

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Острый алкогольный гепатит: современные представления, возможности терапии  
*Т.А. Соломенцева, И.Э. Кушнир, В.М. Чернова*..... 5

Коррекция водно-электролитного гомеостаза у больных циррозом печени  
*В.М. Чернова, И.Э. Кушнир, Т.А. Соломенцева*..... 9

Значение нарушения нейрогуморальной регуляции в формировании внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите  
*Л.В. Винокурова, Е.А. Дубцова, М.А. Агафонов, И.С. Шулятьев, Е.Е. Трубицына, Г.Г. Варванина, Е.В. Ткаченко* ..... 16

Критерии диагностики и терапевтические подходы при холестатических заболеваниях печени  
*И.Э. Кушнир, В.М. Чернова, Т.А. Соломенцева*..... 19

Удосконалення лікування хворих на гострі кишкові інфекції  
*В.С. Копча, С.А. Деркач, О.М. Ситник* ..... 25

**АНАЛГЕЗИЯ**

Применение ингаляционного анестетика метоксифлуран (Пентрокс®) для купирования острой боли  
 Методические рекомендации Министерства здравоохранения Республики Молдова и Государственного университета медицины и фармации «Н. Тестемичану», г. Кишинев, 2012 (продолжение) ..... 30

Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта  
*Р.М. Балабанова*..... 35

Нестероидные противовоспалительные препараты в общемедицинской практике:  
 фокус на диклофенак калия  
*А.Н. Беловол, И.И. Князькова* ..... 39

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ**

Досвід проведення наркозу пацієнтам в сидячому положенні при операціях на задній черепній ямці  
*А.П. Сидоренко, В.Г. Сахарук, С.В. Крутий, О.Ф. Мельник* ..... 44

**КАРДИОЛОГИЯ**

Современное медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца  
 Новые американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2012)  
*В.П. Лупанов* ..... 46

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Невідкладні стани при цукровому діабеті  
 Частина третя: гіпоглікемічний синдром  
*О.А. Галушко* ..... 51

Превентивні смерті як індикатор якості надання екстреної медичної допомоги постраждалим  
*В.О. Крилюк* ..... 56

**ИНФЕКТОЛОГИЯ**

Опоясывающий герпес: клиника, диагностика, принципы терапии  
*Т.В. Таха* ..... 61



**Инфузомат «HEACO» SN-1500H**

Модуль расчета скорости инфузии, русифицированную меню

**8 159 грн.\***



Подогрев раствора

Системы любых производителей

**Heaco. Профессионалы выбирают лучшее.**

\* - Хика. Здоровье под контролем

Эксклюзивное сопровождение в Украине



Киев, ул. Почайнинская, 70, офис 2

тел. (044) 377-52-87

www.heaco.com.ua

\* - Прайсовая цена на 10.06.2013

## НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

### **Зозуля Иван Саввич**

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### **Бабак О.Я.**

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

### **Березняков И.Г.**

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

### **Боброва В.И.**

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

### **Бутылин В.Ю.**

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

### **Верткин А.М.**

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

### **Вершигора А.В.**

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

### **Глумчер Ф.С.**

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

### **Денисюк В.И.**

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

### **Дзяк Г.В.**

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

### **Заболотный Д.И.**

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

### **Иванов Д.Д.**

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

### **Евтушенко С.К.**

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

### **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 «Инфомедиа ЛТД»**

**Генеральный директор**  
Татьяна Артюнина

**Медицинский директор**  
Валерий Кидонь

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

**Директор по маркетингу и рекламе**  
Галина Кравцова  
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 20.06.2013**  
**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**



# Острый алкогольный гепатит: современные представления, возможности терапии

**З**лоупотребление алкоголем является основным фактором риска развития хронической алкогольной болезни печени (АБП). По данным ВОЗ во всем мире на его долю приходится 3,8% всех случаев смерти [25]. В США 48% случаев смерти, связанных с алкоголем, обусловлены циррозом печени [37]. Исследование, недавно проведенное во Франции, показывает, что до 1/3 всех случаев фиброза печени наблюдается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем [26]. В Украине статистика алкогольных заболеваний печени не ведется по причине отсутствия правовой базы и этических аспектов, связанных с диагнозом АБП.

Несмотря на глубокое социально-экономическое воздействие злоупотребления алкоголем на здоровье населения, на сегодняшний день достигнут лишь небольшой прогресс в лечении пациентов с АБП. Не изучена индивидуальная предрасположенность к развитию АБП, не полностью поняты патогенез, механизмы прогрессирования у человека [22]. Нет надежных лабораторных, инструментальных методик и четких диагностических критериев для постановки диагноза АБП. Как следствие — никаких новых подходов к лечению этого тяжелого клинического состояния не предложено.

