al.] // Metabolism. — 1978. — Vol. 27, Suppl. 1. — P. 1321–1328.
19. Effect of somatostatin therapy on amylase levels and pancreatitis rate following ERCP / G. Borsch, M. Bergbauer, W. Nebel [et al.] // Med. Welt. — 1984. — Vol. 35. — P. 109–112.
20. Grosman I. Potential gastrointestinal uses of somatostatin and its synthetic analogue octreotide / I. Grosman, D. Simon // Am. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85, No 9. — P. 1061–1072.
21. Hellman B. Inhibition of the in vitro secretion of insulin by an extract of pancreatic cells / B. Hellman, A. Lernmarc // Endocrinology. — 1969. — Vol. 84. — P. 1484–1488.
22. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone / P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus [et al.] // Science. — 1973. — Vol. 179. — P. 77–79.
23. Influence of somatostatin in the evolution of acute pancreatitis / L. Luengo, V. Vicente, F. Gris [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 1994. — Vol. 15. — P. 139–144.
24. Intraventricular somatostatin-14, arginine, vasopressin and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain / I. Modraza, R. E. Franco-Bourland, V. M. Leon-Maza, I. Mena // Appl. Neurophysiol. — 1987. — Vol. 50. — P. 427.
25. Is somatostatin useful in the treatment of acute pancreatitis — A meta-analysis / F. Carballo, E. Dominguez, L. Fernandez-Calvet [et al.] // Digestion. — 1991. — Vol. 49. — P. 389–390.
26. Jost J. O. Der einflu von Somatostatin auf die acute Pankreatitis / J. O. Jost // Chir. Praxis. — 1985. — Bd. 35. — S. 633–640.
27. Krulich L. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro / L. Krulich, P. Dhariwal, S. McCann // Endocrinology. — 1968. — Vol. 83. — P. 783–790.
28. Ladas S. D. Conservative treatment of acute pancreatitis: the use of somatostatin / S. D. Ladas, S. A. Raptis // Hepatogastroenterol. — 1992. — Vol. 39. — P. 466–469.
29. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis / A. Andriulli, G. Leandro, R. Clemente [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 12. — P. 237–245.
30. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis / P. P. Toskes, C. E. Forsmark, M. T. DeMeo [et al.] // Pancreas. — 1993. — Vol. 8, № 6. — P. 774.
31. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding / E. Moitinho, R. Planas, R. Banares [et al.] // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35. — P. 712–718.
32. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea : a randomized trial / S. Cascinu, A. Fedeli, S. L. Fedeli, G. Catalano // J. Clin. Oncol. — 1993. — Vol. 11, № 1. — P. 148–151.
33. Polak J. Somatostatin localization in tissues / J. Polak, S. Bloom // Scand. J. Gastroenterol. — 1986. — Vol. 21, Suppl. 119. — P. 11–21.
34. Prevention of pancreatic reactions by bolus somatostatin administration in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy / J. M. Bordas, V. Toledo, F. Mondelo [et al.] // Hormone Res. — 1988. — Vol. 29. — P. 106–108.
35. SMS 202-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action / W. Bauer, U. Briner, W. Doepfner [et al.] // Life Sci. — 1982. — Vol. 31. — P. 1133–1140.
36. Somatostatin in pancreas and small intestine fistulas / J. O. Jost, M. Clemens, D. Ruhland [et al.] // Zentralbl. Chir. — 1984. — Vol. 109. — P. 527–531.
37. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding / C. Villanueva, J. Ortiz, J. Minana [et al.] // Gastroenterol. — 2001. — Vol. 121, № 1. — P. 110–117.
38. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide / P. Malfertheiner, D. Mayer, M. Büchler [et al.] // Gut. — 1995. — Vol. 36, № 3. — P. 450–454.



А.П. Сидоренко, Е.А. Турчановский, А.Ф. Мельник, С.В. Крутой,
В.Г. Сахарук, Л.Н. Зенкина, Н.Н. Жаренков,
Киевская областная клиническая больница

Эффективность и безопасность применения внутривенного парацетамола в ранний послеоперационный период при малых оперативных вмешательствах

Проблема боли остается одним из глобальных и нерешенных на современном этапе развития медицины вопросов. Каждое оперативное вмешательство сопровождается преднамеренной операционной травмой, устранение последствий которой является основной задачей послеоперационного периода [1].

На IV Конгрессе европейских ассоциаций по изучению боли (Прага, сентябрь 2003) было отмечено, что не менее 35% пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от послеоперационной боли. В одном из наиболее крупных исследований (около 20 тысяч пациентов хирургических отделений Великобритании) послеоперационные болевые ощущения средней интенсивности были отмечены в 29,7% случаев (26,4–33%), высокой интенсивности — в 10,9% случаев (8,4–13,4%) (Dolin S., Cashman J., 2002).

Неустранимая боль в ранний послеоперационный период, кроме выраженного субъективного дискомфорта, чревата целым рядом серьезных осложнений, которые могут стать серьезным препятствием на пути выздоровления больного. Контроль послеоперационной боли позволяет снизить риск развития серьезных послеоперационных осложнений: ишемии и инфаркта миокарда, тахикардии, аритмии, ателектазов, тромбоэмболических осложнений, периферической вазоконстрикции, метаболического ацидоза и нарушений процесса заживления послеоперационной раны [1, 2].

Адекватное устранение послеоперационной боли обеспечивает лучший уровень восстановления, повышенный комфорт пациента (уменьшение психологического стресса, повышение мотивации к выздоровлению и ранней активизации), уменьшение влияния стресса на сердечно-сосудистую систему, снижение количества легочных, тромбоэмболических осложнений, нарушения моторики пищевого канала, задержки мочи, иммунологических нарушений, септических осложнений, летальности у пациентов высокого риска, хронической нейрпатической боли, а также уменьшение стоимости медицинской помощи [1, 2].

В большинстве развитых стран послеоперационное обезболивание осуществляется в соответствии с принятыми национальными и международными стандартами. По ряду причин они не могут быть полностью приняты на вооружение в Украине (отсутствие четкой нормативной базы, приказы, ограничивающие назначения опиоидных анальгетиков, отсутствие разрешений на способы применения некоторых препаратов, отсутствие возможности широкого применения методов контролируемой пациентом аналгезии и т.д.). Тем не менее, в определенной степени можно руководствоваться международными рекомендациями, в частности Acute Pain Management: Scientific Evidence (2005), суммировавшими данные доказательной медицины об эффективности различных средств и методов послеоперационной аналгезии, а также руководством Postoperative Pain Management — Good Clinical Practice (2005).

В настоящее время во многих клиниках внедрена формулярная система использования лечебных препаратов тех или иных групп, целесообразность применения которых подтверждена данными доказательной медицины, а также обусловлена потребностями и особенностями конкретного лечебного учреждения. Мы полагаем, что все хирургические подразделения, а также отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии должны иметь в своем арсенале только те анальгетики и анестетики, эффективность и безопасность назначения которых подтверждена доказательствами I (систематизированные обзоры и материалы) и II (рандомизированные контролируемые исследования с определенными результатами) уровня (табл. 1) [3].

В настоящее время не существует идеального анальгетика или метода лечения острой послеоперационной боли.

Приблизиться к решению проблемы адекватности послеоперационного обезболивания можно, реализуя концепцию аналгезии, предусматривающую одновременное назначение двух и более анальгетиков и/или

**Таблица 1. Препараты, применение которых для послеоперационного обезболивания обосновано данными доказательной медицины (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2ed, 2005)**

Группа	Препараты	Доза, путь введения
Неопиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак Кетопрофен Кеторолак	75 мг (150 мг суточная), в/м 50 мг (200 мг суточная), в/м 30 мг (90 мг суточная), в/м
Неопиоидные анальгетики, прочие	Парацетамол	1 г (4 г суточная), в/в инфузия в течение 15 минут
Опиоидные анальгетики, сильные	Морфин Промедол	5–10 мг (50 мг суточная), в/в, в/м 20 мг (160 мг суточная), в/в, в/м
Опиоидные анальгетики, слабые	Трамадол	100 мг (400 мг суточная), в/м, в/в
Адьювантные препараты	Кетамин	0,15–0,25 мг/кг, в/в
Местные анестетики	Лидокаин 2% Бупивакаин 0,25% и 0,5% Ропивакаин 0,2% и 0,75% и 1%	600 мг суточная* 400 мг суточная* 670 мг суточная*

Примечания: * — инфильтрация краев раны, интраплевральное введение, продленная блокада периферических нервов и сплетений, продленная эпидуральная аналгезия; в/м — внутримышечно, в/в — внутривенно.

Таблица 2. Классификация хирургических вмешательств по степени травматичности

Степень травматичности		
Низкая	Средняя	Высокая
Артроскопические операции на коленном суставе, лапароскопическая холецистэктомия, эндоскопические операции в гинекологии, флебэктомия, грыжесечения, операции на щитовидной железе	Открытая гистерэктомия, экстирпация матки с придатками, открытая холецистэктомия, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, остеосинтез при переломах конечностей, большинство челюстно-лицевых операций	Операции на органах верхнего этажа брюшной полости, торакотомии, операции на аорте, операции из люмботомического доступа, гемиколэктомия, резекция прямой кишки, радикальная цистпростатэктомия, тотальное эндопротезирование коленного сустава, ампутация конечности

Таблица 3. Варианты схем аналгезии, ориентированные на травматичность хирургических вмешательств [3]

Операция	До операции	Во время операции	После операции
Низкой травматичности	НПВП в/в или в/м за 30–40 минут до начала операции	Общая анестезия и/или регионарная (от инфильтрационной до спинальной) ¹	НПВП (кеторолак 30 мг в/м 2 раза в сутки) + парацетамол 1 г в/в инфузия в течение 15 минут 2–3 раза в сутки ^{2, 3}
Средней травматичности	НПВП в/в или в/м за 30–40 минут до начала операции	Общая анестезия и/или регионарная (от блокады периферических нервов и сплетений до комбинированной спинально-эпидуральной). За 30 минут до окончания операции — парацетамол 1 г в/в, инфузия в течение 15 минут	НПВП (кеторолак 30 мг в/м 2–3 раза в сутки) + парацетамол 1 г в/в инфузия в течение 15 минут 3–4 раза в сутки + опиоидный анальгетик (трамадол 100 мг в/м или в/в 2–3 раза в сутки или промедол 20 мг 2 раза в сутки в/м)
Высокой травматичности	НПВП в/в или в/м за 30–40 минут до начала операции	Общая анестезия с обязательным использованием регионарной (предпочтительна эпидуральная) в качестве компонента. В схему индукции анестезии целесообразно включить кетамин болюс 0,25 мг/кг ⁴ . За 30 минут до окончания операции — парацетамол 1 г в/в, инфузия в течение 15 минут	Продленная эпидуральная аналгезия (ропивакаин 0,2% со скоростью 4–10 мл/ч + фентанил 0,1–0,3 мг в сутки) ⁵ + парацетамол 1 г в/в инфузия в течение 15 минут 2–3 раза в сутки ^{6, 7, 8}

Примечания: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, в/м — внутримышечно, в/в — внутривенно; ¹ — при операциях низкой травматичности эпидуральная анестезия не показана; ² — не рекомендуется назначать НПВП и парацетамол в течение >3 суток послеоперационного периода; ³ — сочетание парацетамола с НПВП достоверно повышает качество обезболивания (доказательства I уровня, Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2ed, 2005); ⁴ — введение болюсной дозы кетамина вызывает отчетливый опиоидсберегающий эффект, распространяющийся на послеоперационный период (Fu E., 1997); ⁵ — ропивакаин и фентанил являются препаратами, рекомендованными Европейской ассоциацией регионарной анестезии для длительной послеоперационной эпидуральной аналгезии (Postoperative Pain Management — Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management, 2005); ⁶ — сочетание ЭА и НПВП подавляет белковый катаболизм и снижает потери азота в ранний послеоперационный период (Asoh T., 1987); ⁷ — назначение НПВП пациентам, которым проводится ЭА, не увеличивает риск образования эпидуральных гематом (Bolivar M., 1999); ⁸ — базисная аналгезия парацетамолом и НПВП позволяет снизить скорость эпидуральной инфузии у пациентов с гиповолемией, т.е. избежать развития гипотонии без потери качества обезболивания.

методов обезболивания, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватной аналгезии при минимуме побочных эффектов.

Выбор той или иной схемы аналгезии определяется травматичностью хирургического вмешательства (табл. 2, 3).

Учитывая всю вышеизложенную информацию, трудно было пропустить появление на рынке Украины внутривенной формы парацетамола — препарата Инфулган (Корпорация «Юрия-Фарм»). Парацетамол — эффективный анальгетик для купирования острой боли; частота нежелательных явлений сопоставима с таковой



Таблица 4. Количество пациентов, прошедших определенный вид оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Количество пациентов
Тиреоидэктомия	20
Артроскопия коленного сустава	26
Лапароскопическая холецистэктомия	16
Лапароскопия при гинекологических заболеваниях, а также при бесплодии	18
Всего	80

у плацебо (Level I [Cochrane Review]). Внутривенный парацетамол обеспечивает эффективную аналгезию после хирургических вмешательств (Sinatra et al., 2005, Level II). Его эффективность сопоставима с таковой кеторолака (Varrassi et al., 1999, Level II; Zhout et al., 2001, Level II), диклофенака (Hynes et al., 2006, Level II) и метамизола (Landwehr et al., 2005, Level II). Кроме того, он не уступает по эффективности морфину, но обладает лучшей переносимостью при стоматологических операциях (Van Aken et al., 2004, Level II). В сопоставимых дозах парацетамол для внутривенного введения является более эффективным и быстродействующим по сравнению с парацетамолом для перорального применения [4].

Цель исследования — определить эффективность внутривенной формы парацетамола для послеоперационного обезболивания при малых оперативных вмешательствах в качестве монотерапии и в комбинации с НПВП.

Материалы и методы исследования

Проанализировано протекание послеоперационного периода в течение первых 6 часов после операции,

а также степень выраженности болевого синдрома у 80 пациентов (табл. 4).

Средний возраст пациентов составил 42 года. Риск по шкале ASA I-II. Пациенты были разделены на четыре группы (табл. 5). Пациенты всех четырех групп получали за 40 минут до начала операции премедикацию: 5 мг сибазона и 1000 мг анальгина в/м.

Интенсивность боли оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (рисунок). ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см (100 мм). Начальная точка линии обозначает отсутствие боли — 0, затем идет слабая, умеренная, сильная, конечная, невыносимая боль — 10.

От пациента требовалось отметить уровень боли точкой на этой прямой через 30 минут после операции, через 3 часа и через 6 часов; результаты приведены в таблице 6.

Пациенты группы I, не получавшие обезболивающего препарата за 30 минут до конца операции, намного раньше требовали обезболивания, чем пациенты из остальных групп. Интенсивность боли была также намного больше у пациентов группы I. Вводимый за 30 минут до конца операции декскетпрофен (группа II) и парацетамол (группа III) показали сходную степень анальгетической активности (60% [группа II] и 50% [группа III] пациентов испытывали минимальные болезненные ощущения, которые не требовали применения обезболивающего через 30 минут после пробуждения). В группе I уже через 30 минут после операции 25% пациентов испытывали сильную боль и лишь 15% — боль минимальной интенсивности. Группа IV продемонстрировала еще более хорошие показатели. В группе IV пациенты не нуждались в обезболивающих препаратах на протяжении первых 3 часов, и лишь двое пациентов попросили провести обезболивание через 6 часов после операции.

Таблица 5. Медикаментозные назначения испытуемых групп

Группа I (n=20)	Группа II (n=20)	Группа III (n=20)	Группа IV (n=20)
Группа плацебо, не получали НПВП	Получили за 30 минут до конца операции декскетпрофен 50 мг, в/в	Получили за 30 минут до конца операции парацетамол (инфулган) в дозе 1000 мг (100 мл) в/в капельно в течение 15 минут	Получили за 30 минут до конца операции парацетамол (инфулган) в дозе 1000 мг (100 мл) в/в капельно в течение 15 минут + декскетпрофен 50 мг, в/в

Примечания: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, в/м — внутримышечно, в/в — внутривенно

Таблица 6. Интенсивность боли, отмеченная пациентами I-IV групп

Группа	Интенсивность боли		
	Через 30 минут	Через 3 часа	Через 6 часов
Группа I (n=20), плацебо	Минимальная: 3 (15%) Умеренная: 12 (60%) Сильная: 5 (25%)	Минимальная: 0 Умеренная: 13 (65%) Сильная: 7 (35%)	Минимальная: 0 Умеренная: 9 (45%) Сильная: 11 (55%)
Группа II (n=20), декскетпрофен	Минимальная: 12 (60%) Умеренная: 7 (35%) Сильная: 1 (5%)	Минимальная: 8 (40%) Умеренная: 10 (50%) Сильная: 2 (10%)	Минимальная: 3 (15%) Умеренная: 13 (65%) Сильная: 4 (20%)
Группа III (n=20), парацетамол	Минимальная: 11 (55%) Умеренная: 8 (32%) Сильная: 2 (18%)	Минимальная: 8 (40%) Умеренная: 9 (45%) Сильная: 3 (12%)	Минимальная: 2 (10%) Умеренная: 14 (70%) Сильная: 4 (20%)
Группа IV (n=20), парацетамол + декскетпрофен	Нет боли: 5 (25%) Минимальная: 12 (60%) Умеренная: 3 (15%) Сильная: 0	Нет боли: 4 (20%) Минимальная: 12 (60%) Умеренная: 4 (27%) Сильная: 0	Минимальная: 10 (50%) Умеренная: 8 (40%) Сильная: 2 (10%)

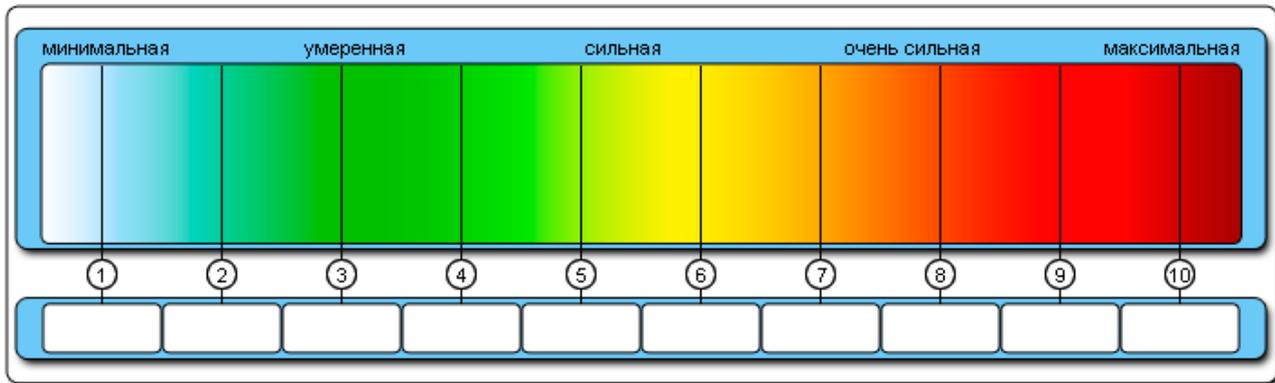


Рисунок. Визуально-аналоговая шкала интенсивности боли

Выводы

1. Вводимый за 30 минут до конца операции парацетамол (инфулган) или декскетопрофен обеспечивает спокойное и безболезненное пробуждение у большинства пациентов при малых хирургических вмешательствах.

2. Учитывая более высокий профиль безопасности парацетамола (инфулган), ему следует отдавать предпочтение у пациентов группы повышенного риска.

3. Комбинация НПВП и парацетамола (инфулган) повышает качество обезболивания. Такая комбинация целесообразна ввиду особенностей воздействия на механизмы боли — они дополняют друг друга; при этом суммация анальгетической эффективности не сопровождается увеличением количества побочных эффектов.

Использование внутривенной формы парацетамола (инфулган) при малых хирургических вмешательствах позволяет сократить дозу опиатных анальгетиков в ранний послеоперационный период, а также улучшить комфортность пребывания пациента в стационаре.

Литература

1. Глумчер Ф.С., Трещинский А.И., Багиров М.М. Руководство по анестезиологии. — К., 2008. — С. 220–221.
2. Kehlet H., Holte K. Effect postoperative analgesia on surgical outcome // Br. J. Anaest. — 2001. — Vol. 87, №1. — P. 62–72.
3. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы // Медицина неотложных состояний. — 2011. — №6 (37).
4. Медицинская газета «Здоровье Украины. Хирургия. Ортопедия. Травматология». — 2012. — №1 (7).

ІНФУЛГАН

paracetamolum

АНАЛГЕТИК
та АНТИПІРЕТИК¹



- **КОРОТКОЧАСНЕ ЛІКУВАННЯ**
— **больового синдрому** середньої інтенсивності, особливо у післяопераційному періоді²
— **гіпертермічних реакцій**²
- **ВІДСУТНІСТЬ ВПЛИВУ НА СИНТЕЗ ПРОСТАГЛАНДИНІВ У ПЕРИФЕРИЧНИХ ТКАНИНАХ**³

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

Україна, 03680, м. Київ,
вул. М. Амосова, 10
тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: mtk@uf.ua



Лідер ринку
інфузійних препаратів
України⁴



4

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
РП МОЗ України № UA/11955/01/01 від 03.01.12 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Склад: діюча речовина: парацетамол; 1 мл розчину містить парацетамолу 10 мг.
Спосіб застосування та дози для дорослих та дітей з масою тіла 50 кг та більше. Максимальна разова доза становить 1000 мг парацетамолу. Максимальна добова доза – 4 г. Інтервал між введенням препарату повинен становити не менше 4 годин.

1. Фармакотерапевтична група (інструкція для медичного застосування препарату Інфулган)
2. Показання для дорослих (інструкція для медичного застосування препарату Інфулган)
3. Інструкція для медичного застосування препарату Інфулган
4. Інформація про Корпорацію «Юрія-Фарм»

Можливі побічні реакції. Нездужання, реакції гіперчутливості, анафілактичний шок, артеріальна гіпотензія, зростання рівня печінкових трансаміназ, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, просте або уртикарне висипання на шкірі.
Застосування в період вагітності або годування груддю. Даних стосовно негативного впливу парацетамолу на внутрішньовенного застосування на розвиток плода або фетотоксичні ефекти немає, однак перед застосуванням препарату слід уважно оцінити співвідношення користь/ризик та протягом застосування препарату за вагітною жінкою потрібно встановити ретельне спостереження. Діти. Застосовують дітям віком від 1 року з масою тіла більше 10 кг тільки для симптоматичного лікування болю та гіпертермії у післяопераційних хворих.
Категорія відпуску. За рецептом.



Ретенция НПВП в очаге воспаления и быстрая элиминация их из зон возможного развития побочных эффектов — факторы, определяющие переносимость препарата

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются для лечения болевых синдромов и коррекции воспалительных процессов. Существуют различные лекарственные формы (таблетки, ректальные свечи, наружные формы). Их отпускают как по рецепту, так и без него. Систематические обзоры данных научной литературы подтверждают, что НПВП купируют болевые синдромы и воспалительные процессы эффективнее, чем плацебо [1–5].

Противовоспалительное и обезболивающее действие НПВП обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, отвечающего за превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), тромбоксаны (ТК) и простаглицлины (рис. 1) [6–8]. НПВП ингибируют оба изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 экспрессируется во всех тканях [9] и способствует образованию ПГ (например, ПГЕ₂, ПГИ₂ и ТКА₂), которые оказывают защитное влияние на слизистую оболочку желудка (ПГЕ₂), способствуют агрегации тромбоцитов (ТКА₂), нормализуют функции почек (ПГИ₂). ЦОГ-2, напротив, в норме практически не выявляется в большинстве тканей [10–12], хотя установлено, что она экспрессируется в головном мозге [13], почках [14] и структурах сердечно-сосудистой системы (ССС) [15, 16]. Однако на фоне воспаления экспрессия ЦОГ-2 быстро нарастает на краткое время

(в 10–20 раз) [16]. Этот фермент участвует в патогенезе болевого синдрома и лихорадки. Усиление его выработки инициирует синтез ПГ, вовлеченных в механизмы формирования боли, лихорадки и воспаления (ПГЕ₂ [15] через рецепторы EP₁ и EP₂ [17]).

В клинической дозировке ряд НПВП из числа наиболее часто используемых ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в равной степени [6]. Так, ибупрофен, напроксен и пироксикам полностью подавляют активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 с относительно низкой степенью селективности [18]. По этой причине указанные препараты (особенно в таблетированной форме) не только оказывают противовоспалительное и обезболивающее действие, но и вызывают нежелательные побочные эффекты — желудочно-кишечные кровотечения и изъязвление слизистой оболочки желудка [19]. Некоторые НПВП (в частности, диклофенак) обладают незначительной специфичностью в отношении ЦОГ-2, тормозя, в первую очередь, функционирование этого изофермента, поэтому на фоне использования таких препаратов (по сравнению с неселективными НПВП, например, напроксеном) возникает меньше побочных эффектов со стороны пищевого канала (ПК) [6, 19]. НПВП последнего поколения — этори-коксиб, лумиракоксиб и вальдекоксиб/парекоксиб — ингибируют только ЦОГ-2, т.е. для них характерна еще

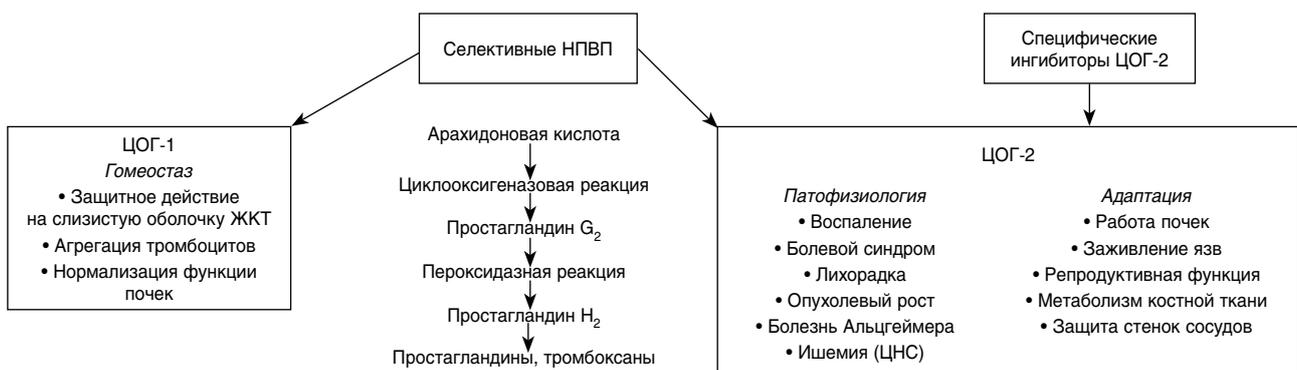


Рис. 1. Механизм действия НПВП



меньшая гастротоксичность [20–22]. Однако остается еще ряд вопросов, которые касаются риска в отдаленный период, ассоциированного с применением селективных ингибиторов ЦОГ-2 [23], в частности, по проблеме их токсического воздействия на ССС [24].

Все НПВП имеют единый механизм действия (подавление проальгетической и тканепротективной активности ПГ), однако их фармакологические и токсические свойства значительно варьируют в зависимости от фармакокинетики [25, 26]. Так, эффективность конкретного препарата зависит от того, можно ли достичь его терапевтической концентрации в ткани-мишени (на фоне воспаления) и одновременно сохранить минимальный уровень в зонах предполагаемого возникновения побочных эффектов (например, в почках). Для реализации противовоспалительного действия НПВП ключевое значение имеет способность поддерживать высокую стабильную концентрацию препарата в ткани при воспалении, однако его повышенное содержание в органах ЖКТ, почках, печени, крови и стенках сосудов также определяет частоту встречаемости и выраженность побочных эффектов.

В данной статье суммированы данные об изменении во времени характера распределения в тканях такого НПВП, как диклофенак. Выбор диклофенака был продиктован несколькими обстоятельствами: во-первых, это один из наиболее изученных и часто используемых в ходе клинических испытаний препаратов; во-вторых, 10 лет назад диклофенак получил статус безрецептурного лекарственного средства в ряде европейских стран (хотя в США такой статус имеют еще несколько НПВП). При наличии соответствующих данных диклофенак сравнивали с другими широко применяемыми неселективными НПВП (например, с ибупрофеном или напроксеном).

Все научные публикации, посвященные распределению в тканях диклофенака, ибупрофена и напроксена и доступные в PubMed и других базах данных, оценивались в контексте задач, решаемых в данной работе.

Диклофенак и другие безрецептурные НПВП

Диклофенак — эффективное и достаточно хорошо переносимое НПВП для системного и местного применения, которое используется уже более 30 лет для купирования воспалительных процессов, болевых синдромов и скованности, сопровождающих артриты (в частности, остеоартриты), травмы мягких тканей (растяжения, ушибы, спортивные травмы), боль в спине и ревматические синдромы (тендониты, бурситы) [1–5, 27–30]. Системная терапия диклофенаком облегчает менструальную и посттравматическую боль, головную боль. Лекарство обладает жаропонижающим действием. Наиболее часто диклофенак назначают в таблетках, причем для этих прописей характерен наименьший относительный риск (RR) побочных эффектов со стороны ЖКТ [19]. Однако у некоторых пациентов все же развиваются осложнения — перфорации и кровотечения, требующие немедленного прекращения лечения. Препараты для местного применения доставляют действующее вещество непосредственно к зоне повреждения ткани (если это возможно), благодаря чему удается добиться обезболивающего и противовоспалительного эффектов без серьезного риска осложнений со стороны

ЖКТ и других разновидностей побочного действия [31].

По химической структуре диклофенак представляет собой ацетилированный гетероарил [32, 33], обычно представляемый в виде натриевой (Na) или калиевой (K) соли; обе соли имеют один и тот же механизм действия и обладают аналогичной фармакодинамикой [34]. Диклофенак относится к слабым кислотам (величина рКа порядка 4) [35], следовательно, является гидрофильной/липофильной (т.е. амфифильной) молекулой, способной проникать во все ткани.

Ибупрофен и напроксен также можно купить без рецепта, клинический опыт их применения достаточно обширен. Однако эти производные пропионовой кислоты отличаются от диклофенака не только по химической структуре (рис. 2), но и по фармакологическим свойствам. Так, напроксен существует в виде только одной активной формы (S-энантиомер), в то время как препарат ибупрофен представляет собой рацемическую смесь из активного S-ибупрофена и неактивного R-ибупрофена. В человеческом организме неактивный R-ибупрофен трансформируется в S-форму.

Остается непонятным, может ли какая-то фракция ибупрофена накапливаться в жировой ткани в виде тиоэфира [36] и несет ли это биологический смысл. Полупериод элиминации S-энантиомера ибупрофена (равно как и диклофенака) составляет порядка 2 часов. Напроксен, напротив, выводится медленно (полупериод элиминации 12–14 часов). Диклофенак, ибупрофен и напроксен ингибируют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, причем для ибупрофена и напроксена характерна некоторая избирательность в отношении ЦОГ-1, а для диклофенака — в отношении ЦОГ-2 [18]. Указанные различия в фармакологических свойствах объясняют некоторые «за» и «против» этих препаратов, о чем пойдет речь ниже.

Механизм действия

Ключевым механизмом действия диклофенака (как и других НПВП) состоит в ослаблении синтеза ПГ за счет торможения активности изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (см. рис. 1). Диклофенак считается неселективным НПВП, хотя показано, что он обладает некоторой избирательностью в отношении ЦОГ-2 [18, 37, 38]. Наличие у диклофенака и других

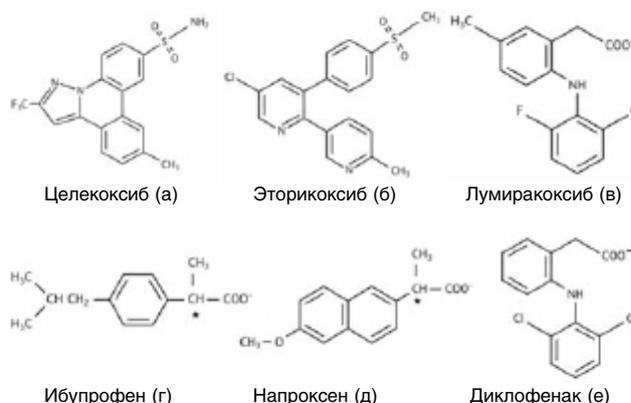


Рис. 2. Химическое строение некислотных (а, б) и кислотных (в-е) НПВП

Примечание: * — наличие асимметричного атома С обуславливает появление двух энантиомеров с различными фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками. Торговый препарат напроксен выпускается только в виде S-энантиомера.



НПВП противовоспалительной активности объясняется именно подавлением выработки ПГ в мягких тканях и ЦНС, где идет воспалительный процесс (рис. 3, а). Непосредственно диклофенак не влияет ни на гипералгезию, ни на болевой порог. Обезболивающее действие препарата является опосредованным и связано с уменьшением продукции ПГ (особенно ПГЕ₂), которые отвечают за сенсibilизацию болевых рецепторов (ноцицепторов) и антигипералгезию, обусловленную глицинергической гиперполяризацией постсинаптических (болевых) нейронов (рис. 3, б). Наличие у диклофенака жаропонижающего эффекта свидетельствует о том, что препарат подавляет образование ПГ (в первую очередь — ПГЕ₂) в гипоталамусе.

Абсорбция

При пероральном приеме (несмотря на наличие кишечного-растворимого покрытия) таблетки диклофенака быстро разрушаются в желудке, что облегчает полную абсорбцию активного вещества из ЖКТ и быструю анальгезию. В результате метаболизма первого прохождения биодоступность перорального диклофенака составляет порядка 60% [39, 40]. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 30 минут. При однократном приеме 50 мг концентрация этого НПВП в плазме крови в 50 и 100 раз будет превышать его сывороточный уровень, определяемый после повторного или однократного местного применения соответственно [41]. Время начала действия ибупрофена в значительной степени зависит от конкретной галеновой прописи препарата: соли оказывают эффект быстрее, чем кислоты [42]. Напроксен также существует в виде соли. И ибупрофен, и напроксен обладают 100% биодоступностью.

Препараты диклофенака для местного применения наносятся непосредственно на пораженный участок, что позволяет избежать метаболизма первого прохождения. Диклофенак представляет собой небольшую, относительно липофильную молекулу, которая быстро проходит через кожный покров, причем по сравнению с другими НПВП (индометацин, кетопрофен, пироксикам, теноксикам,

кеторолак, ацеклофенак) он обладает максимальной степенью трансдермальной пенетрации [43]. Препарат проникает в подлежащую дерму и подкожную соединительную ткань как минимум на 3–4 мм в глубину [44]. Здесь он попадает из микроциркуляторного кровеносного русла дермы в системный кровоток, хотя системная экспозиция остается низкой [35, 41]. Кожный покров может функционировать в качестве резервуара, откуда происходит замедленное высвобождение диклофенака в окружающие ткани [45, 46]. Сведений о местном использовании ибупрофена и напроксена мало, в первую очередь — из-за недостаточности данных по оценке клинической эффективности таких препаратов.

Избирательное распределение и действие в зонах воспаления

Эффективность препарата определяется его способностью достичь ткани-мишени в концентрации, достаточной для развития клинически значимого эффекта. При этом содержание НПВП в плазме крови далеко не всегда коррелирует с клинической эффективностью, поэтому большая важность придается определению значимой концентрации препарата в очаге воспаления. В частности, есть основания полагать, что уровень лекарственного средства в синовиальной жидкости является гораздо более достоверным индикатором его клинической эффективности, чем в плазме [47]. Таким образом, более существенную роль играет избирательное распределение препарата в зоне поражения (т.е. в тканях при наличии воспалительного процесса или в околосуставной жидкости), а не его сывороточный уровень (рис. 4). В то же время, при высокой концентрации в плазме крови (а следовательно — в стенках сосудов и почках) выше риск нежелательного побочного действия на ССС [48]. На характер распределения НПВП и на вероятность возникновения побочных эффектов оказывают влияние различные факторы (см. ниже).

Связывание с белками

Один из факторов, влияющих на характер распределения НПВП, — связывание с белками [26]. Все НПВП активно взаимодействуют с сывороточными белками, в частности, с альбумином [26] — с ним связывается 99,4% диклофенака [50]. Как следствие, средний уровень НПВП в плазме крови или в синовиальной жидкости в значительной степени зависит от концентрации альбумина в них. В норме содержание альбумина в синовиальной жидкости, в целом, ниже по сравнению с плазмой крови, то же самое будет справедливо и в отношении большинства НПВП. Однако при наличии воспалительного процесса уровень альбумина как в тканях, так и в синовиальной жидкости резко возрастает; соответственно, в этом случае увеличивается и концентрация НПВП в синовиальной жидкости. Более того, из-за низкого pH микроокружения воспаленной ткани взаимодействие кислотных НПВП (например, диклофенака) с белками ослабляется, что позволяет этим препаратам интенсивнее диффундировать во внутриклеточное пространство, где реализуется их терапевтический потенциал [51]. Избирательное распределение НПВП с соблюдением принципа компартментализации характерно

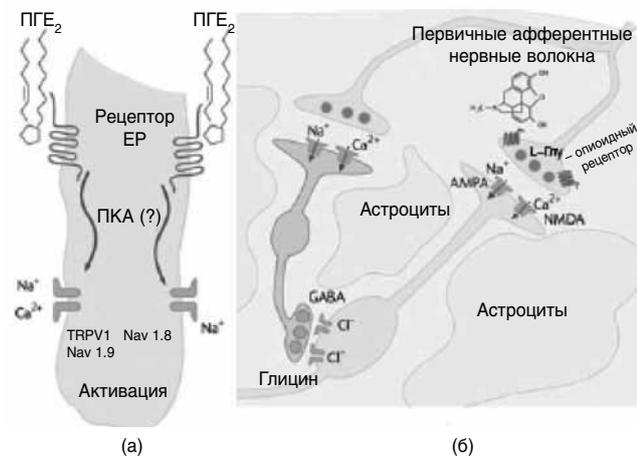
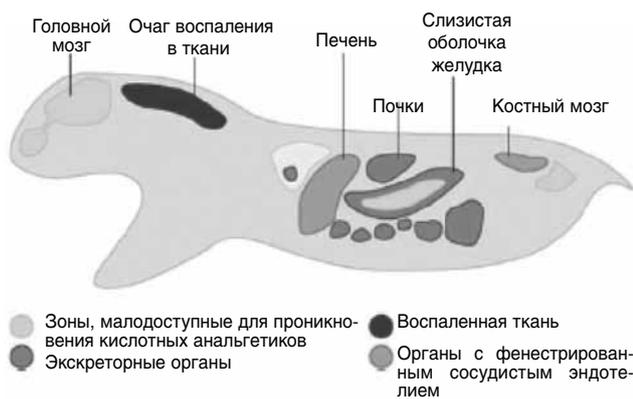


Рис. 3. Гипералгезия как следствие воспаления (а); глицинергическая гиперполяризация постсинаптических нейронов, опосредующих болевые ощущения (б)

Примечание: (а) — схематическое изображение полимодального (ноцицептивного) С-волокна. Установлено, что ПГЕ₂ способствует активации мембранного ответа на капсаицин и избыточному перегреваю. Следовательно, рецептор капсаицина TRPV1 может служить одной из «мишеней» для ПГЕ₂.



(а) Ауторадиографическая локализация НПВП



1 ч Фенилбутазон

На фоне введения подопытным животным С-меченного фенилбутазаона в очагах воспаления, локализованных в тканях шеи, слизистой оболочки желудка, печени и почках, а также в крови отмечается повышенная радиоактивность; в головном мозге ее уровень остается невысоким



1 ч Пропифеназон

После введения С-меченный пропифеназон распределяется по всему организму равномерно; в почках и мочевом пузыре повышается содержание его метаболитов

(б)

Рис. 4. НПВП селективно распределяются в эффекторных зонах (в тканях на фоне воспаления, синовиальной жидкости), не задерживаясь в плазме крови, что имеет большое значение для развития клинического эффекта [49]

для диклофенака и других кислотных НПВП; результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что эти препараты быстро проникают в синовиальную жидкость (при наличии воспалительного процесса), причем с течением времени их содержание в синовиальной жидкости и околосуставных тканях становится выше, чем в плазме крови [35, 41, 47, 52–58]. Благодаря этому у некоторых широко используемых НПВП (в частности, диклофенак и ибупрофен) проявляется специфическое фармакодинамическое действие, которое оказывается достаточным для ослабления синтеза ПГ [47, 59–62] — в конечном итоге, уровень ПГЕ₂ в синовиальной жидкости снижается [47, 63–68].

Объем распределения

Еще одна важная характеристика, влияющая на распределение НПВП в тканях при наличии в них воспаления

и ретенцию этих препаратов, — это объем распределения (VD). Поскольку большинство НПВП связывается с белками (этот процесс облегчается благодаря липофильной/гидрофильной полярности кислотных молекул НПВП, в частности, наличию группы карбоновой кислоты у диклофенака), они имеют малый VD. В сочетании с коротким периодом полужизни в плазме крови (1–2 часа) низкий VD способствует поддержанию высокого градиента «плазма крови/ткань», в результате лекарственное средство начинает перемещаться в ткань. Этот процесс также облегчается благодаря влиянию различных факторов, затрагивающих гемодинамику, таких как повышение сосудистой проницаемости с усилением притока крови к очагу воспаления. В норме белки и молекулы лекарственных препаратов не могут проникнуть через фенестрированный эндотелий, поэтому их накопления в соединительной ткани не происходит. Однако при воспалении щели в эндотелии становятся гораздо шире, белки и молекулы лекарственных препаратов получают возможность проходить сквозь них. Другими словами, при низком VD и коротком периоде полужизни коэффициент распределения (KS) становится выше (рис. 5); этот коэффициент отражает способность химического соединения проникать сквозь липофильные биологические мембраны [26, 71]. Таким образом, малый VD диклофенака и короткий период полужизни в плазме крови обеспечивают его избирательное распределение в синовиальной жидкости, что способствует поддержанию терапевтической концентрации препарата в зоне воспаления и быстрому падению его уровня в сайтах возникновения побочного действия (стенки сосудов, почки).

Свойства молекулы как кислоты

Синтез ПГ ингибируют как кислотные, так и не кислотные НПВП (рис. 2, табл. 1) [72]. Однако последние (такие как ацетаминофен/парацетамол, пропифеназон, целекоксиб, эторикоксиб) распределяются по организму равномерно или накапливаются преимущественно в жировой ткани вследствие своей липофильности (особенно целекоксиб) [73]. Напротив, кислотные НПВП с рКа порядка 4 (диклофенак, ибупрофен и напроксен) обладают гидрофильной/липофильной полярностью;

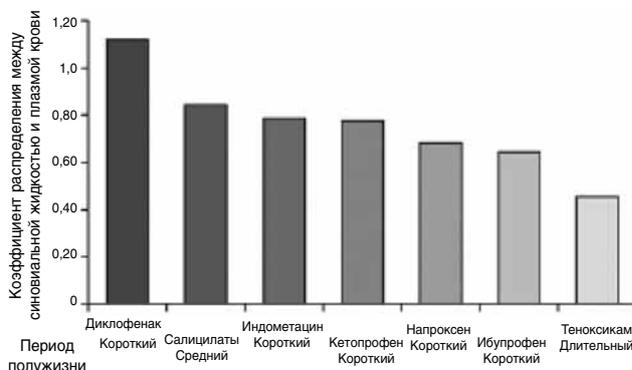


Рис. 5. Коэффициент распределения (KS) наиболее часто применяемых НПВП между синовиальной жидкостью и плазмой крови [26]

Примечание: эта величина описывает количество попадающего в синовиальную жидкость и элиминирующегося противовоспалительного препарата. Лекарства назначались в многократной дозировке. Значения представлены в виде среднего. Период полужизни классифицировался как короткий (1–4 часа), средний (7–14 часов) или длительный (> 24 часа).



более 99% этих препаратов связывается с белками, распределяясь по кровеносному руслу и оседая в почках, печени, стенках сосудов и синовиальной жидкости. В случае воспаления концентрация кислотных НПВП значительно выше по сравнению с нормой не только в тканях-мишенях, но и в других локусах, например, в эндотелии сосудов и в почках, что весьма нежелательно [72, 74, 75]. Локальное микроокружение с низким pH, формирующееся на фоне воспалительного процесса, способствует поглощению и ретенции препарата; из-за относительного закисления внеклеточного пространства (если сравнивать с нейтральной средой внутри клетки) кислотные соединения начинают активно перемещаться через клеточную мембрану внутрь клетки (табл. 2) [72, 74]. В результате повышается уровень кислотных НПВП в зонах их возможного фармакологического действия, т.е. в клеточных мембранах или межклеточном пространстве, где содержится изофермент ЦОГ-2 (например, ноцицепторы).

Гемодинамика в тканях при наличии воспалительного процесса

Изменения гемодинамики тканей (т.е. модификации сосудистого русла, обуславливающие трансформацию кровотока) на фоне воспаления — локальное усиление притока крови и так называемая «капиллярная утечка» — также приводят к увеличению концентрации кислотных НПВП в синовиальной жидкости [55]. Воспаление вызывает расширение просвета сосудов с усилением притока крови к пораженному участку, что позволяет НПВП быстрее достичь синовиальной жидкости. Также повышается проницаемость мембран капилляров синовиальной оболочки для различных

белков, в частности альбумина [26]. Эти капилляры обеспечивают непрерывный ток «фильтрата» плазмы к суставу и питательных веществ/лекарственных средств к тканям. Эндотелий этих капилляров фенестрирован, благодаря чему возможно ограниченное поступление связанного с альбумином и свободного препарата в ткань. При воспалении капилляры «открываются» из-за расширения щелей в эндотелии, и белок получает свободный доступ к тканям сустава и синовиальной жидкости. Таким образом, содержание белков плазмы крови и связанного с ними лекарственного препарата в синовиальной жидкости возрастает.

Концентрация в очагах воспаления

Благодаря активному связыванию с белками, короткому периоду полужизни, малому объему распределения, слабым свойствам молекулы как кислоты и изменениям гемодинамики тканей на фоне развития воспалительного процесса диклофенак и другие кислотные НПВП с коротким периодом полужизни селективно распределяются и задерживаются в очагах воспаления, подавляя на длительный срок работу ЦОГ и оказывая тем самым обезболивающее действие. Согласно результатам фармакокинетического анализа в отдаленные сроки содержание диклофенака в синовиальной жидкости (119–3320 нг/мл) и в тканях сустава (131–1740 нг/г) при местном применении почти в 20 раз превышает его уровень в плазме крови (6–52 нг/мл; рис. 6) [41]. В то же время, данные других исследований подтверждают, что концентрация диклофенака в синовиальной жидкости является достаточной [52, 54–58], чтобы получить отклик на лечение [58, 77–80]. Аналогичные свойства характерны и для ибупрофена [26]. Напроксен отличается по своим фармакокинетическим

Таблица 1. Особенности фармакокинетики НПВП [32, 75]

Группа препаратов	Препарат	$F_{per\ os}$	T_{max} (часы)	$T_{1/2}$	V_D (л/кг)
<i>Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2</i>					
Гетероарилловые уксусные кислоты	Диклофенак	>50	1–6	1–2 ч	0,13
Арилпропионовые кислоты	Ибупрофен	>90	1–6	1–2 ч	0,13
	Напроксен	>90	1–6	10–15 ч	0,13
Еноловые кислоты	Пироксикам	>90	1–3	1–2 сут	0,13
<i>Селективные ингибиторы ЦОГ-2</i>					
Диарилгетероциклы	Целекоксиб	20–40	3–6	4–15 ч	>1
	Эторикоксиб	>90	0,5–1	20–30 ч	>1
	Лумиракоксиб	>90	1–2	2–4 ч	0,13

Примечания: $F_{per\ os}$ — биодоступность при приеме *per os*; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; $T_{1/2}$ — период полужизни в плазме крови; V_D — объем распределения в устойчивом состоянии.

Таблица 2. Влияние колебаний pH на относительные концентрации кислотного препарата (фенилбутазона) в соседних отсеках* [74]

Состояние ткани	Внеклеточное пространство		Клеточная мембрана	Внутриклеточное пространство	
	pH	Концентрация	Концентрация	pH	Концентрация
Норма	7,4	1,0	5,8	7,0	0,5
Воспаление	6,8	1,0	15,8	7,0	2,0

Примечание: * — предполагается, что по свойствам клеточная мембрана напоминает октанол. Обычно на фоне воспаления щелочное внеклеточное пространство закисляется, а в нейтральном в норме внутриклеточная среда становится слабощелочной, в результате чего концентрация кислотного препарата внутри клетки повышается.

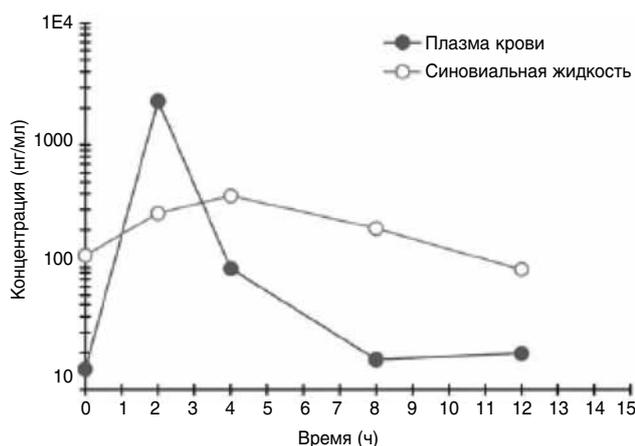


Рис. 6. Изменение концентрации диклофенака в плазме крови и в синовиальной жидкости с течением времени; диклофенак распределяется преимущественно в синовиальной жидкости, а не в плазме крови [53]

Примечание: диклофенак принимался в форме таблеток с кишечнорастворимым покрытием. Представлены изменения содержания диклофенака (нг/мл) в плазме крови (заштрихованные метки) и в синовиальной жидкости (незаштрихованные метки) на протяжении 12 часов в течение недели. Образцы крови и синовиальной жидкости собирали на 8-й день сразу после приема препарата (0 часов), а затем через 2, 4, 8 и 12 часов.

своим свойствам от этих лекарственных препаратов (см. ниже): из-за низкой скорости выведения он аккумулируется не только в очаге воспаления, но и в других зонах (стенках сосудов, почках).

Циркуляция в синовиальной жидкости

Несмотря на достаточно быстрое выведение из плазмы крови, диклофенак длительно персистирует в очаге воспаления, что отчасти объясняет его пролонгированный терапевтический эффект [35, 47]. Такая характеристика, как время полужизни, в значительной степени определяет фармакокинетические свойства НПВП при их попадании в синовиальную жидкость [26]. НПВП диффундируют в синовиальную жидкость и из нее достаточно медленно, и если период полувыведения достаточно короткий, то концентрация НПВП в синовиальной жидкости остается постоянной более длительное время, чем в плазме крови. Так, у диклофенака, ибупрофена и кетопрофена период полужизни в плазме крови составляет порядка 2 часов, а из синовиальной жидкости препараты элиминируются медленно. После приема однократной дозы какого-либо из этих НПВП содержание препарата в синовиальной жидкости нарастает медленнее и достигает пика позже по сравнению с плазмой крови. С течением времени ситуация кардинальным образом меняется, препарата становится больше уже в синовиальной жидкости. На фоне использования многократных доз минимальная сывороточная концентрация НПВП оказывается ниже, чем в синовиальной жидкости, однако затем происходит аналогичный перекрест. В целом уровень лекарственного средства в синовиальной жидкости поддерживается более стабильно по сравнению с плазмой крови (рис. 6). Это позволяет сравнительно быстро освободить кровь, стенки кровеносных сосудов и почки от препарата; в зоне повреждения ЦОГ остается дезактивированной, благодаря чему тормозится работа ноцицепторов. Применение в высоких дозах и с короткими промежутками, а также

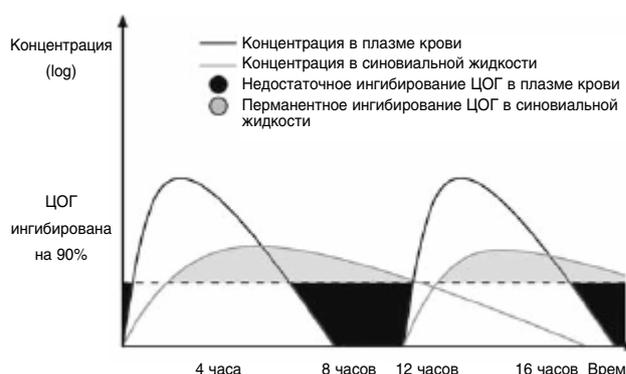


Рис. 7. Типичный характер колебаний концентрации кислотных НПВП, таких как диклофенак и ибупрофен (с коротким полупериодом элиминации)

длительный период полужизни лишают НПВП описанных преимуществ с позиций фармакокинетики (рис. 7).

Если период полужизни НПВП имеет среднюю продолжительность (так, у напроксена он равен в среднем 14 часам), то в случае приема по стандартной схеме с интервалом 12 часов содержание препарата в плазме крови колеблется с разницей примерно в 2 раза [26]. Его концентрация в синовиальной жидкости не претерпевает таких изменений, однако при длительном лечении она стабильно ниже по сравнению с сывороточной. Более того, в ходе фазы абсорбции уровень НПВП с продолжительным периодом полужизни (в частности, теноксима) в плазме крови нарастает быстрее, а в последующем — остается константно ниже, чем в синовиальной жидкости [26]. Следовательно, даже при использовании таких лекарственных препаратов в малых дозах и с длительными промежутками (один или два раза в сутки) их содержание в стенках сосудов и почках все равно будет достаточно высоким.

Выводы

С учетом вышеизложенного можно сделать вывод, что уникальная фармакокинетика некоторых НПВП, таких как диклофенак (активное связывание с белками, короткий период полужизни, малый объем распределения и слабые свойства молекулы как кислоты), в сочетании с изменением гемодинамики тканей на фоне воспалительного процесса (усиление притока крови и повышение проницаемости капилляров) обуславливает их селективное распределение и ретенцию в очаге воспаления. Концентрация препарата в этих зонах оказывается достаточной для развития лечебного эффекта. С другой стороны, элиминация препаратов из центральных отделов позволяет быстро восстановить уровень протективных простагландинов при условии назначения местной или системной терапии в малых дозах.

Литература

1. Bjordal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A., Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritis knee pain: meta analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. — 2004. — Vol. 329. — P. 1317.
2. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 1145–1155.



3. Mason L., Moore R.A., Edwards J.E. et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and metaanalysis // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2004. – Vol. 5. – P. 28.
4. Moore R.A., Tramer M.R., Carroll D. et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316. – P. 333–338.
5. van Tulder M.W., Scholten R.J., Koes B.W., Deyo R.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain // *The Cochrane Database of Syst. Rev.* 2000; CD000396[2], DOI: 10.1002/14651858.
6. Mitchell J.A., Warner T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 128. – P. 1121–1132.
7. Vane J. The mechanism of action of anti-inflammatory drugs // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* – 2003. – Vol. 135. – P. 2.
8. Vane J.R. Aspirin and other anti-inflammatory drugs // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. S3–9.
9. Hla T., Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 7384–7388.
10. Bhattacharyya D.K., Lecomte M., Dunn J. et al. Selective inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-1 (cyclooxygenase-1) by valeryl salicylic acid // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1995. – Vol. 317. – P. 19–24.
11. Dewitt D.L., Meade E.A., Smith W.L. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Am. J. Med.* – 1993. – Vol. 95. – P. 40–44S.
12. Meade E.A., Smith W.L., Dewitt D.L. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 6610–6614.
13. Hoffmann C. COX-2 in brain and spinal cord implications for therapeutic use // *Curr. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 7. – P. 1113–1120.
14. Harris R.C., McKanna J.A., Akai Y. et al. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 2504–2510.
15. McAdam B.F., Mardini I.A., Habib A. et al. Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and iso-eicosanoid production in inflammation // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1473–1482.
16. Smith W.L., Meade E.A., Dewitt D.L. Pharmacology of prostaglandin endoperoxide synthase isozymes-1 and -2 // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 714. – P. 136–142.
17. Zeilhofer H.U. Prostanoids in nociception and pain // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 73. – P. 165–174.
18. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 7563–7568.
19. Henry D., Lim L.L.-Y., Garcia Rodriguez L.A. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // *BMJ.* – 1996. – Vol. 312. – P. 1563–1566.
20. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1520–1528.
21. Farkouh M.E., Kirshner H., Harrington R.A. et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 675–684.
22. Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E. et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 665–674.
23. Hippisley-Cox J., Coupland C., Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331. – P. 1310–1316.
24. Solomon D.H., Avorn J., Sturmer T. et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 1378–1389.
25. Brune K. Clinical relevance of nonsteroidal anti-inflammatory drug pharmacokinetics // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* – 1987. – Vol. 8. – P. 18–23.
26. Day R.O., McLachlan A.J., Graham G.G., Williams K.M. Pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 36. – P. 191–210.
27. Dreiser R.L., Marty M., Ionescu E. et al. Relief of acute low back pain with diclofenac K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled trial // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 41. – P. 375–385.
28. Niethard F.U., Gold M.S., Solomon G.S. et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 2384–2392.
29. Zacher J., Burger K.J., Farber L. et al. [Topical diclofenac Emulgel versus oral ibuprofen in the treatment of active osteoarthritis of the finger joints (Heberden's and/or Bouchard's nodes). Double-blind, controlled, randomized study] // *Akt Rheumatol.* – 2001. – Vol. 26. – P. 7–14.
30. Green S., Buchbinder R., Barnsley L. et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults // *The Cochrane Database of Syst. Rev.* 2001; CD003686[4], DOI: 10.1002/14651858.CD003686.
31. Evans J.M.M., McMahon A.D., McGilchrist M.M. et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: record linkage case control study // *BMJ.* – 1995. – Vol. 311. – P. 22–26.
32. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. An update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1634–1642.
33. Grillo M.P., Knutson C.G., Sanders P.E. et al. Studies on the chemical reactivity of diclofenac acyl glucuronide with glutathione: identification of diclofenac-S-acyl-glutathione in rat bile // *Drug Metab. Dispos.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1327–1336.
34. Brechbuhler S., Riess W. Biopharmaceutical comparison of oral dosage forms of Voltaren and Cataflam and of their active ingredients in man // *Ciba-Geigy Report B113/1996.* 1986.
35. Davies N.M., Anderson K.E. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls // *Clin. Pharmacokinet.* – 1997. – Vol. 33. – P. 184–213.
36. Williams K., Day R., Knihinicki R., Duffield A. The stereoselective uptake of ibuprofen enantiomers into adipose tissue // *Biochem. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 35. – P. 3403–3405.
37. Giuliano F., Warner T.D. Ex vivo assay to determine the cyclooxygenase selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126. – P. 1824–1830.
38. Tegeder I., Lotsch J., Krebs S. et al. Comparison of inhibitory effects of meloxicam and diclofenac on human thromboxane biosynthesis after single doses and at steady state // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 65. – P. 533–544.
39. Moore N. Diclofenac potassium 12.5 mg tablets for mild to moderate pain and fever: a review of its pharmacology, clinical efficacy and safety // *Clin. Drug Investig.* – 2007. – Vol. 27. – P. 163–195.
40. Willis J.V., Kendall M.J., Flinn R.M. et al. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1979. – Vol. 16. – P. 405–410.
41. Riess W., Schmid K., Botta L. et al. The percutaneous absorption of diclofenac // *Arzneimittelforschung.* – 1986. – Vol. 36. – P. 1092–1096.
42. Geisslinger G., Dietzel K., Bezler H. et al. Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetic and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1989. – Vol. 27. – P. 324–328.
43. Cordero J.A., Alarcon L., Escribano E. et al. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Pharm. Sci.* – 1997. – Vol. 86. – P. 503–508.



44. Singh P., Roberts M.S. Skin permeability and local tissue concentrations of non-steroidal anti-inflammatory drugs after topical application // J. Pharm. Exp. Ther. – 1994. – Vol. 268. – P. 144–151.
45. Dreiser R.L. Topical antirheumatic drug therapy: current practice and future trends // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. – 1994. – Vol. 14. – P. 3–8.
46. Sioufi A., Pommier F., Boschet F. et al. Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac Emulgel // Biopharm. Drug Dispos. – 1994. – Vol. 15. – P. 441–449.
47. Benson M.D., Aldo-Benson M., Brandt K.D. Synovial fluid concentrations of diclofenac in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis // Semin Arthritis Rheum. – 1985. – Vol. 15. – P. 65–67.
48. Hinz B., Dormann H., Brune K. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 282–291.
49. Rainsford K.D., Schweitzer A., Brune K. Autoradiographic and biochemical observations on the distribution of nonsteroid anti-inflammatory drugs // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1981. – Vol. 250. – P. 180–194.
50. Riess W., Sterlin H., Degen P. et al. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren // Scand. J. Rheumatol. – 1978. – Vol. 22. – P. 17–29.
51. Dutta S.K., Basu S.K., Sen K.K. Binding of diclofenac sodium with bovine serum albumin at different temperatures, pH and ionic strengths // Indian J. Exp. Biol. – 2006. – Vol. 44. – P. 123–127.
52. Elmquist W.F., Chan K.K.H., John V.A., Sawchuk R.J. Transsynovial distribution of diclofenac // Pharm. Res. – 1989. – Vol. 6. – S212.
53. Elmquist W.F., Chan K.K., Sawchuk R.J. Transsynovial drug distribution: synovial mean transit time of diclofenac and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Pharm. Res. – 1994. – Vol. 11. – P. 1689–1697.
54. Fowler P.D. Voltarol: diclofenac sodium // Clin. Rheum. Dis. – 1979. – Vol. 5. – P. 427–464.
55. Fowler P.D., Shadforth M.F., Crook P.R., John V.A. Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its major hydroxylated metabolites during long-term treatment of rheumatoid arthritis // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1983. – Vol. 25. – P. 389–394.
56. Fowler P.D., Dawes P.T., John V.A., Shotton P.A. Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its hydroxylated metabolites during once-daily administration of a 100mg slow-release formulation // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1986. – Vol. 31. – P. 469–472.
57. Liauw H., Walter S., Lee L., Ku E. Effects of diclofenac on synovial eicosanoid product formation in arthritic patients // J. Clin. Pharmacol. – 1985. – Vol. 25. – P. 455–474.
58. Radermacher J., Jentsch D., Scholl M.A. et al. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1991. – Vol. 31. – P. 537–541.
59. Brune K., Rainsford K.D., Wagner K., Peskar B.A. Inhibition of anti-inflammatory drugs of prostaglandin production in cultured macrophages // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 1981. – Vol. 315. – P. 269–276.
60. Ku E.C., Kothari H., Lee W. et al. Effects of diclofenac sodium on arachidonic acid metabolism // Agents Actions Suppl. – 1985. – Vol. 17. – P. 189–193.
61. Liauw H.L., Ku E., Brandt K.D. et al. Effects of Voltaren on arachidonic acid metabolism in arthritis patients // Agents Actions Suppl. – 1985. – Vol. 17. – P. 195–199.
62. Urquhart E. A comparison of synovial fluid concentrations of non-steroidal anti-inflammatory drugs with their in vitro activity // Agents Actions. – 1991. – Vol. 32. – P. 261–265.
63. Caruso I., Moro E., Patrono C. et al. Plasma and synovial fluid pharmacokinetics and prostaglandin inhibitory effect of indoprofen in patients with rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 1980. – Vol. 9. – P. 123–126.
64. Day R.O., Francis H., Vial J. et al. Naproxen concentrations in plasma and synovial fluid and effects on prostanoid concentrations // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 2295–2303.
65. Dromgoole S.H., Furst D.E., Desiraju R.K. et al. Tolmetin kinetics and synovial fluid prostaglandin E levels in rheumatoid arthritis // Clin. Pharmacol. Ther. – 1982. – Vol. 32. – P. 371–377.
66. Kurowski M., Dunky A., Gedawi M. Effects of pirazoloc on arachidonic metabolism in the human synovial system // Curr. Med. Res. Opin. – 1987. – Vol. 10. – P. 494–501.
67. Seppala E., Nissila M., Isomaki H. et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prednisolone on synovial fluid white cells, prostaglandin E2, leukotriene B4 and cyclic AMP in patients with rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 1990. – Vol. 19. – P. 71–75.
68. Tokunaga M., Ohuchi K., Yoshizawa S. et al. Change of prostaglandin E level in joint fluids after treatment with flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. – 1981. – Vol. 40. – P. 462–465.
69. Davies N.M., Skjoldt N.M. Choosing the right nonsteroidal anti-inflammatory drug for the right patient: a pharmacokinetic approach // Clin. Pharmacokinet. – 2000. – Vol. 38. – P. 377–392.
70. Lin J.H., Cocchetto D.M., Duggan D.E. Protein binding as a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Clin. Pharmacokinet. – 1987. – Vol. 12. – P. 402–432.
71. Avdeef A. Assessment of distribution-pH profiles. In: Pliska V., Testa B., van de Waterbeemd H., eds. Lipophilicity in Drug Action and Toxicology. – NY: VCH Publishers, 1996.
72. Graf P., Glatt M., Brune K. Acidic nonsteroid anti-inflammatory drugs accumulating in inflamed tissue // Experientia. – 1975. – Vol. 31. – P. 951–953.
73. Pratico D., Dagne J.M. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors development in cardiovascular medicine // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1073–1079.
74. Brune K., Glatt M., Graf P. Mechanisms of action of antiinflammatory drugs // Gen. Pharmacol. – 1976. – Vol. 7. – P. 27–33.
75. Weaver M.L., Flood D.J., Kimble E.F. Lumiracoxib demonstrates preferential distribution to inflamed tissue in the rat following a single oral dose: an effect not seen with other cyclooxygenase-2 inhibitors // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 378.
76. Brune K., Furst D.E. Combining enzyme specificity and tissue selectivity of cyclooxygenase inhibitors: towards better tolerability? // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46. – P. 911–919.
77. Chlud K., Wagener H.H. Percutaneous therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Pharmacokinetic criteria of effectiveness // Fortschr. Med. – 1991. – Vol. 109. – P. 59–60.
78. Gondolph-Zink B., Gronwald U. Active substance concentration in articular and periarticular tissues of the knee joint after cutaneous application of diclofenac-diethylammonium emulgel // Aktuelle Rheumatol. – 1996. – Vol. 21. – P. 298–304.
79. Kurowski M., Abt G., Dittmar K. et al. Pharmacokinetics of two topical diclofenac preparations // Z. Allgemeinmed. – 1998. – Vol. 74. – P. 999–1003.
80. Rolf C., Engstrom B., Beauchard C. et al. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy // Rheumatology (Oxford). – 1999. – Vol. 38. – P. 564–567.

Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2009, № 21, с названием

«Ретенция НПВП в очаге воспаления и быстрая элиминация из сайтов возможного развития побочных эффектов – факторы, определяющие переносимость препарата».

Раптовий біль?¹

диклофенак



Раптен!



Hemofarm

Ця інформація призначена виключно для медичних закладів та лікарів. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей. Р. п. №UA/4606/01/01 від 09.08.11 № 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. **Виробник:** Hemofarm, Сербія.



Склад: діюча речовина — диклофенак (Раптен рапід — драже, містить диклофенаку калію 50 мг; *допоміжні речовини:* кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію гідрофосфат безводний, крохмаль кукурудзяний, повідон К30, магнію стеарат, натрію карбоксиметилкрохмаль, гуміарабік, сахароза, барвники. Раптен ретард — 1 таблетка містить диклофенаку натрію 100 мг; *допоміжні речовини:* сахароза, спирт цетиловий, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, повідон К-25, тальк, гіпромелоза, титану діоксид, полісорбат 80, барвники. Раптен 75 — 1 мл розчину містить диклофенаку натрію 25 мг; *допоміжні речовини:* манітол, натрію метабісульфіт, пропіленгліколь, натрію гідроксид, спирт бензиловий, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. **Код АТС:** M01AB05. **Показання:** больовий синдром у суглобах, хребті, невралгії, міалгії; після операцій і травм; ниркова та жовчна колики; гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, болісні менструації, аднексит, гострі напади подагри. **Протипоказання:** ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту у фазі загострення; підвищена чутливість до препарату та його компонентів, виразка шлунка або кишечника, непереносимість ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів, печінкова та ниркова недостатність, серцева недостатність; вагітність, період годування груддю; дитячий вік. **Побічні реакції:** можливі нудота, біль в епігастрії, в окремих випадках ерозивні ураження слизової оболонки шлунка, кровотечі; алергічні реакції. Більш детальна інформація в повній інструкції для медичного застосування препарату.

РАПТЕН ГЕЛЬ. **Склад:** диклофенак діетиламін; 1 г гелю містить диклофенаку діетиламіну 0,0116 г (що відповідає 0,01 г диклофенаку натрію); *допоміжні речовини:* спирт ізопропіловий, спирт бензиловий, натрію, карбомер 940, полісорбат 80, сорбіту розчин, що не кристалізується, триетаноламін, вода очищена. **Фармакотерапевтична група:** нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Диклофенак. **Код АТС:** M02A A15. **Показання:** запальні та дегенеративні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозний спонділіт, артроз і спонділоартроз, періартрит, тендоперіартрит, тендоперіостит, фіброзит); ревматичні захворювання м'яких тканин; больові симптоми в хребті, невралгії, міалгії; больовий синдром та запалення після операцій і травм (внаслідок розтягнення, вивиху, удару). **Протипоказання:** підвищена чутливість до препарату та його компонентів, до ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів, вагітність (III триместр). Більш детальна інформація в повній інструкції для медичного застосування препарату.

¹ Лідер XXI століття в ліченні болювого синдрому. (Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк, Українська військово-медична академія, Київ).

Пентрокс®

метоксифлуран

БОЛЬ ■■■■■ ОБЛЕГЧЕНИЕ¹



ПЕНТРОКС: Клинически доказано, что Пентрокс (метоксифлуран), является безопасным и эффективным обезболивающим средством, который обеспечивает пациентам комфорт и облегчение на догоспитальном и амбулаторном этапах лечения¹

- Пентрокс® /Метоксифлуран/ - это сильное обезболивающее средство, вдыхаемое с помощью ингалятора, с быстрым началом (через 6-10 вдохов) анальгезирующего действия и с возможностью самоконтроля уровня анальгезии.
- 3 мл препарата обеспечивают анальгезию в течение 20-25 минут. Следующие 3 мл продлевают обезболивание до 50-55 минут.
- Максимально допустимые дозы - два флакона Пентрокс® /3мл x 2/ в сутки, пять флаконов Пентрокс® /3мл x 5/ в неделю

Догоспитальная медицинская помощь

- Транспортировка больных
- Интенсивное обезболивание больных
- Обезболивание жертв в результате аварии
- Купирование почечной, кишечной и печеночной колики

Информация о лекарственном средстве.

Информация для врачей и фармацевтов для использования в профессиональной деятельности.

Метоксифлуран, раствор для ингаляции. Как эффективный анальгетик повышает болевой порог у пациентов, нуждающихся в обезболивании в неотложных случаях, при кратковременных хирургических процедурах и при постоперационной анальгезии. Пары метоксифлурана в малых концентрациях обеспечивают анальгезию при вдыхании. Побочные действия: тошнота, рвота, кашель, головокружение, сонливость, лихорадка, полиурия, головная боль. Побочные эффекты могут быть вызваны дозами, применяемыми для анестезии.

Эксклюзивный дистрибьютор в Украине ООО «РЕВМОФАРМ»

г. Киев, ул.В.Верховинца, 12, оф. 108, тел./факс 498 90 14,

www.r-pharm.com.ua

Свидетельство о регистрации НАУА/9979/01/01 от 08.09.2009г.

¹ Pentrox (methoxyflurane) has been clinically demonstrated to be a safe and effective agent offering patients comfort and relief during pre-hospital and ambulatory treatment. (Babl F.E., Jamson S.R., Spicer M., Bernard S., Emergency Medicine Australasia, 2006. 18: 404-410.)

Таблет розпаковки согласно Інструкції по медичному застосуванню.



По обе стороны боли

Боль — как антипод нормы, как сигнал неблагополучия в организме. Ее иногда сравнивают со «сторожевым псом» здоровья, но укусы такого сторожа опасны. Сильной боли, скажем, в результате тяжелой травмы или ожога, надо противостоять и желательно как можно быстрее, ибо болевое страдание вскоре реализует свой глубоко отрицательный патофизиологический цикл неврогенных и биохимических изменений. Иначе говоря, несколько десятков минут интенсивной боли как бы сражают человека — и в психологическом, и в физическом смысле.

К сожалению, медицинские круги, да и общество в целом индифферентны к этой, в сущности, не просто медицинской, но и социальной проблеме. Врачи ряда специальностей мало что знают об исключительно важных по своим результатам и клинической безопасности возможностях применения с целью купирования острой боли ингаляционного анестетика Пентрокс® (метоксифлуран). Между тем, этот препарат как рецептурное средство зарегистрирован и в Украине. Знаменательно, что в журнале «Острые и неотложные состояния в практике врача» (№1/2011) уже имелась первая в Украине публикация об этой новинке, однако особого резонанса это не вызвало. Равнодушие к таким данным, опирающимся на десятки тысяч наблюдений в Австралии и других странах, — сомнительная позиция, ведь не устали слова: «Промедление — форма отказа».

Вот почему мы попросили одного из активнейших энтузиастов вхождения препарата Пентрокс® в медицинское пространство Украины — кандидата медицинских наук Анатолия Терзова поделиться своими размышлениями, основанными на научных фактах, о лабиринтах, существенно препятствующих на пути новой противоболевой технологии. Следует отметить, что А.И. Терзов не случайно оказался в фарватере проблемы. Опытный практический врач, прошедший научные школы в Институте хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова, а затем — в Институте кардиологии имени Н.Д. Стражеско, кардиолог по диссертационной тематике, он в 1990-х годах увлекся экономикой

фармацевтики. Ученый возглавил в Украине представительство компании «Мукос-фарма», благодаря оригинальным полиэнзимным препаратам которой академиком НАМН Украины В.Н. Коваленко, профессором К.Н. Веремеенко и к. мед. н А.И. Терзовым в нашей стране нашли плодотворные развитие методики системной энзимотерапии. Контактировав по роду деятельности с западными коллегами, Анатолий Иванович, вначале в силу ситуационных обстоятельств, оценив их взглядом врача-клинициста, ознакомился с диапазоном возможностей препарата Пентрокс® и стал его приверженцем. Как же все произошло и нашли ли должный отклик усилия энтузиаста?

— О новом принципе — «больница без боли» на основе введения препарата Пентрокс® в скорую помощь практику я узнал несколько лет назад в столице Молдовы — г. Кишинев, хотя прибыл туда с совершенно иными фармацевтическими планами, — рассказывает А.И. Терзов. — Мне удалось познакомиться с видным ученым Молдовы — доктором медицинских наук, членом-корреспондентом АН Республики Молдова, руководителем научной школы профессором Станиславом Гроппа, возглавляющим кафедру неврологии и нейрохирургии факультета усовершенствования врачей в Государственном университете медицины и фармации имени Н. Тестемицану в Кишиневе, и доцентом этой кафедры Адрианом Белым. Профессор С. Гроппа является также научным руководителем национального научно-практического центра скорой помощи в Кишиневе, известного на основе использования препарата Пентрокс® на различных этапах помощи пациентам как «больница без боли». К публикациям и выступлениям ученого с большим вниманием отнеслись в Институте физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины, и в нынешнем году Станислав Александрович выступил с программным докладом по проблематике боли, с учетом опыта курируемой им больницы, на международной научной конференции по аспектам боли, проведенной Институтом с участием ряда научных обществ. Поскольку Пентрокс® несколько лет назад



был зарегистрирован в Молдове, и под грифом Минздрава Республики Молдова опубликованы официальные методические рекомендации по применению препарата Пентрокс[®], это в определенной мере способствовало регистрации данного средства в фармакологических офисах Украины.

— **Анатолий Иванович, такая преамбула к нашему диалогу свидетельствует о Вашем явном небезразличии относительно данной проблемы. Символично, что вашим предшественником, а значит и союзником является Антон Павлович Чехов! В его рассказе «Именины», где описываются предвестники родов с нарастающим физическим страданием у героини, есть поразительно точное определение — «болевая жизнь». Как бы вы дополнили его?**

— Тут можно позволить себе лишь некоторый почти-тительный комментарий. Художественным видением великий писатель-врач двумя лишь словами выразил глобальную значимость болевого синдрома. Ведь интенсивная боль отчетливо изменяет само понятие и ощущение времени, минуты кажутся бесконечно долгими, и если болевой предшоковый криз не заторможен, не нейтрализован, — возможна болевая катастрофа.

— **Итак, атака боли — нечто чрезвычайное на уровне всего нашего существа...**

— Да, это так, ибо ноцицепторы — нервные датчики, воспринимающие иррадирующие болевые воздействия, пронизывают тело. Они есть в коже, подкожных слоях, мышцах, сухожилиях, надкостнице, висцеральной оболочке, средней сосудистой стенке. Ноцицепторов нет лишь в тканях печени, селезенки, почек, непосредственно головного мозга. Однако болевые восприятия за счет реагирования капсул, оболочек и каналов таких органов — постоянная реальность. Например, мигрень с ее до сих пор таинственной природой — «болезнь Понтия Пилата», по Михаилу Булгакову. Причем боль — это и биохимический двигатель патологии. Источниками болевых медиаторов выступают поврежденные клетки. Следовательно, боль имеет локализации и портреты: соматическая, с возможным переходом в психологическую доминанту, нейрогенная (возьмем хотя бы воспаление тройничного нерва), кожная, с ее расширяющимся полем, зубная, горловая...

— **Анестезиология — раздел медицины об обезболивании — собственно и возникла в этих аспектах тревоги. Однако мы говорим не о наркозе, а об аналгезии — снятии боли вне его. Причем фактически тут выступает общепланетарная проблема?**

— Вы близки к истине. Приостановка боли — одно из фундаментальных прав человека, обозначенное в постулатах ООН в 2004 году. На самом же деле большинство страдающих от боли не получают помощи на должном уровне. Более половины госпитализированных пациентов существуют с острой, а чаще — хронической болью. При этом рост дорожно-транспортных и бытовых травм, природных и

техногенных катастроф, политических эксцессов — знак времени. И все это — источники боли...

— **Однако существует немало анальгетиков, эффективных при боли среднего характера. А как быть при сильной боли?**

— Определенные средства существуют: например, ингаляции закисью азота — сложный и рискованный метод. Боль нейтрализуют опиоиды, но к ним развивается привыкание. Пентрокс[®], вероятно, — пока единственная достойная альтернатива.

— **Как появилась такая альтернатива?**

— Пентрокс[®] внедрили в первые годы нынешнего столетия врач Дэвид Комиссарофф (отделение анестезиологии в Мельбурне) и доцент Дэвид Краншоу, член Новозеландского и Австралийского колледжа анестезиологов. Их доклад был представлен на научной конференции в Мельбурне в 2004 году. Речь идет об ингаляторе индивидуального одноразового использования, в котором находится метоксифлуран — жидкое анестезирующее испаряющееся вещество, в должной обозначенной дозе — безопасное. В Австралии препарат посредством нескольких самостоятельных вдохов пациента использовался более 2 млн раз. Обезболивание наступает через 6–8 вдохов. Вследствие измененной концентрации средства (ранее оно было отвергнуто анестезиологами из-за интоксикации и других побочных действий при значительных дозах) патологические эффекты практически отсутствуют.

— **Как бы Вы обрисовали диапазон использования препарата Пентрокс[®]?**

— Опыт Австралии и других стран все это рубрицирует: от догоспитальной помощи (обезболивание в дороге после аварии или на дому), купирования почечной, кишечной, печеночной колики, аналгезии при эндоскопических манипуляциях или биопсии — до самообезболивания раненых или пострадавших в конфликтах. Очень существенно, что данный способ нейтрализует состояние страха. Понятно, необходимо четкое соблюдение лечебной технологии, но освоить ее с помощью обучения — несложно.

— **Одна из спорных зон применения препарата Пентрокс[®] — колоноскопия. Существует ли тут необходимый опыт?**

— Сошлюсь на недавнюю публикацию группы Австралийских врачей из отделения гастроэнтерологии, гепатологии и колоректальной хирургии в госпиталях Аделаиды. Ощущение дискомфорта в процессе колоноскопии обычно устраняется с помощью внутривенного введения бензодиазепина. Контролируемая пациентом аналгезия с применением ингалируемого метоксифлурана целиком конкурирует с этой методикой. Фиксировались основные показатели жизнедеятельности. В группе применения препарата Пентрокс[®]



97% пациентов выразили желание и в дальнейшем при необходимости применять данное средство при колоноскопии. Авторы заключают, что этот вид аналгезии безопасен, не влияет на успешность проведения процедуры и частоту выявления полипов. В связи с отсутствием седативного эффекта возможна более ранняя выписка пациентов. Очень важно добавить, что этот опыт успешно воспринят и в Киеве, в отделении эндоскопии Киевской областной клинической больницы врачом-эндоскопистом В.К. Журавским, однако его усилия заслуживают отдельного рассказа.

— **Пентрокс®** нашел применение в авторитетном Институте общей и неотложной хирургии НАМН Украины в Харькове. В чем состоят эти работы?

— Приведем резюме публикации В.В. Бойко, С.В. Сушнова, П.Н. Замятина, Е.Н. Крутько в журнале «Клінічна хірургія» (№6/2011) — и все станет ясно. Использование препарата Пентрокс® показано

при выполнении малых оперативных вмешательствах (обработка ран, вмешательство при переломе ребер, зашивании ран лучевой и локтевой артерий). Препарат эффективен на догоспитальном этапе при транспортировке пострадавших с тяжелой закрытой травмой груди. Применение препарата целесообразно при выполнении диагностических эндовидеоторакоскопических вмешательств и дренировании плевральной полости. Хирургам я бы рекомендовал ознакомиться с этим сообщением целиком.

— Следует полагать, что хирурги, а также врачи других специальностей обратят внимание на суть и смысл данной публикации. Информация о препарате Пентрокс® представлена на сайте www.g-pharm.com.ua, а также ее можно получить по тел. 498-90-14.

*Материал подготовил
канд. мед. наук Юрий Виленский



Варианты периартрита плечевого сустава: дифференциальная диагностика, течение, лечение

«Больной с длительно протекающим болевым синдромом в области плеча обходит всех специалистов и в итоге становится... «беспризорным»

П.А. Бадюл (1951)

«**Б**оль в плече — трудная для диагностики, трудная для лечения и трудная для объяснения места возникновения патология», — писал Е.А. Codman в 1934 году. Наиболее часто боль в плече является проявлением периартрита плечевого сустава (ППС). Под ППС подразумевают группу заболеваний околосуставного аппарата плечевого сустава, различных по этиопатогенетической и клинической картине. ППС развивается как самостоятельно, так и на фоне других болезней. Встречается более чем у 20% больных, посещающих артролога или ревматолога. В основном, это работающие люди в возрасте 40–65 лет. Заболевание одинаково поражает как мужчин, так и женщин [1, 2].

ППС был описан в 1872 году S. Duplay. «Меткое во времена Duplay наименование «периартрит» в дальнейшем стало тормозом в изучении болевого синдрома в области плечевого сустава. Врач, вынося диагноз «плечелопаточный периартрит», освобождает себя от поисков клинических симптомов, позволяющих углубить и детализировать те или иные проявления заболевания в этой области. Под этим названием начали скрывать незнание причин боли, и диагноз «периартрит плечевого сустава» стал, по образному выражению J.N. Pender (1959), «waste-basket» (мусорной корзиной) для многих врачей», — писал Р.А. Зулкарнеев в 1979 году [3].

Разнообразие форм ППС связано с особенностями развитого параартикулярного аппарата плечевого сустава, осуществляющего самые различные движения в нем: сгибание, разгибание, отведение, приведение, вращение и круговое движение. Объем движений в плечевом суставе превосходит объем движений в других суставах. Большая подвижность достигается за счет развитого вспомогательного периартикулярного связочно-мышечного аппарата. Суставная впадина лопатки (*cavitas glenoidalis*), с которой сочленяется суставная поверхность головки плечевой кости (*caput humeri*), не повторяет форму головки плеча, является мелкой, хотя и расширена за счет фиброзно-хрящевой суставной губы. Плечевой сустав обделен сильными укрепляющими внутрисуставными связками, в отличие, например, от тазобедренного

и коленного суставов, которые помимо прочного наружного связочного аппарата обладают внутрисуставными связками — связкой головки бедренной кости, крестообразными связками.

Капсула плечевого сустава тонкая, имеет глубокую нижнюю складку и два отверстия. Первое позволяет сухожилию длинной головки бицепса проходить по межбугорковой бороздке плечевой кости, где синовиальная оболочка сустава создает сухожилию влагалище. Через второе отверстие оболочка выпячивается, образуя слизистую сумку для подлопаточной мышцы. Субакромиальная сумка (*bursa subacromialis*), находящаяся в норме в спавшемся состоянии, при отведении руки способствует гладкому скольжению большого бугорка плечевой кости по нижней поверхности акромиального отростка. Боковое продолжение этой сумки называется поддельтовидной сумкой (*bursa subdeltoidea*), так как она лежит под дельтовидной мышцей.

Стабильность сустава в основном зависит от мышц — вращателей плеча, четыре из которых объединяются в манжету коротких ротаторов. Надостная (*m. supraspinatus*), подостная (*m. infraspinatus*) и малая круглая (*m. teres minor*) мышцы начинаются на задней поверхности лопатки и прикрепляются к большому бугорку плечевой кости. Надостная мышца отводит руку в сторону. Подостная и малая круглая вращают плечевую кость наружу и отводят ее назад. Подлопаточная мышца (*m. subscapularis*) начинается на передней поверхности лопатки и прикрепляется к малому бугорку. Она вращает плечевую кость внутрь. Ряд авторов особо выделяет манжету длинных ротаторов, которую формируют такие мышцы, как дельтовидная, большая круглая, широчайшая мышца спины и др.

Сверху плечевой сустав защищен сводом, образованным клювовидным отростком лопатки (*processus coracoideus*), акромионом (*acromion*) и клювовидно-акромиальной связкой (*lig. coracoacromiale*). Укрепляет плечевой пояс плоский синовиальный акромиально-ключичный сустав (*articulatio acromioclavicularis*), стабильность которого обеспечивается акромио-ключичной



(*lig. acromioclaviculare*) и клювовидно-ключичной (*lig. coracoclaviculare*) связками [4].

Причины развития различных вариантов ППС до конца не ясны. Факторами риска могут быть прямая и непрямая травма, хроническая микротравматизация структур плечевого сустава. Нередко заболевание возникает после физических нагрузок, связанных с профессиональной работой или спортом, когда пациент длительно выполняет стереотипные движения в плечевом суставе. Причиной ППС могут служить врожденные особенности строения сустава и связочно-мышечного аппарата, такие как слабость коротких ротаторов плеча и нарушение центровки головки плечевой кости в суставе.

В патогенезе ППС имеют значение как дегенеративно-дистрофические процессы, так и воспалительные. Нарушение метаболических, нейротрофических и до конца еще не изученных иммунных механизмов лежит в основе ППС. Отмечена связь между поражением внутренних органов и ППС. В развитии ППС могут играть определенную роль острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, поражения легких и плевры, патология желчного пузыря и другие заболевания внутренних органов [2, 3, 5].

Диагностика вариантов периартрита

Для уточнения характера поражений при ППС, прежде всего, необходимо оценить локализацию и характер боли, особенно ее появление при различных движениях в плече (рис. 1).

Наиболее часто при ППС встречается болезненное заведение кисти за спину. В этом случае особенно важна пальпация области малого бугорка плечевой кости с прикрепленным к нему сухожилием подлопаточной мышцы. Наличие болезненности в данной области не только уточняет диагноз поражения дистальных отделов подлопаточной мышцы, но и способствует нахождению точек для локальной инъекционной терапии с хорошими результатами [6].

Для топической диагностики поражения мышц манжеты ротаторов плеча наиболее показательны резистивные активные движения, т.е. движения через сопротивление. При данном обследовании рука больного опущена вдоль туловища и согнута в локтевом суставе вперед под углом 90°. В этот момент врач фиксирует руку пациента,

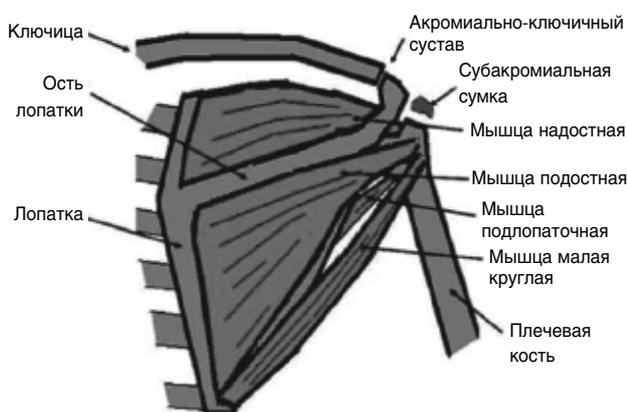


Рис. 1. Схематическое строение параартикулярного аппарата правого плечевого сустава (вид сзади)

не давая ей совершать движения. Болезненность, появляющаяся в плече при попытке больного привести кисть медиально к животу, свидетельствует о поражении подлопаточной мышцы. Боль при попытке отведения кисти в латеральную сторону указывает на поражение подостной и малой круглой мышц. Возникновение болевого синдрома при стремлении привести руку через сторону вверх заставляет предположить патологию надостной мышцы, повреждения которой в большей части случаев определяют клинику ППС. Боль в плече при попытке супинировать предплечье указывает на поражение сухожилия длинной головки бицепса (симптом Эргазона (Jergason) — симптом «поворота ключа в дверном замке») [2, 6].

Для поражения манжеты ротаторов иногда бывает достаточно незначительной на первый взгляд травмы. Резкий взмах рукой или встряхивание белья после стирки на фоне имеющихся дегенеративных изменений мышц и их сухожилий может привести к разрывам манжеты с резким болевым синдромом. Умеренная боль, которая возникает через некоторое время после травмы, при сохранении движений свидетельствует о частичном надрыве. При движениях отмечается диссоциация между ограничением активных движений и сохранением пассивных. На частичный разрыв надостной мышцы указывает также симптом Леклерка («недоуменного плеча»), когда больной вначале поднимает лопатку и только потом пытается отвести руку в сторону.

Чаще всего поражаются дистальные отделы надостной и подлопаточной мышц в местах их прикрепления соответственно к большому и малому бугоркам плечевой кости. Места соединения сухожилий мышц, а также связок с поверхностью кости являются особыми анатомическими образованиями — энтезисами. Энтезопатии — повреждения с реактивным воспалительным компонентом энтезисов надостной и подлопаточной мышц — являются часто встречаемыми формами ППС. Они имеют четкую клиническую картину, включающую в себя затруднения движений, за которые отвечает данная мышца, и болезненность, усиливающуюся при пальпации энтезиса.

При энтезопатии надостной мышцы больному трудно отводить и поднимать руку вверх во фронтальной плоскости. При пальпации плеча отмечается боль в верхнелатеральной части большого бугорка.

При энтезопатии подлопаточной мышцы пациенту трудно завести руку за спину, при этом отмечаются боль и локальная болезненность при пальпации в области малого бугорка плечевой кости.

Субакромиальный бурсит — нередкий вариант ППС. Больные жалуются на боль при абдукции и сгибании в плече, просыпаются от боли, когда лежат на больной стороне. Одевание, причесывание, наложение косметики затруднительно и болезненно. Боль может иррадиировать вниз по руке. Иногда больные могут вспомнить о перенапряжении, предшествующем появлению симптоматики, но чаще никакой явной причины выявить не удастся. Объем движений в плечевом суставе может быть резко ограничен из-за боли. Пальпация переднебоковой поверхности сустава выявляет либо незначительную болезненность, либо резкую боль [7].

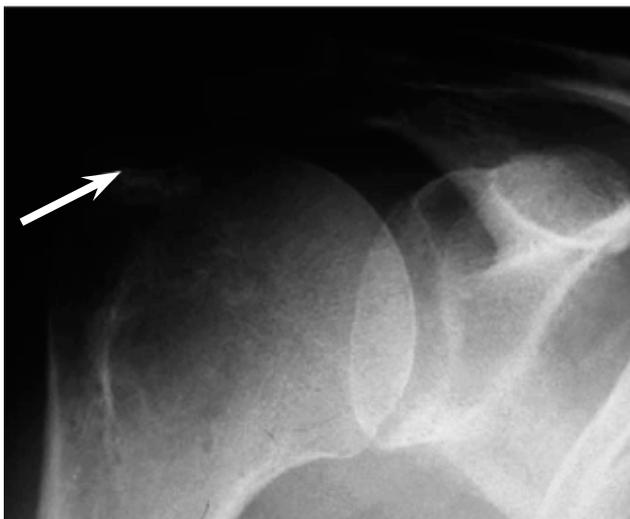


Рис. 2. Рентгенологическая картина бурсита плеча: кальцифицированный конгломерат в субакромиальной сумке плеча в области большого бугорка головки плечевой кости (стрелка)



Рис. 3. Рентгенологическая картина артроза плечевого сустава: наличие остеофита по краю головки плечевой кости (стрелка)

Некоторые авторы относят к ППС альгодистрофический синдром «плечо-кисть», описанный в 1947 году О. Steinbrocker. Заболевание характеризуется резкой каузалгией и выраженными вазомоторными и нейродистрофическими изменениями в кисти (диффузный холодный отек, цианоз, атрофия мышц, остеопороз). Необходимо помнить о синдроме Зудека, при котором отмечаются отек, напряженность мягких тканей руки, изменение температуры и цвета кожного покрова. Кожа кисти истончена, глянцевита, впадины и складки ее сглажены. Движения ограничены и болезненны. Заболевание характеризуется гипер- или гипалгезией и трофическими нарушениями в виде гипергидроза, гиперкератоза, уплотнения ладонного апоневроза, регионального пятнистого остеопороза.

Сложен в диагностическом плане, а также в лечении и прогнозе капсулит. Он характеризуется изолированным поражением фиброзной части суставной капсулы, сопровождается ее избыточным утолщением, натяжением, стягиванием (ретракцией), слипанием стенок (адгезией) и уменьшением объема полости сустава. Синовиальная оболочка при этом не изменена, воспалительный компонент не выражен. Уменьшение внутрисуставного пространства, потеря растяжимости капсулы и за счет этого — сглаживание ее физиологических заворотов устанавливаются при магнитно-резонансной томографии (МРТ), контрастной артрографии и артроскопии плечевого сустава. Заболевание, как правило, одностороннее. Боль сопровождается ограничением как активных, так и пассивных движений в суставе во всех направлениях. Данное состояние укладывается в понятие «замороженное плечо». Прогноз заболевания достаточно серьезный: возможно развитие контрактуры и обездвиженности сустава [1, 2, 8].

В диагностике ППС эффективна и широко применяется проба D'Arborelius, называемая также «симптомом болезненной дуги» или «симптомом столкновения» (impingement shoulder syndrome). При дугообразном отведении и подъеме руки вверх через сторону во фронтальной плоскости возникает боль в пораженных

параартикулярных структурах, которые ущемляются между акромионом и большим бугорком плечевой кости. Чаще всего появление боли при данной пробе объясняется повреждением дистальной части надостной мышцы. При возникновении боли в положении руки под углом 60–120° можно сделать заключение о воспалении субакромиальной сумки. Появление боли при подъеме руки вверх до 160–180° объясняется давлением плечевой кости на акромиально-ключичный сустав и предполагает его артроз. Поражение акромиально-ключичного сустава легко подтверждается рентгенологическим исследованием [2, 4, 9, 10].

Рентгенологические находки при ППС обычно скудные и малоинформативны. На рентгенограммах плечевого сустава определяют остеопороз головки плечевой кости, кистовидную перестройку костной ткани большого бугорка, периостит, кальцификаты в сумках и мягких тканях (рис. 2).

Тем не менее, проведение рентгенологического исследования необходимо для исключения патологии самого плечевого сустава (артроза, артрита, травмы) и поражения акромиально-ключичного сустава (рис. 3) [11].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) тканей плечевой области дает возможность дифференцировать вышеперечисленные патологические состояния. Метод позволяет оценить особенности формы головки плечевой кости, капсулы сустава, состояние и структуру суставного хряща, наличие жидкости в полости сустава и параартикулярных сумках, наличие и характер остеофитов. С помощью УЗИ возможны оценка связочно-мышечного аппарата плечевого сустава, выявление изменений сухожилий и мышц вращающей манжеты плеча, в том числе в местах энтезисов, проявляющихся при сонографии нарушением их эхопрозрачности, отеком или, наоборот, истончением структур, полной или частичной прерывистостью их контуров, наличием включений (фиброзов и кальцинатов) в них (рис. 4, 5) [12, 13].

В сложных случаях дифференциальной диагностики МРТ и артроскопия позволяют уточнить диагноз. Перечисленные методы обследования наравне

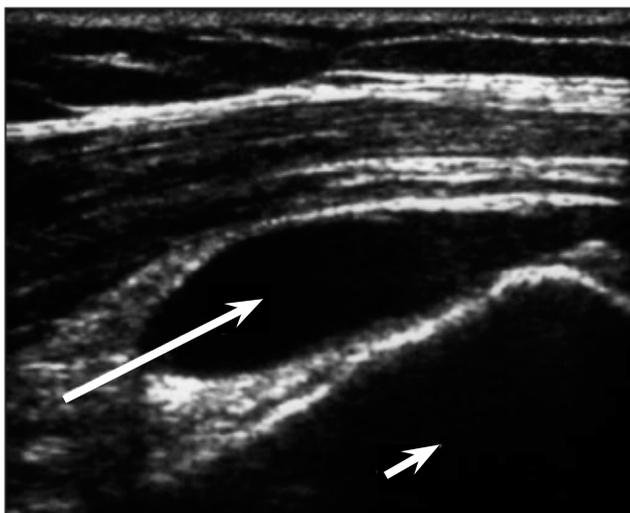


Рис. 4. Ультразвуковая картина бурсита плеча: скопление анэхогенной гомогенной жидкости (длинная стрелка) в области большого бугорка (короткая стрелка) головки плечевой кости

с сонографией особенно важны для точной оценки местоположения кальцинатов при дифференциальной диагностике кальцифицирующего бурсита с кальцифицирующими и оссифицирующими миозитами, тендинозами и энтезопатиями мышц, составляющих вращательную манжету плеча [14].

Дифференциальная диагностика

Дифференцируется ППС с тромбозом подключичной артерии. Заболевание характеризуется сильнейшей болью, вегетотрофическими нарушениями и требует срочной консультации сосудистого хирурга.

Остеоартроз редко поражает собственно плечевой сустав, который, как правило, является «суставом исключения». Тем не менее, акромиально-ключичные и грудино-ключичные суставы часто подвержены артрозу. Остеоартроз плечевого сустава характеризуется рентгенологическими находками преимущественно в виде остеофитов по краям головки плечевой кости и суставной впадины лопатки.

Двусторонним ППС может дебютировать ревматоидный артрит, которому сопутствуют слабость, потеря массы тела, лихорадка, утренняя скованность, множественное симметричное поражение суставов и характерная картина крови с воспалительными изменениями в ней.

У пожилых пациентов симптоматика, сходная с ППС, отмечается при ревматической полимиалгии и нередко — при ее сочетании с гигантоклеточным височным артериитом (болезнь Хортона). Для ревматической полимиалгии характерны слабость, лихорадка, похудение, болезненность при пальпации мышц плечевого и тазового поясов, возможные периферические артриты, ускоренная СОЭ. На болезнь Хортона указывают головная боль, слабость, лихорадка, боль при пальпации височных областей, особенно контурируемых височных артерий, ускоренная СОЭ. При отсутствии лечения височного артериита адекватными дозами глюкокортикоидов поражение сосудов глаз может привести к потере зрения.

Опасность представляет также синдром Панкоста, когда боль в плечевом суставе возникает на фоне опухолевого поражения верхних долей легких и купола

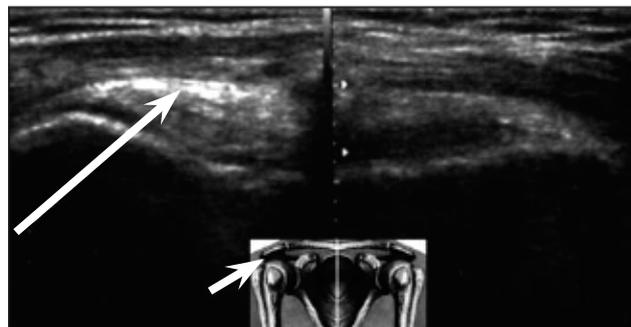


Рис. 5. Ультразвуковая картина теномиозита правой надостной мышцы: гиперэхогенная утолщенная правая надостная мышца (длинная стрелка), ее местонахождение на схематическом изображении плеча (короткая стрелка)

диафрагмы. ППС при этом рассматривается как «симптом на отдалении» основного заболевания и требует от врача особой настороженности и тщательного исследования внутренних органов.

Важно отличать ППС от поражения шейного отдела позвоночника. При вертеброгенных болевых синдромах шейного отдела в отличие от ППС отмечается локальная боль в шейном отделе позвоночника, которая усиливается при движении и/или перкуссии шейного отдела. Боль часто распространяется по всей руке, включая кисть, и сопровождается сенсорными проявлениями в виде онемения, парестезий кисти, а также, возможно, моторными и гипотрофическими нарушениями. В диагностике помогают рентгенологическое обследование, компьютерная томография и МРТ шейного отдела позвоночника, найденные изменения при которых (неравномерная толщина межпозвонковых хрящей, артроз дугоотростчатых суставов, остеофиты, оссификация связок, межпозвонковые грыжи) позволяют врачу в сочетании с клинической картиной поставить диагноз того или иного заболевания.

Течение заболевания

Длительность ППС зависит от клинических вариантов. Продолжительность заболевания может составлять несколько недель (с возможным самопроизвольным выздоровлением) или несколько лет (с перманентным или рецидивирующим течением и сомнительным прогнозом). ППС может начинаться медленно и постепенно прогрессировать с годами. С другой стороны, заболевание может быть быстро прогрессирующим с ранними нарушениями функции сустава, дистрофией сухожильно-связочного аппарата и гипотрофией мышц. Более длительное течение процесса является причиной и следствием частого двустороннего поражения плечевых суставов. Одной из причин поражения второго сустава является его механическая перегрузка при компенсаторном выполнении функций обоих суставов.

Для больных пожилого возраста характерны сглаженность клинических проявлений, атипичность, ареактивность. Снижение кровоснабжения периферических тканей при сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца при атеросклеротическом кардиосклерозе, пороках сердца, нейротрофические и двигательные расстройства на фоне дисциркуляторной энцефалопатии, старческая слабость, мышечная дистрофия, изменения



психики затрудняют распознавание суставной патологии. Прогрессирующий характер дегенеративно-дистрофических изменений суставов и параартикулярных тканей связан как со снижением и извращением процессов метаболизма, так и с недостаточностью кровоснабжения тканей из-за органического поражения сосудов (атеросклеротического, диабетического и др.) [5].

Лечение

Ведущим методом лечения ППС является щадящий ограничительный двигательный режим, вплоть до иммобилизации плечевого сустава, в течение нескольких недель. Больному необходимо объяснить суть заболевания, чтобы он осознал важность исключения движений, вызывающих боль. При правильном безболевого двигательном режиме со стороны пациента отпадает необходимость использования фиксирующих повязок или лонгет. Тем не менее, при затянувшемся течении процесса, что отмечается наиболее часто при капсулитах, и формировании приводящей контрактуры плеча необходима лечебная физкультура в безболевого зоне в медленном темпе с достаточной амплитудой движений. Полезны пассивные движения в плече во время физкультуры, что достигается применением маятникообразных, качательных движений рукой, использованием гимнастической палки. Можно просто здоровой рукой помогать больной руке совершать лечебные движения.

Желательно ограничить использование простых анальгетиков, так как их применение не отвечает патогенетическим принципам терапии ППС. Немаловажно, что при использовании анальгетиков возникает феномен «анальгетической личности», при котором пациент, не чувствуя боли, перегружает движениями пораженные параартикулярные структуры. Это вызывает мышечный спазм, спазм кровеносных сосудов, что усиливает ишемию параартикулярных тканей с нарушением метаболизма в них, болевые контрактуры, перевозбуждение ЦНС, ухудшает контроль состояния пациента.

Акценты в лечении

При подходе к лечению ППС автор основывался на нескольких положениях.

1. Боль при ППС, являющаяся ведущим симптомом и причиняющая мучительные страдания, требует скорейшего лечения. Эффективное купирование болевого синдрома является первоочередной задачей фармакотерапии ППС, так как боль является одним из наиболее тягостных ощущений, определяющих тяжесть страданий и изменение качества жизни пациента. Быстрота достижения и стойкость анальгетического эффекта относятся к основным критериям оценки адекватности лечения — по крайней мере, с точки зрения больного [15].

2. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не просто желательно, но определенно показано всем больным с ревматическими заболеваниями, испытывающим боль, связанную с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата. Их отличают хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, доступность и удобство применения [16].

3. НПВП имеют несомненные преимущества перед другими классами анальгетиков. По сравнению с опиоидами современные НПВП исключительно редко вызывают серьезные осложнения со стороны ЦНС, к ним не развивается привыкание, а потому они не имеют каких-либо формальных ограничений для выписки и приобретения.

4. Необходимо помнить, что и лечебный эффект, и переносимость различных НПВП у каждого пациента индивидуальны, при их назначении необходим персональный подход с оценкой как эффективности, так и побочных действий применяемого лекарственного вещества.

5. Хорошо известно, что основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — фермента, стимулирующего синтез важнейших медиаторов боли и воспаления — простагландинов. Осложнения, возникающие при приеме НПВП (прежде всего, со стороны пищеварительного канала), традиционно связываются с подавлением «физиологической» формы ЦОГ — ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма, в том числе защитного потенциала слизистой оболочки [17]. Тем не менее, ЦОГ-1 также принимает участие в процессе развития воспаления, поэтому подавление ее активности может рассматриваться как положительный момент.

В нашем отделении было проведено лечение 20 больных с различными вариантами ППС. Среди пациентов было 6 мужчин, 14 женщин, средний возраст — $58,6 \pm 9,5$ года, давность заболевания — $2,6 \pm 2,3$ года. Группу больных ППС составили пациенты с тенномиозитом надостной мышцы — 12 человек, тенномиозитом подлопаточной мышцы — 7, бурситами — 5, капсулитами — 2. У части больных отмечалась сочетанная патология. Пациентам назначался перорально Ксефокам в дозе 8 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. На фоне данного лечения другая терапия не проводилась, кроме рекомендаций по режиму.

Выбор для лечения препарата Ксефокам (лорноксикам) основывался на том, что его анальгетические свойства обусловлены сбалансированной ингибацией как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 с комплексным подавлением продукции провоспалительных простагландинов, а также торможением образования интерлейкина-6 и синтеза индуцибельного оксида азота. Кроме того, за счет стимуляции выработки эндогенного диноर्फина и эндорфина под влиянием Ксефокама активизируется антиноцицептивная система, что также обеспечивает уменьшение выраженности болевого синдрома. В ряде случаев анальгетическая активность препарата сопоставима с таковой у опиоидных анальгетиков, в связи с чем препарат может быть использован при лечении умеренной и сильной боли. При пероральном применении отмечается быстрая абсорбция препарата. В отличие от других оксикамов, Ксефокам обладает коротким периодом полувыведения (3–5 часов), что объясняет крайне низкую вероятность кумуляции препарата и снижает риск его передозировки, а также обеспечивает возможность восстановления уровня простагландинов, необходимых для защиты слизистой оболочки желудка и поддержания нормального кровотока в почках.

Ксефокам

лорноксикам



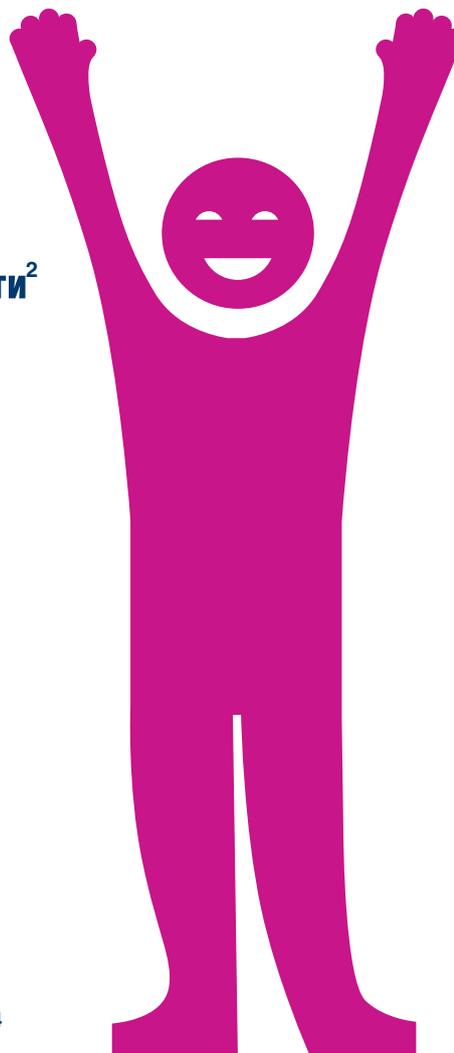
Купирование боли в поясничной области²



Купирование боли в суставах³



Купирование послеоперационной боли⁴



Быстрое управление болью¹

Действующее вещество. Lornoxicam. **Лекарственная форма.** Ксефокам: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций: 5 флаконов по 8 мг лорноксикама; таблетки: 10 таблеток по 4 мг и 8 мг лорноксикама. Ксефокам рапид: 6 таблеток по 8 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противовоспалительные и противоревматические препараты. Код АТС M01A C05. **Показания.** Умеренно или значительно выраженный болевой синдром (например, боль в спине, боль, связанная с острым приступом люмбаго/ишиалгии, послеоперационная боль, миалгия, зубная боль и др.); симптоматическое лечение боли и воспаления при воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваниях. **Фармакологические свойства.** Лорноксикам является нестероидным противовоспалительным средством с анальгезирующими и противовоспалительными свойствами и относится к классу оксикамов. Механизм действия лорноксикама частично основан на ингибировании синтеза простагландинов (ингибирование циклооксигеназы). Ингибирование циклооксигеназы не вызывает увеличения образования лейкотриенов. Анальгетический эффект не связан с наркотическим действием. Препарат Ксефокам не вызывает опиатоподобного действия на ЦНС и, в отличие от наркотических анальгетиков, не угнетает дыхания, не приводит к лекарственной зависимости. **Побочные реакции.** Реакции в месте введения (например, боль, покраснение, покалывание, напряжение); боль в животе, диарея, тошнота, рвота; нарушение функции печени; головокружение, сонливость, головная боль; аллергические реакции (например, одышка, кожные высыпания, тахикардия). **Категория отпуска.** По рецепту. **Рс. МЗ Украины:** №UA/2593/03/01 от 16.05.2012, UA/2593/02/01 от 18.11.2009, UA/10245/01/01, UA/10245/01/02 от 18.11.2009. **Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников.**

¹ Ксефокам (лорноксикам): возможности применения для лечения болевых синдромов. (Данилов А.Б., Гак С.Е. 27 января 2011 г., Специальный выпуск. Болевой синдром).

² Современные аспекты лечения болей в спине. (Курушина О.В., Барулин А.Е. 27 апреля 2012 г., № 10 Неврология).

³ Варианты периартрита плечевого сустава: дифференциальная диагностика, течение, лечение. (Хитров Н.А. 13 марта 2012 г., № 7 Ревматология).

⁴ Пути оптимизации послеоперационного обезбоживания. (Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. 19 июля 2012 г., № 18 Хирургия. Урология).



Противовоспалительные и анальгетические свойства Ксефокама отмечены в клинических исследованиях при лечении остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, боли в нижней части спины. Результаты одного из исследований свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости длительного (12-недельного) применения Ксефокама (12 мг в сутки) у пациентов с ревматоидным артритом [18]. Выраженный анальгетический эффект препарата был подтвержден уменьшением количества болезненных суставов и снижением индекса Ричи к концу терапии. Противовоспалительный эффект Ксефокама проявился в достоверном снижении числа воспаленных суставов и уменьшении вдвое ощущения скованности суставов. Также на фоне терапии отмечена выраженная положительная динамика функциональной активности пациентов. Побочные эффекты за период наблюдения были отмечены лишь у 3 (12%) из 25 больных в виде гастралгий и тошноты (стандартные побочные реакции, отмечаемые при приеме всех препаратов группы НПВП), что в 2 случаях послужило причиной отмены препарата. Случаев изъязвления слизистой оболочки желудка, повышения артериального давления и задержки жидкости не было.

По данным L. Frizziero и соавторов, длительное применение Ксефокама в средней терапевтической дозе (8–16 мг в сутки) предотвращает обострение суставного синдрома у больных ревматоидным артритом и при этом не приводит к развитию серьезных побочных эффектов [19]. Хороший эффект продемонстрировал Ксефокам и при лечении остеоартроза. Анальгетический эффект Ксефокама при использовании его в дозе 12 и 16 мг в сутки оценен пациентами с остеоартрозом как «хороший» и «отличный» в 80–89% случаев [20, 21].

В нашем случае на фоне лечения Ксефокамом у значительного большинства пациентов улучшилось самочувствие, что выражалось в повышении настроения, уменьшении раздражительности и нормализации сна — прежде всего, за счет уменьшения приступов ночной боли. При приеме Ксефокама боль постепенно уменьшилась с $81,3 \pm 9,8$ до $23,4 \pm 5,6$ мм по ВАШ. Угол подъема руки в плечевом суставе на фоне лечения Ксефокамом увеличился с $62,8 \pm 11,7^\circ$ до $153,6 \pm 9,7^\circ$. По окончании лечения Ксефокамом значительное улучшение состояния отметили 13 больных, улучшение — 6 пациентов, отсутствие динамики — 1. Отрицательная динамика не выявлена.

При лечении Ксефокамом один больной с артериальной гипертензией отмечал повышение артериального давления, не требовавшего дополнительной медикаментозной коррекции, и не связывал его повышение с приемом Ксефокама. У одной больной были явления диспепсии в первые дни приема препарата, прошедшие самостоятельно и также не связываемые пациенткой с приемом лекарства. Других случаев осложнений и ухудшения течения заболевания на фоне терапии Ксефокамом не было.

Таким образом, при назначении больным, страдающим ППС, 10-дневного курса Ксефокама отмечено его положительное действие, проявившееся в уменьшении болевого синдрома, увеличении объема движений в суставе, улучшении психосоматического статуса.

Результаты использования Ксефокама позволяют констатировать его хорошую переносимость и клиническую эффективность у больных с различными вариантами периаартрита плечевого сустава.

Литература

1. Smith D L., Campbell S.M. Painful shoulder syndromes. Diagnosis and management // *J. Gen. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 7. — P. 328–339.
2. Бельский А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периаартрит. Прохождение с термином: от приближенности — к конкретным нозологическим формам // *Consilium medicum.* — 2004. — Т. 6, №2. — С. 15–20.
3. Зулкарнеев Р.А. «Болезненное плечо», плечелопаточный периаартрит и синдром «плечо-кость». — Казань: Изд-во Казанского ун-та, 1979. — 310 с.
4. Ревматические болезни. Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997. — С. 411–428.
5. Заболотных И.И., Заболотных В.А. Болезни суставов в пожилом возрасте. — СПб.: Петрополис, 2000. — 144 с.
6. Доэрти М., Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов: пер. с англ. А.Г. Матвейкова. — Мн.: Тивали, 1993. — С. 63–74.
7. Федорова Н.Е. Бурсит // *Медицинская помощь.* — 1995. — №1. — С. 19–21.
8. Hulstyn M.J., Weiss A.P.C. Adhesive capsulitis of the shoulder // *Orthop. Rev.* — 1993 (Apr). — P. 425–433.
9. Neer C.S. Impingement lesions // *Clin. Orth.* — 1983. — Vol. 173. — P. 70–77.
10. Бельский А.Г. Субакромиальный (impingement) синдром // *РМЖ.* — 2005. — Т. 13, №8 (232). — С. 545–547.
11. Priolo F. Bone and joint imaging in rheumatic and orthopedic diseases. — Milan: GPAnet S.r.l., 2002. — 378 с.
12. Musculoskeletal ultrasound. Anatomy and technique / Ed. by J. O'Neill. — Springer, 2004. — P. 117–132.
13. Practical musculoskeletal ultrasound / Ed. by E.G. McNally. — Oxford: Churchill livingstone, 2005. — P. 43–84.
14. Diagnostic imaging, orthopedics / Ed. by D.W. Stoller 1st ed. — Salt Lake City: AMIRSYS Inc, 2004. — P. 203–223.
15. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *РМЖ.* — 2006. — Т. 14, №25. — С. 1769–1777.
16. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата // *Справочник практ. врача.* — 2007. — Т. 5, №5. — С. 13–17.
17. Feldman M., McMahon A.T. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 134–143.
18. Балабанова Р.М., Асеева Э.М., Каратеев А.Е. и др. Опыт длительного применения лорноксикама (Ксефокама) в комплексной терапии ревматоидного артрита // *Клин. фармакология и терапия.* — 2001. — Vol. 10 (1). — P. 78–81.
19. Frizziero L., Focherini M.C., Valentini M. et al. Long term study on the efficacy and safety of lornoxicam in rheumatoid arthritis // *Minerva Med.* — 2002. — Vol. 93 (4). — P. 315–320.
20. Berry H., Bird H.A., Black C. et al. A double blind, multicentre, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee // *Ann. Rheum. Dis.* — 1992. — Vol. 51 (2). — P. 238–242.
21. Kidd B., Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23 (9). — P. 1605–1611.



Опыт использования препарата Лиотон 1000 гель в анестезиологической практике

Одной из основных задач анестезиологического пособия является обеспечение безопасного и в тоже время надежного венозного доступа. С появлением пластиковых канюль для катетеризации периферических вен проблема надежности во многом была решена. Периферический венозный катетер (ПВК) может быть легко, а главное — надежно фиксирован к коже без особых трудностей, использоваться без переустановки до нескольких дней. Что касается безопасности, то этот вопрос, по-видимому, будет затронут еще ни один раз. Частым осложнением при использовании ПВК является тромбофлебит в месте расположения катетера. Частота такого осложнения колеблется от 31 до 68% [1, 2].

Такая высокая частота осложнений обусловлена большим разнообразием факторов, которые способствуют развитию тромбофлебита в месте расположения ПВК [1]:

- индивидуальные особенности пациента (наследственность, возраст, сопутствующая патология, сниженная реактивность организма);
- недостаточно квалифицированный медицинский персонал;
- нарушение правил асептики;
- неправильный выбор диаметра катетера и места пункции;
- неправильный уход за ПВК;
- инфузия вен-раздражающих препаратов (цитостатиков, гиперосмолярных растворов);
- длительное пребывание ПВК в вене;
- индивидуальная непереносимость материала, из которого изготовлен ПВК;
- недостаточное информирование пациента о целесообразности постановки ПВК и уходе за ним.

В свою очередь, флебит может быть причиной возникновения тяжелых осложнений, начиная с бактериемии и заканчивая генерализованными формами сепсиса [3].

Спектр лечебных средств флебита весьма широк: антибиотикотерапия, компрессы с димексидом, полуспиртовые компрессы, гели и мази с гепарином, противовоспалительные мази и многое другое.

Профилактические меры играют решающую роль для пациентов с плохо развитой поверхностной венозной сетью, поскольку развитие флебита у таких пациентов исключает вену из возможного дальнейшего использования, а медицинский персонал сталкивается с проблемой отсутствия адекватного периферического венозного доступа [4].

С целью профилактики и лечения тромбофлебита мы решили использовать препарат на основе гепарина. Гепарин при наружном применении оказывает местное антитромботическое, противоэкссудативное, умеренное противовоспалительное действие. Блокирует образование тромбина, угнетает активность гиалуронидазы, активизирует фибринолитические свойства крови. Постепенно высвобождающийся из геля и проходящий через кожу гепарин уменьшает воспалительный процесс и оказывает антитромботическое действие, улучшает микроциркуляцию и активизирует тканевый обмен, благодаря этому ускоряет процессы рассасывания гематом и тромбов, соответственно — уменьшает отечность тканей [6–9].

Целью данной работы было изучение эффективности препарата Лиотон 1000 гель как средства профилактики и лечения поверхностных флебитов, возникающих вследствие катетеризации периферических вен. Наш выбор пал именно на препарат Лиотон 1000 гель в связи с наибольшим содержанием гепарина в его составе, а также его способностью проникать глубоко в ткани благодаря оригинальной основе, создавая тем самым терапевтическую концентрацию препарата, достаточную для локального эффекта, но не влияющую на систему коагуляции в целом.

Материалы и методы исследования

В нашей больнице Лиотон 1000 гель применен у 78 пациентов (I группа), из них 38 мужчин и 40 женщин, в возрасте от 18 до 83 лет. Контрольную группу (II группа) составили 46 пациентов, которым Лиотон 1000 гель назначался только после возникновения признаков поверхностного флебита. По основным показателям участники контрольной группы были сходны



с пациентами основной группы. Во всех случаях применялись внутривенные катетеры размером 18G и 20G, доступ выбирали наиболее удобный и безопасный для пункции (тыльную сторону кисти, предплечье). Мы избегали пункции в области суставов из-за возможности смещения иглы и серьезных осложнений в случае паравазального введения. Инфузионная терапия на этапах операции и в послеоперационный период проводилась по единой программе, а объем, состав и продолжительность существенно не отличались в обеих группах. Пациенты обеих групп соответствовали ASA-III. Оперативные вмешательства всем пациентам выполнялись под спинномозговой анестезией бупивакаином 0,5% в стандартной дозе.

Клинические признаки флебита оценивали по модифицированной шкале Angelis De C.P. и соавт. (1985) [5]:

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

Препарат применяли в соответствии с инструкцией. На кожу наносили 2 см геля из тюбика, слегка втирая его в кожу.

Результаты и их обсуждение

Флебит развился в I группе у 19 (24%) пациентов, в контрольной — у 39 (84%) (табл. 1).

Таблица 1. Развитие симптомов флебита у пациентов I и II групп

Время стояния катетера	I группа (n=78), количество случаев флебита		II группа (n=46), количество случаев флебита	
	Абс.	%	Абс.	%
1-е сутки	–	–	2	4,3
2-е сутки	–	–	8	17,4
3-и сутки	2	2,5	10	21,7
4-е сутки	7	9	7	15,2
5-е сутки	10	13	12	26

Флебит развился в I группе у 2,5% пациентов на 3-и сутки, в то время как у пациентов II группы флебит наблюдался на 1–2-е сутки после постановки катетера у 21%. Таким образом, каждому пятому пациенту контрольной группы мы вынуждены были переустанавливать катетер на 1–2-е сутки. При возникновении признаков

флебита канюлированной вены катетер удалялся. Лечение флебита проводили Лиотон 1000 гелем в комплексе с полуспиртовым компрессом. Лечение продолжали до явной регрессии клинической картины (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что исчезновение симптомов флебита происходило быстрее у пациентов, которые предварительно получали Лиотон 1000 гель в качестве профилактики — в I группе. У пациентов II группы требовалось более длительное лечение (до 6 суток), что увеличивало время их пребывания в стационаре.

Таблица 2. Исчезновение симптомов флебита в исследуемых группах

Время исчезновения симптомов флебита	I группа (n=19)	II группа (n=39)
1-е сутки	2	1
2-е сутки	4	7
3-и сутки	7	8
4-е сутки	6	12
5-е сутки	–	9
6-е сутки	–	2

Выводы

Полученные результаты дают основание считать Лиотон 1000 гель надежным средством профилактики и лечения флебита при катетеризации периферических вен.

Литература

1. Сухоруков В.П., Бердикян А.С., Эпштейн С.Л. Пункция и катетеризация вен // Вест. инт. тер. — 2001. — №1. — С. 79–87.
2. Meier D.G., Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 114 (10). — P. 845–854.
3. Белебзев Г.И., Басманов С.Н., Богослов М.А. Опыт использования препарата Лиотон 1000 гель у детей в практике интенсивной терапии // Ліки України. — 2000. — №6. — С. 41–42.
4. Шефер Р., Эберхардт М. — М.: Геотар-Медиа, 2009. — С. 89.
5. Angelis De C.P., Nicola De P., Bianco G. et al. Clinical Evaluation of Effectiveness and Tolerance of Heparin in Topical Therapy in Phlebologic Diseases // Med. Ital. — 1985. — Vol. 5. — P. 2.
6. Губник В.В. Опыт применения Литон 1000 геля и Фастум геля для лечения острого тромбофлебита подкожных вен // Здоровье Украины. — 2010. — №22 (251). — С. 54.
7. Новосад Е.М. Лиотон 1000 гель в профилактике тромбоза магистральных вен конечностей // Лечебное дело. — 1999. — №2. — С. 27–29.
8. Клименко В.Н. Опыт клинического применения Лиотона при варикозной болезни и посттромбофлебитическом синдроме // Клин. хирургия. — 1999. — №11. — С. 48–49.
9. Stuttgart G., Baner F. The permeation of heparin through human skin // Acta Therapeutica. — 1990. — Vol. 16. — P. 265–276.

©



2012

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА Національний конгрес

5 років в Україні



Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua



Відеолекції з заходів дивіться на медичному інтернет-ресурсі www.chil.com.ua



Пожилой больной с внебольничной пневмонией

Пневмония у лиц пожилого и старческого возраста представляет собой одну из важных клинических проблем общемедицинской и гериатрической практики и имеет целый ряд медико-социальных, экономических и других аспектов. Известный интернист конца XIX — начала XX столетия Уильям Ослер назвал пневмонию «другом стариков» [1]. Позже не менее известный патолог И.В. Давыдовский создал более зловещий образ пневмонии, назвав ее «могильщиком стариков».

Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии (ВП) у лиц старше 60 лет в несколько раз выше, чем у пациентов более молодых возрастных групп [2, 3]. Пневмония остается одной из основных причин смерти у пожилых после ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов, злокачественных опухолей. Повышенная летальность пожилых больных от ВП связана с различными факторами и обусловлена, главным образом, запоздалой диагностикой, поздним началом антибактериальной терапии, декомпенсацией сопутствующей патологии, неадекватностью антибактериальной, патогенетической и симптоматической терапии. Основные вопросы, неизбежно возникающие при ведении пожилых больных с ВП, могут быть следующими. Какие имеются эпидемиологические и этиологические особенности ВП? Каковы клиническая симптоматика и диагностика? Почему высокая летальность? Требуются ли особые подходы к лечению? Возможно ли снижение заболеваемости и летальности?

Ответы на эти вопросы зависят от уровня наших знаний в области не только пульмонологии, но и гериатрии; в частности, знания особенностей течения различных заболеваний у пожилых больных («болезни у стариков» и «старческие болезни»).

Имеются ли микробиологические особенности ВП у пожилых больных?

Этиологический спектр возбудителей ВП в старших возрастных группах существенно не отличается от такового среди пациентов молодого и среднего возраста.

Однако удельный вес отдельных патогенов в общей этиологической структуре ВП у пожилых различен и определяется многими факторами (функциональное состояние больного, тяжесть пневмонии, характер и тяжесть сопутствующей патологии и др.). Повышенная колонизация грамотрицательной флорой слизистой оболочки респираторных органов у пожилых с тяжелой сопутствующей патологией, проживающих в интернатах, позволяет считать респираторные патогены данной группы более вероятными возбудителями ВП у пожилых. Чаще встречаются пневмонии, вызванные синегнойной палочкой, особенно у пожилых больных с тяжелыми фоновыми заболеваниями легких (хронический гнойный бронхит, бронхоэктазы). Более характерно наличие смешанной флоры в мокроте пожилых больных пневмонией. Сохраняется важность этиологической роли атипичных микроорганизмов (*Legionella pneumophila*, *Chlamidia pneumoniae*) в развитии пневмонии у пожилых.

Был проведен анализ этиологических особенностей пневмонии у 1474 больных, разделенных на 2 группы (1-я группа: средний возраст — 85 лет; 2-я — 60 лет), при исключении иммунодепрессивных пациентов и лиц, проживающих в домах по уходу [4]. Преобладающим возбудителем пневмонии оказался *Streptococcus pneumoniae* (23% в обеих группах). Аспирационная пневмония среди больных 2-й группы возникала чаще (10% и 5% соответственно), атипичная пневмония, вызванная легионеллой и другими атипичными возбудителями, диагностировалась у этих же больных реже (1% и 8%, 1% и 7% соответственно).

Одной из этиологических особенностей пневмоний у лиц старших возрастных групп является роль орофарингеальной флоры, среди которой основное место занимают анаэробные и грамотрицательные микроорганизмы. Такая особенность обусловлена, прежде всего, повышенным риском аспираций у больных пожилого и старческого возраста. Попадающее в дыхательные пути кислое желудочное содержимое делает легочную ткань чувствительной к инфекции.



Среди механизмов аспирации могут иметь значение нарушение глотания и угнетение кашлевого рефлекса. Нарушенное и неkoordinированное глотание способствует попаданию слюны, пищи и жидкости в дыхательные пути, что при снижении кашлевого рефлекса ведет к задержке в них пищевых масс вместе с орофарингеальными микроорганизмами.

Установлена связь между возрастом пациентов и частотой аспирационной пневмонии. Так, риск аспирационной пневмонии у лиц старше 75 лет в 6 раз выше, чем у лиц моложе 60 лет [5]. Верификация аспираций часто трудна, поскольку у пожилых они не всегда манифестируются (кашель, поперхивание), а носят латентный характер. Так, субклиническая аспирация, верифицированная с помощью использования радиоактивного метода с In111 среди больных пневмонией, встречается у 70% пожилых и только у 10% лиц более молодых возрастных групп [6].

Основными факторами риска аспираций в пожилом и старческом возрасте являются следующие [7]:

- дисфагии у больных с психоневрологической патологией (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульты);
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- нарушения сознания (алкогольное опьянение, судорожные припадки, снотворные);
- наличие трахеостомы, гастростомы;
- медикаменты, угнетающие кашлевой рефлекс (седативные);
- замедленная эвакуация желудочного содержимого;
- синдром ночного апноэ.

Дополнительным фактором инфицирования дыхательных путей при аспирации является плохое состояние полости рта у пожилых и стариков, заболевания пародонта с наличием большого количества микроорганизмов.

Таким образом, наличие специфических факторов риска у пожилых обуславливают особенности этиологических вариантов ВП. Более часто встречаются у пожилых деменция, недержание, судорожные синдромы, застойная сердечная недостаточность, сосудистые заболевания головного мозга, повышенный риск аспирации. Наличие ХОЗЛ позволяет ориентировочно предполагать тот или иной вариант пневмонии и обосновать тем самым выбор первоначального антибактериального препарата. На рисунке представлены основные патогенетические факторы развития пневмонии у пожилых.

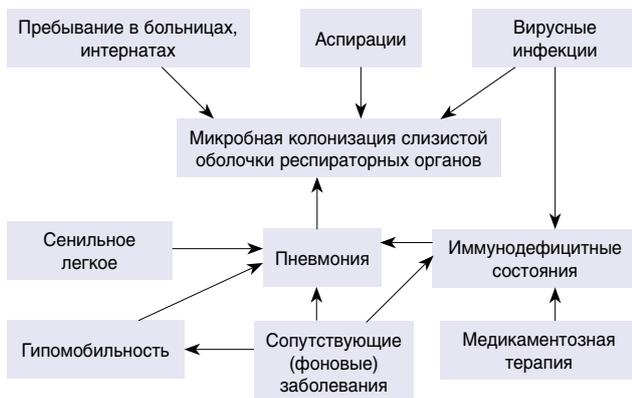


Рисунок. Основные патогенетические факторы развития пневмонии у пожилых пациентов

Есть ли клинические особенности пневмонии у пожилых пациентов?

При проведении уже упоминавшегося анализа клинических особенностей ВП у 1474 больных 85 и 60 лет при одинаковой частоте лихорадки, плевральной и головной боли в 1-й и 2-й группах чаще у больных в 1-й группе отсутствовала лихорадка и наблюдалась спутанность сознания при поступлении. ВП среди пациентов 1-й группы характеризовалась более частыми осложнениями, высокой ранней и общей летальностью. Наиболее частыми причинами ранней смерти пожилых больных ВП оказались острая дыхательная и полиорганная недостаточность. Независимыми факторами риска летальности в первые 30 дней пребывания в стационаре были спутанность сознания при поступлении, шок, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, этиологическая роль грамотригативных микроорганизмов [4].

В одной из последних диссертационных работ, посвященных данной проблеме [8], показано преобладание у пожилых больных ВП таких проявлений, как общемозговая симптоматика, слабость, обострение и декомпенсация сопутствующих заболеваний. Ключевыми клиническими признаками, позволяющими заподозрить пневмонию у пожилых (при наличии респираторной симптоматики или без таковой), следует считать:

- снижение повседневной активности;
- необъяснимые падения;
- декомпенсация сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, сахарный диабет и др.);
- спутанность сознания;
- снижение систолического артериального давления;
- низкая температура тела.

Есть ли особенности лечения ВП у пожилых больных?

Существенным фактором при ведении пожилых больных ВП является максимально раннее начало антибактериальной терапии (АТ). На большом клиническом материале (14 000 больных старше 65 лет) показано, что начало АТ в течение 8 часов с момента госпитализации и получение культуры для бактериологического анализа способствовали снижению летальности, регистрируемой в течение 30 дней, на 15% и 10% соответственно [9]. Более того, по данным ретроспективного анализа 13 771 пожилого больного ВП начало АТ в течение 4 часов с момента госпитализации приводило к снижению общей госпитальной летальности, летальности в течение 30 дней и сокращению сроков пребывания в стационаре [10].

Значение раннего начала АТ пожилым больным ВП было показано в другом исследовании. Так, назначение в первые сутки госпитализации комбинации цефалоспоринов II поколения с макролидами, цефалоспоринов III поколения (без антисинегнойной активности) с макролидами или монотерапии респираторными фторхинолонами (ФХ) способствовало более низкой летальности в первые 30 дней лечения в стационаре, чем в том случае, когда АТ назначалась на 2-й, 3-й и 7-й дни госпитализации. В то же время, при назначении защищенных пенициллинов в сочетании с макролидами или



Таблица. Рекомендуемые антибактериальные препараты у различных групп больных внебольничной пневмонией

Группа больных ВП		Наиболее вероятные этиологические факторы	Рекомендуемые АП
1-я группа	Нетяжелая ВП у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь или макролиды внутрь
2-я группа	Нетяжелая ВП у лиц старше 60 лет с наличием сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат внутрь ± макролиды внутрь Амоксициллин/сульбактам внутрь ± макролиды внутрь Респираторные фторхинолоны внутрь
3-я группа	Госпитализированные больные с ВП (отделения общего профиля)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпенициллин внутривенно, внутримышечно ± макролид внутрь Ампициллин внутривенно, внутримышечно ± макролид внутрь Амоксициллин/клавуланат внутривенно, внутримышечно ± макролид внутрь Цефотаксим внутривенно, внутримышечно Цефтриаксон внутривенно, внутримышечно ± макролид внутрь Эртапенем внутривенно ± макролид внутрь Или респираторные ФХ внутривенно
4-я группа	Госпитализированные больные с ВП тяжелого течения (ОРИТ)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат внутривенно + макролид внутривенно Цефотаксим внутривенно + макролид внутривенно Цефтриаксон внутривенно + макролид внутривенно Эртапенем внутривенно + макролид внутривенно Или респираторные ФХ внутривенно + цефотаксим внутривенно, цефтриаксон внутривенно

аминогликозидов отмечалось увеличение 30-дневной летальности [11].

Согласно рекомендациям РРО и МАКМАХ [12] выделено 4 группы больных ВП, ведение которых имеет свои особенности (таблица).

У больных 1-й группы с ВП легкого течения препаратами выбора могут быть амоксициллин или макролиды, в то время как пациентам 2-й группы (возраст старше 65 лет, наличие коморбидности) следует назначать защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) в виде монотерапии или в сочетании с макролидами или респираторными фторхинолонами. Среди макролидов предпочтительнее азитромицин, кларитромицин, спирамицин. Рекомендуемые респираторные фторхинолоны включают левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин.

Если больным 1-й и 2-й групп допустимо назначение АП внутрь, то у госпитализированных пациентов с ВП (отделения общего профиля) показано внутривенное введение АП (ампициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III, эртапенем) в режиме монотерапии или в сочетании с макролидами внутрь. Больным с тяжелой ВП, госпитализированным в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), следует назначать комбинированную АТ внутривенно (защищенные пенициллины, цефалоспорины III, в сочетании с макролидами). Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) рекомендуется назначать в режиме монотерапии больным 3-й группы и в комбинации с цефалоспорины III пациентам, госпитализированным в ОРИТ (4-я группа).

По данным мета-анализа сравнительной эффективности различных групп АП (β-лактамы, ингибиторзащищенные пенициллины, макролиды, фторхинолоны), охватывавшего 4314 больных ВП старше 18 лет, не было выявлено различия в эффективности (клинический эффект, летальность) исследуемых препаратов [13]. Однако результаты данного мета-анализа не позволяют оценить сравнительную эффективность основных групп АП в различных возрастных группах. В то же время, в одном из исследований было показано достоверное снижение летальности больных ВП, получавших монотерапию левофлоксацином, по сравнению с другими АП, и сравнимый эффект левофлоксацина с таковым при лечении антипневмококковыми цефалоспорины в сочетании с макролидами [14].

Имеются данные о высокой эффективности монотерапии левофлоксацином, превосходящей эффективность комбинации цефтриаксона или цефуроксима в сочетании с эритромицином или доксициклином при лечении тяжелой ВП. Так, эрадикация микроорганизмов у больных, леченных левофлоксацином, была достоверно выше (98%), чем у пациентов, получавших комбинацию цефалоспоринов с эритромицином или доксициклином (85%), а клинический эффект отмечался у 96% и 90% больных соответственно [15].

В другом исследовании был продемонстрирован клинический и микробиологический эффект левофлоксацина, превосходящий эффект комбинации цефалоспоринов и макролидов в рамках ступенчатой терапии тяжелой пневмонии [17]. Приведенные данные дают основание назначать левофлоксацин при лечении ВП пожилых, у которых возраст представляет независимый фактор риска тяжелого течения заболевания.



В исследовании Frank и соавторов [18] были изучены сравнительная эффективность и безопасность монотерапии левофлоксацином (внутривенно и/или внутрь) и ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с внутривенным введением цефтриаксона. Клиническая и микробиологическая эффективность терапии была эквивалентной в обеих группах лечения: 94,1% против 92,3% и 89,5% против 92,3% при терапии левофлоксацином и азитромицином с цефтриаксоном соответственно.

В другом многоцентровом исследовании, включавшем 212 госпитализированных пациентов с ВП (подавляющее большинство пациентов с тяжелой ВП IV–V классов риска на основании индекса тяжести пневмонии — PSI), клиническая эффективность ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с внутривенным введением цефтриаксона (с возможностью последующей отмены или перевода пациентов на пероральный цефуроксим) и ступенчатой терапии левофлоксацином оказалась сравнимой (91,5% и 89,3% соответственно). Частота эрадикации возбудителей также была эквивалентной в обеих группах [19].

В одном из последних мета-анализов сравнивалась эффективность комбинированной АТ β-лактамами и макролидами с эффективностью респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) в режиме монотерапии [20]. Анализу были подвергнуты результаты 23 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 7885 больных. Было установлено, что респираторные фторхинолоны обладают более высокой клинической эффективностью при лечении больных тяжелой ВП, чем комбинированная АТ. Если у госпитализированных больных (тяжелая ВП) при приеме респираторных фторхинолонов внутрь не отмечено различий между двумя исследуемыми группами, то при внутривенном введении респираторные фторхинолоны оказывали более выраженный клинический и бактериологический эффект по сравнению с комбинацией β-лактамов и макролидов.

Кроме того, по результатам мета-анализа побочные эффекты, особенно со стороны пищеварительного канала, регистрировались достоверно реже. Следует отметить, что в большинстве исследований, включенных в мета-анализ, левофлоксацин применялся в суточной дозе 500 мг. Между тем, в клинических рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества (2007) доза левофлоксацина для лечения больных тяжелой ВП увеличена до 750 мг в сутки. Такая рекомендация обусловлена недостаточной активностью препарата в дозе 500 мг против *S. pneumoniae* [21].

При назначении АТ больным ВП, в том числе пожилым и старческого возраста, следует учитывать риск антибиотикорезистентности в каждой конкретной ситуации. Пожилой возраст сам по себе относится к факторам риска развития пенициллинорезистентности. Однако, скорее всего, имеют значение другие, ассоциированные с возрастом причины:

- клинически значимая сопутствующая патология (сердечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания печени и почек);

- частая предшествующая антибиотикотерапия;
- проживание в домах престарелых (интернатах).

Подтверждением актуальности проблемы антибиотикорезистентности в гериатрической практике является наличие микробной резистентности в домах престарелых. В некоторых регионах США около 40% *S. pneumoniae*, выделенных из крови или цереброспинальной жидкости у лиц старше 65 лет, имели низкую чувствительность к пенициллину [23]. Среди проживающих в домах престарелых в штате Оклахома резистентный *S. pneumoniae* (серотип 23F) выделялся у 64% больных пневмонией и у 23% проживающих в интернате без манифестных признаков респираторной инфекции [24].

Следует иметь в виду различные механизмы устойчивости этиологически значимых микроорганизмов. Если устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину связана с модификацией пенициллинсвязывающих белков, то устойчивость *H. influenzae* обусловлена продукцией β-лактамаз. В связи с этим назначение защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат) целесообразно при наличии устойчивых штаммов *H. influenzae* и не имеет преимуществ в лечении пневмоний, вызванных устойчивыми к пенициллину пневмококками.

Среди имеющихся в распоряжении врача антибиотиков активными против резистентных штаммов *S. pneumoniae* в настоящее время являются моксифлоксацин и левофлоксацин. Указанные препараты, кроме того, обладают активностью против штаммов, резистентных к макролидам или имеющих перекрестную резистентность к пенициллину и макролидам. По данным Р.С. Козлова и соавторов, наименьшая резистентность *S. pneumoniae* отмечена к левофлоксацину, амоксициллину и амоксициллину/клавуланату [25].

Для обеспечения высокой комплаентности больных ВП следует отдавать предпочтение антибиотикам с высокой биодоступностью и удобным режимом дозирования (1–2 раза в сутки). Таким требованиям могут отвечать современные респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин.

АТ у пожилых больных ВП наряду с эффективностью должна предусматривать безопасность и низкий риск нежелательных побочных эффектов. Между тем, риск возникновения побочных эффектов у данной категории пациентов достаточно высок в связи с наличием коморбидности и полипрагмазии. С учетом наиболее часто встречающейся у пожилых кардиальной патологии необходимо обезопасить их от кардиотоксичности антибиотиков. При сравнительном исследовании кардиотоксичности левофлоксацина и моксифлоксацина у 3868 больных ВП значимых побочных эффектов не было выявлено [26].

При сравнительном анализе результатов лечения ВП левофлоксацином (750 мг в сутки внутривенно) и моксифлоксацином (400 мг в сутки внутривенно) показана меньшая длительность пребывания в стационаре больных, получавших левофлоксацин (5,8 и 6,4 дня соответственно), а также более низкая (на 129 долларов) стоимость лечения в целом [27]. Возможность менее длительной госпитализации при лечении левофлоксацином имеет преимущества для пожилых пациентов, для которых следует максимально сокращать сроки



пребывания в стационаре в связи с риском госпитальных ятрогенных событий (внутрибольничные инфекции, падения, делирий и др.).

Очевидные преимущества назначения левофлоксацина пожилым больным ВП сводятся к следующим:

- антибактериальная активность, перекрывающая основные возбудители ВП, в том числе *S. pneumoniae* и атипичные микроорганизмы;
- активность против *S. pneumoniae*, резистентного к пенициллинам и макролидам;
- активность против *H. influenzae*, продуцирующей β-лактамазы;
- удобный режим дозирования;
- отсутствие взаимодействия с другими медикаментами;
- отсутствие клинически значимых нежелательных лекарственных реакций;
- высокая биодоступность при приеме внутрь;
- возможность ступенчатой терапии.

Литература

1. Derek A.C. Is Pneumonia Still the Old Man's Friend? Reply // Arch Intern Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 1492.
2. Donowitz G.R., Cox H.L. Bacterial community-acquired pneumonia in older patients // Clin. Geriatr. Med. – 2007. – Vol. 23 (3). – P. 515.
3. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium medicum. – 2005. – Vol. 12. – P. 993–996.
4. Fernandez-Sabe N., Carratala J., Roson B. et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes // Medicine (Baltimore). – 2003 May. – Vol. 82 (3). – P. 159–169.
5. Vergis E.N., Brennan C., Wagener M. et al. Pneumonia in long-term care: a prospective case-control study of risk factors and impact on survival // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 2378–2381.
6. Kikuchi R., Watabe N., Konno T. et al. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 251–253.
7. Marik P.E., Kaplan D. Aspiration Pneumonia and Dysphagia in the Elderly // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 328–336.
8. Широхова Н.М. Внебольничная пневмония у лиц пожилого и старческого возраста: особенности диагностики и клинического течения: Дис. ... канд. мед. наук. 2012.
9. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care process and outcomes in elderly patients with pneumonia // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 2080.
10. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of Antibiotic Administration and Outcomes for Medicare Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 637–644.
11. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine J.M. et al. Associations Between Initial Antimicrobial Therapy and Medical Outcomes for Hospitalized Elderly Patients With Pneumonia // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 2562–2572.
12. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. – М., 2010.

13. Maimon N., Nopmaneejumrulers C., Marras T.K. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis // ERJ. – 2008. – Vol. 31 (5). – P. 1068–1076.

14. Blasi F., Iori I., Bulfoni A. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments // Eur Respir J. – 2008. – Vol. 32(4). – P. 902–10.

15. File T.M., Sergeti G., Player R. et al. A multicenter randomised study comparing the efficacy and safety of intravenous and or oral levofloxacin versus ceftriaxone and or cefuroxime axetil in treatment of adults with community acquired pneumonia // Antimicrob. Agent Chemother. – 1997. – Vol. 41. – P. 1965–1972.

16. Norrby S.R., Petermann W., Willcox P.A. et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia // Scand. J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 30. – P. 397–404.

17. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality Abstracts of 7th International Symposium on New Quinolones. Edinburg, UK, 2001. – P. 45.

18. Frank E., Liu J., Kinasewitz G. et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia // Clin. Ther. – 2002. – Vol. 24 (8). – P. 1292–1308.

19. Zervos M., Mandell L.A., Vrooman P.S. et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia // Treat. Respir. Med. – 2004. – Vol. 3 (5). – P. 329–336.

20. Vardakas K.Z., Siemopoulos I., Grammaticos A. et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // CMAJ. – 2008. – Vol. 179 (12). – P. 1269–1271.

21. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. et al. High-Dose, Short-Course Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia: A New Treatment Paradigm // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37 (6). – P. 752–760.

22. Anzueto A., Niederman M.S., Pearle J. et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42 (1). – P. 73–81.

23. Butler J.C., Ctrton M.S. Pneumococcal drug resistance: the new special enemy of old age // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28. – P. 730–735.

24. Nuorti I.P., Butler J.C., Crutcher J.M. et al. An outbreak of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1861–1868.

25. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2010. – № 12 (4). – С. 329–341.

26. Morganroth J., Dimarco J.P., Anzueto A. et al. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia // Chest. – 2005. – Vol. 128 (5). – P. 3398–3406.

27. Schein J., Janagap-Benson C., Grant R. et al. A comparison of levofloxacin and moxifloxacin use in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) patients in the US: focus on length of stay // Curr Med Res Opin. – 2008 Mar. – Vol. 24 (3). – P. 895–906.

ЛЕФЛОЦИН 750

5 дней

- курс лечения³

ЛЕФЛОЦИН

- с 2003 года на рынке Украины

- опасные побочные реакции
не зарегистрированы³

Короткие высокодозовые курсы левофлоксацина официально одобрены FDA для лечения больных негоспитальной пневмонией, бактериальным синуситом и инфекциями мочевых путей, включая пиелонефрит¹

Многочисленными исследованиями доказаны клинические и фармакоэкономические преимущества левофлоксацина перед препаратами других групп в лечении инфекций различной этиологии и локализации¹

Опыт использования доказывает, что левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов, доступных сегодня¹

¹ Gary J. Noel. Clinical Medicine: Therapeutics 2009;1:433-458



Информация о лекарственном препарате ЛЕФЛОЦИН®. Состав: 1 мл раствора содержит левофлоксацина полугидрата 5 мг. Показания для применения. Лефлоцин® для внутривенного введения назначается при лечении бактериальных воспалительных процессов у взрослых, если они вызваны бактериями, чувствительными к левофлоксацину: воспаление легких, осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит), инфекции кожи и мягких тканей, септицемия, интраабдоминальные инфекции. Способ применения и дозы. Лефлоцин® вводят взрослым внутривенно капельно, в зависимости от тяжести хода инфекции и чувствительности возбудителя. Внегоспитальная пневмония 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-14 дней. Инфекции мочевыводящего тракта 250 мг 1 раз/д 7-10 дней. Инфекции кожи и мягких тканей 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-10 дней. Интраабдоминальные инфекции 500 мг 1 раз/д 7-14 дней. Побочное действие. Со стороны желудочно-кишечного тракта/обмена веществ. Часто: тошнота, понос. В некоторых случаях: отсутствие аппетита, рвота, боль в животе, расстройства пищеварения. Редко: кровавые поносы, которые иногда могут быть признаками воспаления кишечника, в том числе псевдомембранозного колита. Очень редко: снижение уровня сахара в крови (гипогликемия), которая имеет особое значение для больных сахарным диабетом. Признаками гипогликемии могут быть повышенный аппетит, нервозность, потение, дрожание конечностей. Относительно других хинолонов известно, что они, возможно, способны вызывать приступы порфирии у больных с начальным порфириозом. Это может касаться также и Лефлоцина®. Со стороны печени и почек. Часто: повышенные показатели печеночных энзимов (АЛТ, АСТ). В некоторых случаях: повышенные показатели билирубина и креатинина сыворотки крови. Очень редко: печеночные реакции, такие как воспаление печени. Ухудшение функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, например, в результате аллергических реакций (интерстициальный нефрит). Со стороны центральной нервной системы. В единичных случаях: головная боль, головокружение, сонливость, расстройства сна. Редко: неприятные ощущения, например, парестезия в конечностях, дрожание, беспокойство, состояние страха, судорожные припадки и помутнение сознания. Очень редко: расстройства зрения и слуха, нарушения вкуса и обоняния, сниженное ощущение прикосновения, а также психотические реакции, такие как галлюцинации и депрессивные изменения настроения. Расстройства процессов движения, также во время ходьбы. Редко: тахикардия, снижение кровяного давления. Очень редко: коллапс, падений шок. Действие на мышцы, сухожилия и кости. Редко: поражение сухожилий, в том числе их воспаление, боли в суставах или мышцах. Очень редко: разрыв сухожилий (например, разрыв ахиллова сухожилия). Это побочное действие может проявиться в течение 48 часов от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особое значение для больных тяжелой миастенией. Единичные случаи: поражение мускулатуры (рабдомиолиз). Действие на кровь. В некоторых случаях: повышение количества определенных клеток крови (эозинофилия), уменьшения количества лейкоцитов (лейкопения). Редко: снижение количества определенных лейкоцитов (нейтропения), уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопения), которая может вызывать повышенную склонность к кровоизлияниям или кровотечениям. Очень редко: достаточно значительное уменьшение количества определенных лейкоцитов (гранулоцитоз), которое может привести к тяжелым симптомам болезни (длительная или рецидивирующая лихорадка, фарингит, выраженное болезненное самочувствие). Единичные случаи: снижение количества эритроцитов в результате разрушения (гемолитическая анемия). Сниженное число всех видов клеток крови (панцитопения). Со стороны кожи и общие реакции повышенной чувствительности. В некоторых случаях: зуд и покраснение кожи. Редко: общие реакции повышенной чувствительности (анафилактические и анафилактикоидные) такими признаками, как крапивница, спазм бронхов и, возможно, тяжелое удушье, а также очень редко - отек кожи и слизистых оболочек (например, кожи лица и слизистой оболочки глотки). Очень редко: внезапное снижение кровяного давления и шок; удлинение QT - интервала, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению. Единичные случаи: тяжелые сыпи на коже и слизистых оболочках с образованием волдырей, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и эксудативная многоформная эритема. Общим реакциям повышенной чувствительности могут иногда предшествовать более легкие реакции со стороны кожи. Такие реакции могут появиться уже после первой дозы и в течение нескольких минут или часов после приема. Другие побочные явления. Часто: боль и покраснение вен (флебит). В некоторых случаях: общая слабость (астения). Очень редко: лихорадка, аллергические реакции со стороны легких (аллергический пневмонит) или небольших кровеносных сосудов (вакулит). Применение каких-либо антибактериальных средств может привести к нарушениям, связанным с их влиянием на нормальную микрофлору человеческого организма. По той причине может развиться вторичная инфекция, которая будет требовать дополнительного лечения. Противопоказания. Повышенная чувствительность к хинолонам, беременность, период кормления грудью, дети и подростки в возрасте до 18 лет, эпилепсия, жалобы на побочные реакции со стороны сухожилий после предыдущего применения хинолонов, удлинение интервала QT. Условия отпуска. По рецепту. Данные материалы предназначены для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата ЛЕФЛОЦИН®. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. РС МОЗ Украины №УА/8639/01/01 от 15.07.08. Разработка макета: ООО «Би-Брай Медиа». Фото: Shutterstock.com

² Информация про Корпорацию «Юрія-Фарм».

³ Информация згідно інструкції по застосуванню препарату.

ЮРІЯ-ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



2

Міністерство охорони здоров'я України
Кафедра хірургічних хвороб Київського медичного університету УАНМ
Хірургічний центр КМКЛ №1
Благодійний фонд «За безпечну медицину»

Науково-практична конференція
«**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
КЛІНІЧНОЇ ХІРУРГІЇ**»

30 листопада 2012 року, Київ

Конференц-зал ЦРП Дарницького р-ну (вул. Вербицького, 5)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Нове в хірургії
- Діабетична стопа: сучасні підходи до лікування та профілактики ускладнень
- Особливості хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет
- Хронічна венозна недостатність: хірургічне лікування та реабілітація
- Інтенсивна терапія в невідкладній хірургії

Учасники конференції отримають Сертифікат
Реєстрація на сайті www.chil.com.ua

Інформаційна підтримка



ВІТАПОЛ



Здоров'я України®



СІМЕЯ
Медицина

Туристичний партнер



Організаційний партнер



БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД
«За безпечну медицину»

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73

Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150, e-mail: office@newvivo.com.ua



Применение отхаркивающих средств в лечении кашля

Кашель — одна из распространенных жалоб, с которой больные обращаются к врачу. По данным Европейского респираторного общества до 30% обращений к врачу общей практики так или иначе связаны с развитием кашля [1]. Поводом для обращения, как правило, является мучительный кашель, нарушающий качество жизни пациентов, или появление вместе с кашлем других беспокоящих больного симптомов.

В норме кашель выполняет защитную функцию, способствуя выведению из дыхательных путей секрета, инородных тел и раздражающих веществ. По своей природе кашель — это резкий толчок воздуха из легких сквозь открывающуюся голосовую щель. Кашель начинается с глубокого вдоха, после которого закрывается голосовая щель и сокращаются дыхательные мышцы. За счет синхронного напряжения дыхательных и вспомогательных мышц при закрытии голосовой щели нарастает внутригрудное давление и суживаются трахея и бронхи. При открытии голосовой щели резкий перепад давления создает в суженных дыхательных путях стремительный поток воздуха, увлекающий за собой слизь, инородные частицы, и таким образом стимулирует очищение бронхов.

Кашель — сложный рефлекс, имеющий афферентные пути от кашлевых рецепторов чувствительных окончаний тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного и блуждающего нервов к «кашлевому центру» в стволе головного мозга и эфферентное звено рефлекса, включающее возвратный, гортанный нерв и спинно-мозговые (С₁ и С₄) нервы [6].

По характеру кашель может быть продуктивным (влажным, с выделением мокроты) и непродуктивным (сухим). Следует подчеркнуть, что непродуктивный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхиол. По продолжительности кашель подразделяется на острый (длительностью до 3 недель), подострый

(затяжной) — более 3 недель и хронический (от 3 месяцев и более).

Хронический кашель всегда является признаком болезни. Он сопутствует более чем ста различным заболеваниям, и далеко не все из них относятся к патологии органов дыхания [9]. У пациентов, которых беспокоит хронический кашель, в 25% случаев удается установить наличие нескольких патологических состояний или заболеваний, каждое из которых в отдельности может обусловить появление этого симптома. Анализ причин длительного кашля показал, что в 29% случаев это синусит, в 26% — бронхиальная астма, в 18% — сочетание бронхиальной астмы и синусита, в 12% — хронический бронхит, в 10% — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и лишь в 5% — другие причины [6].

Кашель — прежде всего, сложная диагностическая проблема, так как нозологический спектр, лежащий в его основе, весьма широк и включает не только заболевания легких, но и внелегочные патологические процессы. Основные причины кашля многообразны [10]:

- вдыхание различных раздражающих веществ (газы, пыль, в первую очередь — табачный дым);
- патология ЛОР-органов (ринит, сопровождающийся стеканием отделяемого носа по задней стенке глотки — postnasal drip syndrome, синуситы, фарингиты, ларингиты, серная пробка в ухе, длинная увула);
- патология системы дыхания (острые респираторные вирусные инфекции — ОРВИ, поражение бронхов и паренхимы легких, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких — ХОБЛ, рак, туберкулез и др.);
- патология сердечно-сосудистой системы, сопровождающаяся развитием сердечной недостаточности;
- патология пищевого канала, главным образом ГЭРБ;
- нежелательные эффекты при приеме лекарственных веществ (ингибиторов АПФ, амиодарона и др.), порошковых форм лекарственных препаратов, вдыхании кислорода;



Таблица 1. Этиология острых бронхитов

Возбудитель	%
Нет идентификации	29–84
<i>Вирусы</i>	
<i>Adenovirus</i>	3–4
<i>Influenza</i>	1–25
<i>Parainfluenza</i>	1–25
<i>Rhinovirus</i>	8–33
<i>Coronavirus</i>	4–13
RSV	10
<i>«Типичные» бактерии</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28
<i>Hemophilus influenzae</i>	10
<i>Bordetella pertussis</i>	12–21
<i>«Атипичные» бактерии</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–25
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1–25

• психоэмоциональные расстройства, в том числе психогенный (привычный) кашель.

Несмотря на различие этиологических факторов, наиболее частой причиной кашля является острый бронхит. Подавляющее большинство случаев острого кашля обусловлено респираторно-вирусными инфекциями, причем инфекционно-воспалительный процесс может локализоваться как в верхних, так и в нижних дыхательных путях.

Наиболее частыми этиологическими факторами острого бронхита являются различные вирусы. В таблице 1 представлена этиология острых бронхитов.

Несмотря на вирусную этиологию, до настоящего времени основными лекарственными препаратами для лечения острого бронхита являются различные антибиотики. В таблице 2 представлены данные о результатах лечения пациентов с острым бронхитом, которым назначали антибактериальную терапию, по сравнению с больными, которых лечили без применения антибиотиков. Как видим из приведенных данных, существенных различий в результатах лечения получено не было.

Таблица 2. Результаты лечения острого бронхита

Автор	Количество больных	Исход
Fahey	717	Отсутствие разницы
Smucny	779	Уменьшение кашля (RR, 0,69; 95% CI, 0,49–0,98) Уменьшение дней продуктивного кашля (–0,56 дня; 95% CI, –1,09–0,04)
Bent	727	Уменьшение дней с кашлем и отделением мокроты — 0,5 дня
Saint	1101	Изменение пиковой скорости выхода в пользу группы с антибиотиком 11 л/минуту (95% CI, 5,0–16,5)

Для лечения больных острым бронхитом используют самые различные группы лекарственных препаратов. С позиций доказательной медицины только некоторые из них имеют доказательную базу эффективности, полученную в ходе проведения многоцентровых рандомизированных исследований.

В таблице 3 представлены данные об эффективности разных групп препаратов в лечении острого бронхита.

Наиболее эффективной оказывается этиотропная терапия кашля, которая предполагает либо устранение причины кашля (отмена препаратов, вызывающих кашель, устранение контакта с аллергеном, отказ от курения), либо ликвидацию патологического процесса, ставшего причиной кашля (антибактериальная терапия пневмонии и других респираторных инфекций, терапия гастроэзофагеального рефлюкса, компенсация хронической сердечной недостаточности).

В качестве патогенетической терапии воспалительных заболеваний респираторной системы, являющихся наиболее распространенной причиной кашля, необходимо включить препараты, способствующие восстановлению реологических свойств мокроты и улучшающие дренажную функцию бронхов [1].

Существуют различные классификации противокашлевых препаратов. Согласно одной из них препараты, применяемые для удаления мокроты, делят на две основные группы:

• препараты, стимулирующие отхаркивание (секретомоторные);

Таблица 3. Эффективность препаратов в лечении острого бронхита

Эффективные	Вероятно эффективные и перспективные	Используемые с переменным успехом	Эффективность не установлена	Неэффективные или небезопасные
Антибиотики в целях профилактики (редких) осложнений фарингитов, вызываемых бета-гемолитическим стрептококком Анальгетики и противовоспалительные средства в целях облегчения симптоматики	Антибиотики в целях сокращения времени выздоровления у лиц с подтвержденным инфицированием <i>Hemophilic influenza</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> или <i>Streptococcus pneumonia</i> Бета-агонисты для сокращения продолжительности кашля Витамин С Эндоназальный гель с цинком для сокращения длительности симптомов простуды Противоотечные средства для кратковременного уменьшения симптоматики, вызванной отеком Антигистаминные препараты	Антибиотики в целях сокращения периода выздоровления у больных острым бронхитом, фарингитом, синуситом	Пастилки с цинком Препараты эхинацеи в лечебных целях Препараты эхинацеи в профилактических целях Паровые ингаляции	Антибиотики у лиц с простудными заболеваниями, кашлем и болью в горле Противоотечные средства, длительно применяемые для уменьшения симптоматики, вызванной отеком



• муколитические (или секретолитические) препараты.

Секретомоторные препараты усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению.

Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты. Условно препараты этой группы делят на две подгруппы: рефлекторного и резорбтивно-го действия.

Средства рефлекторного действия (препараты термопсиса, истода, алтея и других лекарственных растений, натрия бензоат, терпингидрат и др.) при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, в результате чего усиливается секреция слюнных желез и слизистых желез бронхов. Ряд препаратов рефлекторного действия частично обладает также резорбтивным эффектом: содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

Ко второй подгруппе относятся препараты резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид, частично — натрия гидрокарбонат и др.), которые, всасываясь в пищевом канале, выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, стимулируя бронхиальные железы и вызывая непосредственное разжижение (гидратацию) мокроты.

Муколитические препараты разжижают мокроту в результате расщепления сложных муцинов, что ведет к уменьшению ее вязкости и облегчению эвакуации.

Выделяют три группы муколитических препаратов:

- протеолитические ферменты;
- аминокислоты с SH-группой;
- мукорегуляторы.

На рисунке 1 представлена другая классификация противокашлевых препаратов.

Практический врач ежедневно сталкивается с проблемой выбора мукоактивного вещества. На современном фармацевтическом рынке существует огромное множество препаратов, использующихся для лечения кашля.



Рис. 1. Классификация противокашлевых препаратов

Однако назначение синтетических муколитических препаратов требует дифференцированного подхода с учетом нежелательных эффектов каждого препарата. Так, ацетилцистеин следует с осторожностью назначать пациентам с бронхообструктивным синдромом, так как в 30% случаев отмечается усиление бронхоспазма. Ограничивает использование ацетилцистеина опасность развития желудочно-кишечных расстройств при приеме внутрь. Среди побочных эффектов в отдельных случаях наблюдаются нарушения в деятельности пищеварительного канала (тошнота, рвота, изжога, понос), изредка встречается гиперчувствительность в виде крапивницы и бронхоспазма. Одновременный прием нитроглицерина и ацетилцистеина может привести к усилению вазодилатирующего эффекта нитроглицерина. Препараты карбоцистеина не следует назначать больным сахарным диабетом, так как в одной столовой ложке сиропа содержится 6 г сахарозы. Не рекомендуется применять карбоцистеин беременным и кормящим матерям. Длительный прием карбоцистеина может вызвать запоры. Побочные явления при приеме амброксола наблюдаются редко и проявляются в виде тошноты, боли в животе, аллергических реакций, сухости во рту и носоглотке. Использование протеолитических ферментов в качестве муколитиков в настоящее время не рекомендуется в связи с возможным повреждением легочного матрикса и высоким риском развития серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов.

В то же время, благодаря современным технологиям получили широкое распространение средства растительного происхождения, которые по своему отхаркивающему и муколитическому эффекту не уступают синтетическим, а в некоторых случаях — оказывают еще и дополнительное противовоспалительное действие. В настоящее время фитопрепараты становятся предметом осознанного выбора благодаря относительной безвредности, мягкости действия, доступности, эффективности. Уровень развития современной фармацевтической промышленности дает возможность выпускать многокомпонентные (комбинированные) фитопрепараты высокого качества, содержащие строго дозированное количество действующего вещества, что обеспечивает

Растительные отхаркивающие средства



- Плющ лекарственный (*Hedera helix L.*)
- Алтей (*Radices Althaeae*)
- Багульник болотный (*Herba Ledi Palustris*)
- Девясил (*Rhizoma cum radicibus Inulae Helenii*)
- Душица (*Herba Origanii vulgaris*)
- Мать-и-мачеха (*Folia Farfarae tussilaginis*)
- Истод (*Radices Polygalae*)
- Подорожник большой (*Folia Plantaginis majoris*)
- Синюха (*Rizoma cum radicibus Polemonii*)
- Сосна (*Turiones Pini*)
- Термопсис (*Herba Thermopsisidis*)
- Тимьян (*Herba Serpylli*)
- Фиалка трехцветная (*Herba Violae tricolori*)

8

PROSPAN®

2004

Рис. 2. Растительные отхаркивающие средства

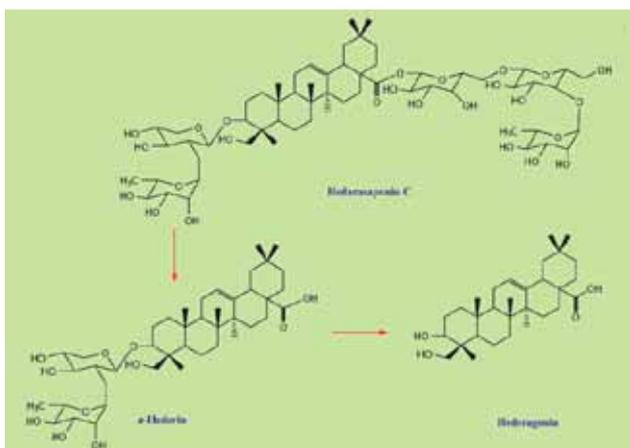


Рис. 3. Состав препарата Проспан

гарантированную безопасность и эффективность лечения. В связи с этим все чаще в медицинской практике используются природные отхаркивающие лекарственные средства. На рисунке 2 представлены лекарственные растения, применяемые для лечения кашля.

Среди всего разнообразия противокашлевых лекарственных средств хотелось бы особое внимание обратить на Проспан. Основным компонентом Проспана является экстракт листьев плюща. Биологическая активность препарата обусловлена содержанием тритерпеновых сапонинов: гликозиды гедерагенина (α -гедерин, гедерасопонин С, гедеракозид А, пастухозид А, гедераколхизид Д, гликозид олеаноловой кислоты — гедерасопонин [рис. 3]); а также в состав входят углеводы: фруктоза, сахароза, рафиноза, стахиозы, галактоза, пектин; дубильные вещества; стероиды: холестерин, кампестерин, стигмастерин, ситостерин, α -спинастерин, 5α -стигмастен-7-ол- 3β ; кумарин скополетин; гидроксикоричные кислоты: кофейная, хлорогеновая; органические кислоты: муравьиная, яблочная; алкалоид эметин; флавоноиды: рутин, 3-рамнозил-глюкозид кемпферол; антоциан 3-глюкозид цианидина; витамины: аскорбиновая кислота, токоферол, группы В, каротин; эфирное масло; смолы.

Механизм действия препарата Проспан доказан на клеточном уровне. Секретолитический эффект экстракта объясняется дозозависимым действием сапониновых гликозидов, содержащихся в листьях плюща; основой его спазмолитических свойств являются парасимпатолитические эффекты определенных гликозидов, входящих в состав препарата. Активация β_2 -рецепторов в клетках мышц бронхов и эпителия легких стимулирует адренергические эффекты. Это приводит к снижению содержания внутриклеточного Ca^{2+} в мышцах бронхов и расслаблению бронхов. Одновременно с этим процессом в результате стимуляции β_2 -рецепторов эпителиальные альвеолярные клетки легких II типа продуцируют большее количество сурфактанта. Таким образом, экстракт из листьев плюща усиливает секрецию бронхиальных желез, оказывает муколитическое, отхаркивающее и умеренное бронхолитическое действие, а также обладает тонизирующим эффектом. Помимо этого, доказано противовоспалительное и антисептическое действие экстракта.

Очень важным аспектом фармакодинамики препарата Проспан является отсутствие угнетающего действия на дыхательный центр продолговатого мозга, в отличие от препаратов, содержащих кодеин и другие синтетические противокашлевые средства центрального действия.

Все вышеописанные свойства позволяют применять Проспан для лечения пациентов с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, такими как бронхит, трахеобронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, бронхоспазм, с кашлем различной этиологии. Проспан можно применять при любом виде кашля (сухом и влажном). Также нельзя не отметить возможность применения препарата для лечения детей, в том числе грудного и младшего возраста, беременных, кормящих грудью. Единственным противопоказанием к применению этого препарата является индивидуальная непереносимость экстракта плюща.

Препарат выпускается в двух формах — сироп и таблетки шипучие форте. Сироп обладает приятным фруктовым вкусом, благодаря чему его с удовольствием принимают дети. Легко сочетается с любыми другими препаратами. Шипучие таблетки предназначены для взрослых и детей от 4 лет. Их можно растворять как в теплой, так и холодной воде; но прием горячего напитка усиливает бронхолитическое действие Проспана. Дозировка Проспана: взрослые и дети старше 10 лет принимают по 5 мл сиропа 3 раза в сутки (соответственно 630 мг действующего вещества). При необходимости для взрослых доза может быть увеличена до 7,5 мл сиропа 3 раза в сутки (соответственно 945 мг действующего вещества). Дети в возрасте 6–9 лет принимают по 5 мл сиропа 3 раза в сутки (соответственно 630 мг действующего вещества), в возрасте 1–5 лет — по 2,5 мл сиропа 3 раза в сутки (соответственно 315 мг действующего вещества), в возрасте до 1 года — по 2,5 мл сиропа 2 раза в сутки (соответственно 210 мг действующего вещества). Лечение препаратом должно продолжаться не менее 7 дней даже при легких воспалительных процессах в дыхательных путях. Для получения продолжительного терапевтического эффекта рекомендуется продолжение лечения еще на протяжении 2–3 дней после исчезновения симптомов заболевания.

Проспан — наиболее изученный растительный препарат из группы отхаркивающих средств. Безопасность препарата Проспан изучалась в Германии начиная с 1955 года. Опыт его применения — 250 млн пациентов за более чем 50 лет.

Эффективность Проспана доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях. Безопасность проверена в постмаркетинговых исследованиях, включающих более 60 тысяч пациентов, при этом побочные эффекты в виде послабления стула в группе маленьких детей (ввиду наличия сорбитола) наблюдались только у 0,22% пациентов.

В 1993 году было проведено клиническое исследование Проспана в сравнении с амброксолом при хроническом бронхите. Его результаты показали, что



эффективность Проспана не уступала амброксолу по муколитическому эффекту. Однако Проспан достоверно лучше по показателям «уменьшение кашля», «эффективность отхаркивания», а также достоверно лучше влияет на функциональные показатели дыхания.

В ходе исследования препарата Проспан, проведенного в 1998 году у пациентов в возрасте от 4 до 12 лет с бронхиальной астмой, группа, которая принимала стандартизированный экстракт плюща, показала достоверно лучшие результаты, чем пациенты, принимающие плацебо. Очень важно, что исследователи доказали бронхолитический эффект Проспана уже через три часа после его приема.

Одно из самых масштабных исследований было проведено в 2002 году. В нем принимали участие 52 478 детей (0–12 лет) с различными заболеваниями бронхолегочной системы. Лишь у 0,22% наблюдались побочные эффекты (в основном — слабительный вследствие содержания в препарате сорбитола). В 2007 году в 13 крупных регионах России проведено изучение эффективности и безопасности препарата Проспан (сироп). Он был включен в комплексную терапию 5163 детей (1 месяц — 14 лет), страдающих ОРВИ (острый ларинготрахеит, острый бронхит). Побочных реакций и нежелательных эффектов при его применении, в том числе у детей с atopическими заболеваниями в анамнезе (2,7%), не наблюдалось.

Также эффективность и переносимость экстракта из листьев плюща (Проспан) изучена в многоцентровом постмаркетинговом исследовании у 5181 ребенка в возрасте от 0 до 14 лет и 4476 взрослых (всего 9657 человек). Все включенные в исследование пациенты болели острым или хроническим бронхитом. Диагноз в каждом случае устанавливал лечащий врач в соответствии с действующими в его стране правилами. В исследование не включали больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, тяжелыми заболеваниями легких, болезнями почек, анамнестическими указаниями на повышенную чувствительность к экстракту из листьев плюща и непереносимость фруктозы (входит в состав сиропа), одновременным приемом других муколитических и/или противокашлевых средств, а также беременных и кормящих женщин.

Сироп от кашля, содержащий экстракт из листьев плюща (Проспан) назначался всем включенным в исследование больным и дозировался в соответствии с рекомендациями производителя с учетом возраста пациента. Длительность терапии составила 7 суток. Назначение других лекарств (антибиотиков, жаропонижающих, нестероидных противовоспалительных средств и др., за исключением муколитических и/или противокашлевых препаратов) оставлялось на усмотрение лечащего врача.

Спустя 7 дней лечения улучшение или полное отсутствие симптомов (кашель, отхождение мокроты, одышка, боль в грудной клетке и т.д.) установлено в 95,1% случаев, причем эффективность терапии была сопоставимой у детей и взрослых. При этом хорошая и очень хорошая переносимость зарегистрирована в 96,6% наблюдений.

Побочные эффекты (преимущественно со стороны пищевого канала) имели место в 2,1% случаев и послужили причиной досрочного прекращения лечения всего у 0,5% включенных в исследование больных. Следует отметить, что риск развития побочных эффектов не отличался в случаях монотерапии Проспаном и сочетания Проспана с антибиотиками [28].

Сходные результаты были получены у 1350 больных хроническим бронхитом в возрасте от 1 до 98 лет (в том числе 165 детей в возрасте до 12 лет включительно) при использовании шипучих таблеток форте от кашля (Проспан). Препарат назначался всем включенным в исследование больным и дозировался в соответствии с рекомендациями производителя с учетом возраста пациента. Длительность терапии составила 4 недели. Ко времени завершения лечения позитивная динамика кашля (исчезновение и улучшение) по сравнению с началом терапии установлена у 92,2% больных, отхождения мокроты — у 94,2%, одышки — у 83,1%, боли в грудной клетке — у 86,9% обследованных. Нежелательные лекарственные явления (побочные эффекты) были редкими — только в 0,2% случаев (отрыжка и тошнота) и, по-видимому, не связаны с исследуемым препаратом [29].

Таким образом, эффективность и безопасность Проспана в разных лекарственных формах (сироп, таблетки шипучие форте) подтверждена в исследованиях у детей и взрослых больных с острым и хроническим бронхитом, причем как при непродолжительном (7 дней), так и длительном (4 недели) применении. Обе лекарственные формы — сироп от кашля и шипучие таблетки форте от кашля — в настоящее время доступны и в нашей стране. Выбор приемлемой для каждого конкретного пациента лекарственной формы будет способствовать повышению приверженности к терапии и, следовательно, улучшению результатов лечения больных с кашлем.

Проспан — один из немногих препаратов, которые хорошо изучены в Украине. Исследования по нему начались более 7 лет назад. В частности, Проспан сравнивался с амброксолом и ацетилцистеином. Препарат продемонстрировал достоверные результаты в отношении как кашля, так и разжижения мокроты. Бронхолитический эффект Проспана был значительным и достоверным. Эффективность Проспана признана высокой в 96% случаев. Переносимость была хорошей или очень хорошей в 100% случаев.

Авторами было проведено ограниченное клиническое исследование Проспана у больных острым бронхитом, протекающим с бронхообструктивным синдромом.

В исследовании принимали участие 40 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении. Основную группу составили 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст — $36,6 \pm 3,6$ года), контрольную — также 20 больных (11 мужчин и 9 женщин, средний возраст — $32,5 \pm 4,2$ года).

Все больные предъявляли жалобы на кашель с отделением мокроты. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, рассеянные сухие и/или влажные хрипы.

Пациенты основной группы получали исследуемый препарат Проспан.



Оценка эффективности и безопасности исследуемого препарата проводилась на основании критериев в баллах по специальной шкале с последующей статистической обработкой. Результаты сравнивались в контрольной и основной группах.

Для оценки терапевтической эффективности исследуемого препарата до начала лечения и после его окончания регистрировались субъективные жалобы, данные объективного обследования, проводились общепринятые лабораторные исследования, микроскопическое исследование мокроты, определялась функция внешнего дыхания.

Кроме того, на 1-й, 3-й, 7-й день лечения проводили объективное исследование, регистрировались субъективные жалобы и побочные явления, возникшие в процессе проводимой терапии.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим критериям (в баллах):

- выраженность кашля: 0 — кашля нет; 1 — незначительный кашель; 2 — умеренный кашель; 3 — сильный кашель;
- характер мокроты: слизистая; слизисто-гнойная; гнойная;
- количество мокроты: отсутствует; незначительное; умеренное; значительное;
- выраженность одышки: 0 — одышка не беспокоит; 1 — одышка при значительной физической нагрузке; 2 — одышка при умеренной нагрузке; 3 — одышка при незначительной физической нагрузке; 4 — одышка в состоянии покоя;
- эффективность кашля оценивали по количеству кашлевых толчков, необходимых для получения первой порции мокроты;
- адгезивность мокроты оценивали по усилию, необходимому для отрыва покровного стекла от мокроты с помощью тензометрической системы:

$$A = F/S,$$

где F — усилие отрыва, S — площадь покровного стекла;

- показатели функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, максимальные объемные скорости на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ (МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}), пиковая скорость выдоха (ПСВ).

Первый осмотр пациентов был проведен через 24 часа после начала приема препарата исследования. Большинство больных отмечали хорошую переносимость препарата. Ни в одном случае препарат не был отменен.

Наиболее характерными изменениями на 3-й день терапии Проспаном основной группы были уменьшение выраженности одышки у 80% больных, уменьшение выраженности кашля у 85% больных, уменьшение его болезненности у 80% больных, а также увеличение его эффективности. В среднем для получения плевка мокроты понадобилось меньше кашлевых толчков по сравнению с началом лечения. Переносимость препарата была хорошей у всех больных.

На 7-й день лечения 85% больных отметили существенное уменьшение одышки. Уменьшение выраженности

кашля и его болезненности отметили 90% больных, практически все больные указали на улучшение отхождения мокроты.

После окончания лечения уменьшение одышки отметили все больные, выраженность кашля уменьшилась у 96% больных, умеренная болезненность при кашле сохранялась у 2 пациентов.

Облегчение откашливания мокроты коррелировало с улучшением адгезивных свойств мокроты. По сравнению с началом лечения адгезивность мокроты уменьшилась почти в 2,5 раза.

Динамика суммарного индекса симптомов бронхообструкций в нашем исследовании достоверно продемонстрировала высокую эффективность раннего назначения (в первые 1–3 суток) препарата Проспан у пациентов с острым обструктивным бронхитом. К 5-му дню терапии Проспаном отмечено более быстрое (достоверно значимое) исчезновение симптомов бронхообструкции на фоне уменьшения клинических признаков острого бронхита.

Дистантные свистящие хрипы были отмечены у 80% больных, а к 5-му дню терапии — у 20% пациентов основной группы. Физикальные симптомы бронхиальной обструкции до начала терапии были характерны для всех наблюдаемых больных. К 5-му дню терапии симптомов бронхообструкции не было более чем у половины больных, получавших Проспан.

Таким образом, среди разнонаправленных эффектов экстракта из листьев плюща, а именно — отхаркивающего, секретолитического и бронхоспазмолитического, наиболее уникальным и отличающим его от других препаратов от кашля (растительных или синтетических), является бронхоспазмолитическое действие. В связи с этим Проспан можно рекомендовать и при респираторных инфекциях, сопровождающихся обструкцией. Это могут быть как острые, так и хронические состояния, протекающие с обратимым сужением дыхательных путей. Необходимо только учитывать, что бронхолитический эффект, в отличие от действия β₂-адреномиметиков, отсроченный и развивается через 24–48 часов от начала терапии, предупреждая дальнейшее прогрессирование бронхообструкции. Кроме того, в лечении обструктивных и необструктивных форм поражения бронхов всегда нужно помнить об этиологии болезни (коклюш, микоплазмоз, хламидиоз, в том числе персистирующий). Длительность респираторных симптомов и неэффективность отхаркивающей терапии часто связана с неадекватностью комплексного лечения болезни. Устранение аллергического и/или инфекционного воспаления применением антиаллергических и антибактериальных препаратов надежно купирует обострение хронического заболевания или приводит к излечению.

Выводы

Таким образом, проведенное авторами открытое сравнительное мультицентровое исследование показало, что Проспан является эффективным натуральным лекарственным препаратом терапии острого обструктивного бронхита.



Литература

1. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики // РМЖ. – 2010. – №18 (18). – С. 1145–1148.
2. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А. Кашляющий больной // Consilium Medicum. – 2003. – №5 (10). – С. 552–557.
3. Дворецкий Л.И. Кашель: дифференциальный диагноз // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, №3. – С. 5–8.
4. Деягин В.М. Кашель, тактика врача и выбор препарата // РМЖ. – 2008. – №16 (3). – С. 129–132.
5. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // РМЖ. – 2010. – №17 (18). – С. 1–6.
6. Овчаренко С.И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению // Consilium Medicum. – 2006. – №8 (1). – С. 3–6.
7. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита // РМЖ. – 2001. – №9 (5). – С. 201–206.
8. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель // Consilium Medicum. – 2004. – №6 (10). – С. 720–728.
9. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. – Рязань, 2000.
10. Cough. Understanding and treating a problem with many causes. – American College of Chest Physicians, 2000.
11. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough // Lancet. – 2008. – Vol. 19, №371. – P. 1364–1374.
12. Kardos P., Berck H., Fuchs K.H. et al. Guidelines of the german respiratory society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough // Pneumologie. – 2010. – Vol. 64, №6. – P. 336–373.



Гомеопатический препарат в лечении кашля

Воспалительная патология органов дыхания всегда являлась самой актуальной проблемой клинической пульмонологии. Это объясняется распространенностью и нередко тяжелым течением бронхолегочных заболеваний. Известно, что загрязнение окружающей среды, загазованность атмосферы, производственные вредности, курение увеличивают рост патологии дыхательной системы, а факторы, которые снижают иммунитет (алкоголизм, ВИЧ-инфекция), способствуют более быстрому развитию гнойно-деструктивных процессов в легких. Кроме того, значительный удельный вес поражения органов дыхания связан с повышением заболеваемости во время периодических вспышек гриппа и других вирусных заболеваний дыхательной системы (парагриппозных, аденовирусных и др.). В последнее время необоснованное применение современных антибиотиков привело к появлению новых клинических проблем — распространенности аллергических, аутоиммунных и грибковых заболеваний, дисбиозов слизистой оболочки, антибиотикорезистентности. Существенно изменилась также структура инфекционной патологии легких и плевры — увеличился удельный вес нозокомиальных, анаэробных и грибковых инфекций. Во всем мире наблюдается рост количества хронических заболеваний легких (хронический бронхит, хронические нагноительные легочные процессы, бронхоэктатическая болезнь, а также заболевания, обусловленные наследственными факторами и пороками развития органов дыхания).

Одним из основных симптомов бронхолегочной патологии является кашель. При неспецифических острых инфекциях верхних дыхательных путей он часто становится основной жалобой больных наряду с лихорадкой и симптомами инфекционной интоксикации. При хронической патологии легких, которая сопровождается бронхоспазмом, например, при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), бронхиальной астме, кашель может отходить на второй план, уступая место одышке. Так или иначе, частый кашель снижает качество жизни и уровень социального функционирования пациентов.

Длительный кашель ведет к экономическим потерям, так как многие пациенты самостоятельно в течение многих месяцев принимают безрецептурные противокашлевые средства не всегда обоснованно. Изнуряющий кашель нарушает сон, аппетит, работоспособность и может приводить к дополнительным проблемам для пациента и опасным осложнениям. Может появиться головная боль, рвота, носовые кровотечения. Формирование паховых и диафрагмальных грыж, нарушение мозгового кровотока и обморочное состояние (беталепсия), нарушение сердечного ритма, недержание мочи, перелом ребер, разрыв эмфизематозных участков легкого с развитием спонтанного пневмоторакса также могут быть связаны с непродуктивным кашлем. С инфекциями верхних дыхательных путей, которые сопровождаются затяжным кашлем, связано большее число случаев нетрудоспособности, чем с любыми другими заболеваниями.

Кашель является защитно-приспособительной реакцией, которая предохраняет и очищает трахеобронхиальное дерево от различных раздражающих агентов (мокроты, инородных тел) и предупреждает развитие механического препятствия, нарушающего проходимость воздухоносных путей. Основным механизмом выведения трахеобронхиального секрета является функционирование реснитчатого эпителия трахеи и бронхов, осуществляющих мукоцилиарный клиренс. Он играет ведущую роль в освобождении содержимого воздухоносных путей, начиная от полости носа и заканчивая терминальными бронхиолами. В случаях избыточной продукции трахеобронхиального секрета или при нарушенном мукоцилиарном клиренсе функция выведения содержимого в значительной степени осуществляется с помощью кашля. Основную роль в удалении содержимого из альвеол играют альвеолярные макрофаги. Функционирование транспортного механизма нарушается при инфекциях, воспалении, аллергии и других патологических состояниях.

Кашель может иметь различную частоту, интенсивность, периодичность, быть болезненным, продуктивным или непродуктивным. Характер его вместе



с анамнестическими, аускультативными, лабораторными данными помогает установить правильный диагноз. В первую очередь, оценивается давность кашля (острый или хронический) и его продуктивность. Острым является кашель, который сохраняется не более 3 недель, подострым — в течение 3–8 недель и хроническим — более 8 недель.

Кашель — один из симптомов бронхита, который развивается вследствие инфекции и раздражения нижних (верхних) дыхательных путей. Он также может быть вызван стеканием отделяемого секрета по задней стенке носоглотки при риносинусите, а может быть обусловлен трахеобронхитом, когда присутствует воспаление и отечность слизистой оболочки нижних дыхательных путей. Как правило, такой бронхит имеет острое начало и сопровождается симптомами интоксикации (общая слабость, потливость, озноб, субфебрильная температура тела). Кашель обычно сначала сухой, затем продуктивный с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Абсолютными критериями диагноза бронхита являются специфические изменения, выявляемые при бронхоскопии и при цитологическом исследовании мокроты. Потливость, испарина могут являться признаками общей интоксикации на фоне инфекции.

Острый кашель, вызванный вирусной инфекцией, может осложнять течение ряда инфекционных заболеваний, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусной, риновирусной и другими инфекциями. Острый бронхит как самостоятельное заболевание встречается довольно редко, он обычно сочетается с поражением носоглотки, гортани, трахеи, легких, когда снижаются защитные свойства слизистой оболочки. Чаще бронхитом болеют весной и осенью, когда стоит сырая холодная погода, т.е. в развитии бронхита важную роль играет простудный фактор. Нередко острый бронхит возникает при наличии хронических очагов инфекции в околоносовых пазухах (синусит), при гипертрофии носоглоточной и небной миндалин, при иммунодефицитных состояниях, аллергических заболеваниях, курении (в том числе пассивном).

Острый кашель может быть проявлением более серьезных заболеваний или их осложнений, таких как пневмония, эмболия легочной артерии, рак легких, пневмоторакс, отек легких.

Хронический кашель обычно сопровождает ХОЗЛ. При этом важна оценка этого симптома в динамике. Учащение приступов кашля или изменение его характера в сторону увеличения количества мокроты, появление гнойного содержимого и/или крови в ней, могут свидетельствовать о прогрессировании заболевания. При продуктивном кашле важно цитологическое исследование мокроты для определения глубины поражения дыхательной системы и характера воспалительного процесса (нейтрофильного или эозинофильного). Наличие спиралей Куршмана и кристаллов Шарко–Лейдена не потеряли своей актуальности в постановке диагноза бронхиальной астмы, несмотря на имеющиеся другие методы диагностики этого заболевания. Кроме того, микробиологическое исследование помогает определить возбудителя инфекционного заболевания и скорректировать антимикробную терапию, особенно в случае затяжного процесса.

Таким образом, в большинстве случаев кашель является неспецифическим симптомом и не позволяет сделать какие-либо диагностические выводы без учета анамнеза и результатов объективного обследования.

Важно помнить о том, что кашель может быть симптомом заболеваний не только дыхательных путей, но и других органов и систем. Затрудненное дыхание и приступообразный сухой кашель наблюдаются при сдавлении трахеи и бронхов опухолями средостения, увеличенной щитовидной железой, аневризмой аорты. Причиной кашля также может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прием некоторых гипертензивных препаратов из класса ангиотензин-превращающего фермента.

Оценка характеристики кашля играет важную роль в назначении комплексной терапии. Арсенал имеющихся на фармакологическом рынке противокашлевых препаратов велик и включает средства с различными механизмами действия, поэтому важно использовать их с учетом причины кашля и механизмов его развития. Лечение кашля включает в себя устранение (или ослабление) действия провоцирующих факторов, этиотропную или патогенетическую терапию заболевания, одним из симптомов которого является кашель, и собственно воздействие на кашель. В последнем случае терапевтическое вмешательство может быть направлено либо на его подавление, либо на облегчение отхождения содержимого бронхов. Так, например, влажный кашель в фазе разрешения острого бронхита способствует выведению слизи и очищению дыхательных путей. В этом случае дополнительное вмешательство не оправдано. При продуктивном кашле с вязкой, трудноотделяемой мокротой санирующий эффект кашля снижается, и для его коррекции необходимо назначить муколитик, который улучшает отделение мокроты, изменяя реологические свойства бронхиального секрета. При выделении небольшого количества мокроты показано назначение отхаркивающих средств, которые стимулируют работу слизистых желез бронхов для увеличения объема мокроты. При появлении сухого навязчивого кашля и в случаях, когда развитие кашлевого рефлекса не связано с бронхолегочными заболеваниями, целесообразно назначать противокашлевые средства, которые обладают способностью угнетать кашлевой рефлекс на уровне продолговатого мозга. Они снижают чувствительность рецепторов эфферентных окончаний блуждающего нерва. Иногда при таком кашле достаточно назначить бронхолитики и/или лекарства противоотечного действия.

Одним из препаратов, который имеет системное лечебное действие, обусловленное объединением и взаимным потенцированием активных компонентов, является гомеопатический препарат АТМА, который обладает бронхолитическим, муколитическим, противовоспалительным, иммуномодулирующим и противоаллергическим действием.

АТМА устраняет спазм и снижает неспецифическую реактивность бронхов, уменьшает одышку, позволяет сократить частоту и интенсивность приступов удушья. Улучшает количественные (объем продукции) и качественные (физико-химические) характеристики



мокроты, способствует разжижению и эффективному отхождению густой слизи, восстанавливает работу мерцательного эпителия бронхов. Противовоспалительное действие препарата предупреждает поражение бронхов свободными радикалами и протеазами, защищает легочный кровоток от действия медиаторов воспаления, уменьшает воспалительную инфильтрацию и отек слизистой оболочки, предотвращает развитие склеротических изменений в бронхах и легких. Кроме того, улучшает состояние системного иммунитета, нормализует функциональное состояние клеточного звена и показатели гуморального иммунитета (уровень Ig E и циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК), а также уменьшает степень антигенной стимуляции, способствует стабилизации мембран тучных клеток, снижает эозинофилию. Препарат повышает эффективность комплексной терапии бронхиальной астмы, усиливает бронхолитическое действие ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов, позволяет сократить кратность приема или дозу препаратов базисной терапии.

При лечении бронхита, в том числе обструктивного, АТМА уменьшает бронхообструктивный синдром, способствует улучшению динамики клинических симптомов, показателей функции внешнего дыхания и субъективных проявлений. В терапии хронического бронхита, в том числе кашля курильщика, облегчает откашливание, улучшает дыхание, общее состояние и качество жизни, предупреждает развитие необратимых изменений в бронхах и легких. Способствует быстрому устранению астенического симптомокомплекса гипоксического и инфекционного генеза. Препарат стимулирует индивидуальные компенсаторные возможности организма, повышает неспецифическую реактивность и сопротивляемость организма к инфекциям. Улучшает психометрические параметры качества жизни больных.

Показанием для назначения этого препарата является кашель инфекционной, аллергической или смешанной этиологии; острый и хронический бронхит, в том числе с обструктивным синдромом, а также в комплексной терапии бронхиальной астмы и при кашле курильщика.

Производителем АТМЫ является австрийская фирма «Рихард Биттнер АГ». Выпускается препарат во флаконах по 100 мл, которые содержат в равном количестве (по 10 мл) пять компонентов в десятичном разведении: *Sambucus nigra* (D1), *Natrium sulfuricum* (D6), *Dulcamara* (D6), *Arsenicum album* (D12) и *Tartarus emeticus* (D12).

АТМА относится к гомеопатическим препаратам, а в основе гомеопатического метода лечения лежит принцип подобия, предложенный Ганеманом в 1810 году. Он давал больному такое лекарство в малых дозах, которое в больших дозах вызывало симптомы, подобные симптомам данного больного. Убедившись в правильности своей концепции, Ганеман для своего метода лечения взял принцип Гиппократата — подобное лечится подобным, а метод лечения назвал гомеопатией (*homiois* — подобный, *pathos* — болезнь).

Sambucus nigra — бузина черная. Растение известно еще со времен Гиппократата, Галена и Парацельса. Оно

применялось при различных заболеваниях дыхательных путей и при суставном ревматизме. В настоящее время средство продолжает использоваться в аллопатии в качестве вяжущего, потогонного, мочегонного, а также для полоскания полости рта. *Sambucus nigra* введено в гомеопатию Ганеманом в 1819 году. Он установил, что главным симптомом *Sambucus* является отек кожи, слизистой оболочки и спазмы гладких мышц, возникающие в различных частях тела, но чаще — в верхних дыхательных путях. В классической гомеопатии *Sambucus* заняло определенное место в терапии заболеваний дыхательных путей, проявляющихся спазмами и отеками. К таким заболеваниям относятся круп, бронхиальная астма и коклюш.

Второй компонент — *Natrium sulfuricum*, сульфат натрия (глауберова соль) — входит в состав некоторых минеральных вод (карловарской, моршинской и др.). Применяется в гомеопатии у лиц «водородной» конституции, которые не переносят сырости, холодного купания, тумана, дождя, перемены погоды сухой на дождливую. Главными показаниями служат: хронический ринит с обильным желто-зеленым, густым отделяемым, бронхиальная астма с проявлением приступов около 4–5 часов утра, усиливающаяся от сырости и холода, а также неразрешающаяся пневмония с болью в левой половине грудной клетки.

Следующий компонент — *Dulcamara*, дулькамара (паслен горько-сладкий). Как лекарственное средство известно в медицине с XIII века и до середины XIX века пользовалось большим почетом. Назначалось при кожных заболеваниях, подагре и при заболеваниях дыхательных органов в качестве средства, усиливающего секрецию слизистой оболочки дыхательных путей. Главным показанием в гомеопатии для органов дыхания служат ринит — сначала сухой, а затем слизистый, с ухудшением на воздухе, с обилием мокроты; ларинготрахеит с охриплостью и сухим грубым кашлем, бронхиальная астма, бронхит.

Arsenicum album, арсеникум альбум или белая окись мышьяка, применяется чрезвычайно широко при самых различных заболеваниях. Главными показаниями при болезнях органов дыхания служат вазомоторный ринит, насморк водянистый, с головной болью, чиханьем с ухудшением на свежем воздухе и улучшением в комнате, а также ларинготрахеит, сухость и жжение в горле, охриплость, щекочущий кашель. Среди гомеопатов *Arsenicum* используется как один из самых популярных средств против астмы.

Последний компонент — *Tartarus emeticus*, или тартарус эметикус (рвотный камень). Терапевтическая ценность этого средства установлена в лечении пневмоний, особенно у детей и стариков, не имеющих сил самостоятельно освободиться от большого количества мокроты, переполняющей их дыхательные пути. Главными показаниями в гомеопатии при заболеваниях дыхательных путей являются острый и хронический бронхит, бронхиальная астма, эмфизема, коклюш, очаговая и крупозная пневмония, отек легких.

Таким образом, все компоненты, входящие в состав АТМЫ, давно известны в медицине и успешно применяются как в аллопатии, так и в гомеопатии.

**Применение:**

- взрослым и детям старше 12 лет — по 10 капель препарата в чистом виде или разведенных в 1 столовой ложке воды;
- детям в возрасте до 12 лет — по 2–7 капель препарата, разведенных в 1 столовой ложке воды;
- детям в возрасте до 1 года — по 1 капле препарата, разведенной в 1 чайной ложке воды или молока.

Препарат рекомендовано принимать 3 раза в сутки. В начале лечения, а также в случаях, требующих быстрого уменьшения выраженности симптомов заболевания, рекомендовано принимать препарат каждые 0,5–1 час до 8 раз в сутки до улучшения состояния, но не более 3 суток с переходом на стандартный прием — 3 раза в сутки.

Для повышения эффективности рекомендуется принимать препарат в промежутках между приемами пищи (за 30 минут до или через 1 час после еды), предварительно подержав препарат некоторое время во рту перед проглатыванием.

Курс лечения: острый бронхит — 2–4 недели, хронический необструктивный бронхит — 4 недели, профилактический курс — в течение 2–3 недель 2 раза в год. Хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, кашель курильщика — 2–3 месяца, профилактический курс — в течение 1,5–2 месяцев 2–3 раза в год.

Противопоказания и побочные эффекты отсутствуют.

В начале лечения возможно кратковременное усиление симптомов заболевания, свидетельствующее о действии препарата, эффективном дренировании бронхов и очищении их от накопившейся слизи. Это обострение — благоприятный признак, не требующий отмены препарата. Информация о каком-либо риске для плода и ребенка вследствие приема препарата в период беременности и кормления грудью до настоящего времени отсутствует, но при этом целесообразность применения препарата проводят с учетом соотношения польза/риск, которое определяет врач. Препарат не оказывает седативного действия

и не влияет на способность управления автотранспортными средствами или другими механизмами. Препарат можно назначать детям в соответствии с инструкцией, начиная с периода новорожденности.

Клинически значимое взаимодействие с другими фармакологическими средствами не установлено. Препарат можно комбинировать с любыми лекарственными средствами и методами лечения. Случаи передозировки не известны, возможность передозировки исключена.

Препарат хранится при температуре не выше 30°C в плотно закрытом флаконе, в оригинальной картонной упаковке. Поскольку АТМА содержит растительные и другие натуральные компоненты, возможны незначительные изменения вкуса и запаха или некоторое помутнение раствора, что не приводит к снижению эффективности препарата.

Таким образом, кашель — это сложная многокомпонентная защитно-приспособительная реакция организма. Непродуктивный кашель, приносящий физический и психологический дискомфорт, теряет свое физиологическое значение и зачастую требует симптоматического лечения. Выбор препарата должен быть обоснован механизмом действия и противокашлевой активностью лекарственного средства с учетом критерия польза/риск.

Литература

1. Дворецкий, Л. И. Кашляющий больной [Текст] / Л. И. Дворецкий, Н. А. Дидковский // *Consilium Medicum*. — 2003. — № 5 (10). — С. 552–557.
2. Синопальников, А. И. Дифференциальный диагноз: кашель [Текст] / А. И. Синопальников, И. Л. Клячкина // *Consilium Medicum*. — 2004. — № 6 (10). — С. 4–17.
3. Яшина, Л. А. Диагностические подходы при синдроме хронического кашля [Текст] / Л. А. Яшина, С. Г. Ищук // *Здоров'я України*. — 2009. — № 2 (1). — С. 11–12.
4. Вавилова, Н. М. Гомеопатическая фармакодинамика [Текст] / Н. М. Вавилова. — М.: Эверест, 1994. — Ч. 1, ч. 2.
5. Інструкція для медичного застосування препарату АТМА, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 07.09 2010 р. №758.



Міністерство охорони здоров'я України
 Запорізький державний медичний університет
 Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
**«Церебральна недостатність: морфогенез,
 нейропротекція та інтенсивна терапія»**
 11–12 жовтня 2012 року, м. Запоріжжя

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Церебральна недостатність: морфогенез, нейропротекція та інтенсивна терапія», що відбудеться 11–12 жовтня 2012 року в Запорізькому державному медичному університеті (№123 Реєстру з'їздів і конференцій Укрмедпатентінформу 2012 р., Посвідчення УкрІНТЕІ №238 від 14.03.2012).

Програмні питання конференції:

- Молекулярно-біохімічні механізми ішемічної нейродеструкції та її нейропротекція.
- Морфогенез церебральної недостатності при постстреміаційних, цереброваскулярних і нейродегенеративних хворобах.
- Інтенсивна терапія та протекція прогресування церебральної недостатності різного генезу.
- Оптимізація комплексної інтенсивної терапії мозкових інсультів.

Заїзд учасників — 10 жовтня 2012 р., матеріали конференції публікуються в фаховому журналі «Патологія».

Лист керівництва установи про включення Вашої доповіді в програму конференції, мобільний телефон та e-mail для зв'язку, публікацію (з підписом авторів і печаткою установи) та її електронний варіант з ілюстраціями на CD-диску, копію квитанції про сплату необхідно вислати **до 20 вересня 2012 р.** Туманському Валерію Олексійовичу, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна.

Інструкція щодо оформлення публікації

Стаття та тези друкуються через 1,5 інтервали (шрифт Times New Roman, розмір 14), відступи: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху і знизу — по 2 см. Зверху публікації друкується індекс УДК; нижче і посередині — прізвище та ініціали авторів, назва роботи (з великої букви, жирним шрифтом, рядковими [малими] літерами), повна назва установи (кожного разу — з нової строки); текст відокремлюється від «шапки» двома інтервалами. **Тези** (1 стор.) включають мету дослідження, матеріал і методи,

отримані результати і висновок. **Стаття** (до 8 стор.) українською чи російською мовою включає вступ, мету дослідження, матеріал і методи, отримані результати, висновки, список літературних джерел (*згідно з вимогами, опублікованими в Бюлетені ВАК України №5 2009 року, с. 26–30*) та дані про авторів: прізвище та ініціали, посада та місце роботи, телефон або e-mail для спілкування. Кольорові ілюстрації (не більше 4) в форматі TIFF або JPEG не менше 1024×2048 пікселів без їх редагування в фотошопі та підписи до них надсилаються на CD-диск.

До статті або тез на окремому аркуші додається трима мовами: прізвище та ініціали авторів, назва роботи, повна назва установи, ключові слова (до 5), коротке резюме, а також супровідний лист на бланку установи і експертний висновок. **Вартість публікації з резюме**: 1 сторінка — 40 грн; 1 кольорове фото — 40 грн.

Кошти на публікацію переводяться до 20 вересня 2012 р. Отримувач платежу: Запорізький державний медичний університет; ОКПО 02010741, р/р 31257273211582, Банк ГУДКСУ в Запорізькій області, МФО 813015. Призначення платежу: РВВ ЗДМУ, конференція, прізвище першого автора. Копію квитанції про сплату можна надіслати за e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua Гоцулі Риті Олександрівні.

Фармацевтичні фірми переводять благодійні внески **до 20 вересня 2012 р.** за реквізитами: Отримувач платежу: Запорізький благодійний фонд «Патолог» (ЗБФ «Патолог»); р/р 26002000096398 в ПАТ «Укрсоцбанк», ЄДРПОУ 25969311, МФО 300023. Призначення платежу: Безповоротна фінансова допомога, або добровільні пожертвування. Адреса фонду: 69050, м. Запоріжжя, Оріхівське шосе, 10.

Запрошення для участі в конференції буде надіслане до 1 жовтня 2012 р. на Ваш e-mail.

Телефон і телефакс для довідок: (061) 224-64-70 (061); +38(050) 484-78-42 e-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua

Оргкомітет



Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародним участєм
«Болевые синдромы в медицинской практике»
18-19 октября 2012 года г. Киев

Основные вопросы, которые будут рассматриваться на конференции:

- физиология и патофизиология боли;
- фармакология боли;
- методы оценки и измерения боли;
- диагностика и лечение болевых синдромов;
- невропатические болевые синдромы;
- головная боль;
- боль в спине;
- миофасциальные болевые синдромы;
- боль в онкологии;
- лицевая боль;
- болевые синдромы в ревматологии и клинике внутренних болезней;
- болевые синдромы в акушерстве, гинекологии и педиатрии;
- психогенные болевые синдромы;
- рефлекторные методы обезболивания.

Контакты:

Научная программа

Украинская ассоциация по изучению боли
кв. 50 лет Оборона Луганска, 1,
Луганск, 91045, Украина.
Тел.: +38 095-100-46-55
E-mail: info@pain.in.ua
Веб-сайт: www.pain.in.ua

Организационные вопросы

Гештальт консалтинг груп

просп. Победы, 67, г. Киев, 03062, Украина.
Тел.: +38 044-581-91-60
E-mail: alex-event@gestalt.com.ua
Веб-сайт: www.gestalt.com.ua

С более детальной информацией можно ознакомиться на сайте мероприятия: paincongress.com.ua

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі
Всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України
**«Інноваційні методи діагностики
та лікування ревматичних захворювань»**
25–26 жовтня 2012 р., м. Київ

Основні науково-практичні напрями Конференції

- застосування біологічної терапії згідно з міжнародними рекомендаціями та досвідом використання в Україні;
- коморбідні стани в ревматологічній практиці;
- застосування ГК, НПЗЗ;
- проблема глюкокортикоїдного та постменопаузального остеопорозу в ревматології;
- аспекти фармакотерапії системних хвороб сполучної тканини.

Будуть проведені наукові симпозиуми, диспути, круглі столи та майстер-класи.

Місце проведення Конференції

«Будинок кіно», вул. Саксаганського, 6
Проїзд до «Будинку кіно» – станції метро «Палац спорту», «Республіканський стадіон»

Реєстрація учасників

25 жовтня з 8.30 у вестибюлі «Будинку кіно».

Умови участі для делегатів та гостей

Організаційний внесок (вноситься під час реєстрації) включає участь у наукових заходах Конференції, отримання програмних матеріалів, відвідання виставки.

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

Адреса Оргкомітету:

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

Генеральний партнер: SERVIER (Франція)

Головні партнери: ABBOTT (США), HOFFMANN-La ROCHE Ltd (Швейцарія), JANSSEN (США), RICHTER GEDEON (Угорщина), MSD (США)

Президент Асоціації
ревматологів України,
академік НАМН України,
професор

В.М. Коваленко



Українське товариство клінічної лабораторної діагностики сумісно з Національним інститутом хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України запрошують Вас взяти участь у роботі з'їзду

«Сучасні методи лабораторної діагностики для внутрішніх та інфекційних хвороб»

який відбудеться у м. Києві 7-9 листопада 2012 року

згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2012 рік

Пріоритетні програмні питання:

- новітні технології діагностики порушень системи зсідання крові;
- сучасні лабораторні методи діагностики внутрішніх та інфекційних хвороб;
- організаційні питання.

Будуть проведені клінічні майстер-класи з найактуальніших лабораторних технологій.

Передбачена публікація лекцій, що увійшли до програми з'їзду, в журналі «Лабораторна діагностика».

Місце проведення з'їзду: м. Київ, Конча-Заспа, санаторій «Жовтень», головний корпус.

Проїзд: від станції метро «Видубичі», маршрутки в напрямку м. Обухів та м. Українка.

Оргкомітет:

61002, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України

тел.: (044) 408-63-55, тел./факс: (050) 593-71-19

e-mail: deyevlab@ukr.net

15-16 листопада 2012 року під проводом Українського товариства терапевтів в Києві на базі Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика відбудеться традиційна науково-практична конференція

«Дні гастроентерології в Україні»

Основними темами конференції будуть проблеми кишківника, печінки та підшлункової залози. Очікуються доповіді провідних вітчизняних та європейських фахівців, що займаються цими проблемами.

З питань участі в конференції прохання звертатися до оргкомітету за телефонами (044)2342912, (044)2342002.

Національна медична академія післядипломної освіти
П.Л. Шупіка МОЗ України
Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України

**Науково-практична конференція
«Актуальні інфекційні захворювання.
Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика»**

22-23 листопада 2012 року
конференц-зал НМАПО імені П.Л. Шупика,
Київ, вул. Дорогожицька, 9

Основні науково-практичні напрямки роботи:

- Вірусні та бактеріальні інфекції;
- Гострі вірусні та хронічні гепатити;
- Інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту;
- Геморагічні лихоманки;
- Протозойні інфекції, гельмінтози;
- Рідкісні та нові інфекції, в тому разі завезені інфекції;
- Атиповий перебіг;
- Внутрішньолікарняні інфекції;
- Антибактеріальні, противірусні препарати;
- Імунопрофілактичні засоби;
- Профілактичні засоби.
- Діагностичне обладнання, діагностикуми.

Науково-практична конференція внесена до Реєстру з'їздів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України на 2012 рік

Всі учасники конференції отримують **СЕРТИФІКАТИ**
Додаткова інформація за тел. 097-3766583, E-mail: conference_n@ukr.net



ВГО «Українська Асоціація боротьби з інсультом»
за підтримки

Міністерства Охорони Здоров'я України
Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка
Всесвітньої організації боротьби з інсультом (WSO)
Європейської асоціації боротьби з інсультом (ESO)

до Всесвітнього
дня боротьби
з інсультом

м. Київ, НМАПО,
вул. Дорогожицька, 9



Для фахівців



Інформаційно-освітній форум
для лікарів первинної ланки,
сімейних лікарів та населення

Інформаційно-освітній тиждень СТОП ІНСУЛЬТ – 2012

29 жовтня – Заходи до Всесвітнього дня боротьби з інсультом

ПРОГРАМА ТИЖНЯ

Інформаційно-освітній форум
АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ

Інформаційно-освітній захід
СТОП ІНСУЛЬТ

Позапрограмна
освітня сесія

1 листопада

- Стандарти надання та індикатори якості медичної допомоги при інсульті: уніфіковані клінічні протоколи
- Сесія Школи профілактики інсульту
- Сесія Школи об'єктивної неврології
- Арт-сесія «Стоп інсульт»

2 листопада

- Освітня програма «Стоп інсульт»: Захід для лікарів первинної ланки
Семинар для лікарів екстреної медичної допомоги.
- Засідання фахових Клубів:
Клуб фахівців нейрореабілітації ^{NEW}
Клуб фахівців тромболізу
Експертний нейроклуб

3 листопада

- Школа тромболізу при гострому ішемічному інсульті для фахівців інсультних центрів
- Майстер-клас: «Ерготерапія в реабілітації пацієнтів після інсульту – теорія і практика»

Тренінг для фахівців
«Ерготерапія в нейрореабілітації»

реєстрація до 1 вересня на сайті www.uabi.org.ua

Оргкомітет: ел.пошта: office@uabi.org.ua, тел./факс +38 (044) 5305489
Координатор Проекту Марина Віталіївна Гуляєва, контактний телефон +38 (067) 4655661, mgulyayeva@gmail.com

Інформація щодо участі в форумі – на сайті

www.uabi.org.ua