АБП представляет собой широкий спектр заболеваний печени. Повреждающее воздействие алкоголя приводит к жировой инфильтрации печени с последующим развитием более тяжелых форм поражения гепатоцитов, включая алкогольный гепатит (АГ), цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Стеатоз — ранний ответ на употребление алкоголя — развивается у большинства (более 90%) пьющих лиц [33]. Более чем у 1/3 пациентов, регулярно употребляющих алкоголь, развиваются более тяжелые формы АБП, такие как фиброз и ЦП. Острый АГ может возникнуть на любой стадии АБП при употреблении больших доз алкоголя или его сурогатов. С другой стороны, нередко случаи развития острого АГ с выраженной, иногда фульминантной печеночной недостаточностью без предшествующего повреждения печени. У пациентов на фоне тяжелого хронического АГ или ЦП острый АГ

приводит к тяжелым осложнениям, связанным с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией, и обуславливает высокую летальность [10]. Поэтому профилактика и лечение острого АГ имеет большое медицинское и социальное значение.

К доказанным факторам риска развития острого АГ относятся пол, ожирение, не сцепленные с полом генетические факторы и курение [35]. Женский пол является хорошо документированным фактором риска для восприимчивости к алкоголю. Повышенный риск развития острого АГ у женщин, вероятно, является результатом низкого уровня желудочной алкогольдегидрогеназы, более высокой доли жиров в организме и присутствия эстрогенов [24]. Ожирение представляет собой еще один важный фактор риска, который ускоряет прогрессирование фиброза с развитием цирроза печени при АБП. Экспериментальные исследования показывают, что ожирение и алкоголь оказывают синергетические повреждающие эффекты на печеночную ткань вследствие высокого уровня продукции свободных радикалов, цитокинов, профиброгенных веществ (ангиотензина II, катехоламинов, нейропептида Y и лептина), которые синтезируются в большом количестве в жировой ткани [36]. Ежедневное или почти ежедневное пьянство, которое началось в раннем возрасте, резко увеличивает риск развития тяжелых форм АБП по сравнению с эпизодическим употреблением алкоголя [9]. Генетические факторы также могут оказывать влияние на восприимчивость к развитию АБП и предрасположенность к токсическому влиянию алкоголя [32]. Употребление алкоголя отягощает течение вирусного гепатита В и С, а также других хронических заболеваний печени, например гемахроматоза [8, 28]. Более глубокое понимание взаимодействия между алкоголем и этими сопутствующими факторами может оказать помощь в разработке способов терапии хронических заболеваний печени.

Как было указано выше, острый АГ чаще всего развивается на фоне хронической алкогольной интоксикации, клиническая симптоматика может быть многообразна. Важность распознавания острого АГ обусловлена



возникновением в печени тяжелых токсических повреждений, вплоть до некроза гепатоцитов и развития острой печеночной недостаточности. Острый АГ резко утяжеляет течение заболевания у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, существенно меняет прогноз, сопровождается высокой летальностью. Развитие остро АГ всегда требует проведения неотложных лечебных мероприятий. Своевременная диагностика, правильная оценка тяжести состояния больного и проведение адекватного лечения может существенно улучшить прогноз у данной группы пациентов.

Как правило, острый АГ возникает после тяжелого запоя, с развитием яркой клинической картины и быстрым нарастанием желтухи и интоксикации. В редких случаях начало заболевания субклиническое — с появлением нетипичных симптомов, диспепсии, астенического синдрома. Латентная форма остро АГ достаточно хорошо диагностируется по лабораторным маркерам. Из клинически манифестных вариантов остро АГ выделяют три формы заболевания: желтушную, холестатическую и фульминантную. Желтушная форма встречается наиболее часто, отличается от холестатической отсутствием кожного зуда. Острый АГ с фульминантным течением характеризуется быстрым нарастанием симптоматики, развитием желтухи, геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности, нередко — печеночной комы. Смерть пациентов наступает в первые несколько суток.

Острый АГ с желтухой наблюдается у 80% пациентов. В начале заболевания отмечается тошнота, рвота, анорексия, вздутие живота, диарея, снижение массы тела, резкая слабость. Возникновение тупой, иногда достаточно интенсивной боли в правом подреберье очень характерно для остро АГ. Боль в правом подреберье обусловлена резким быстрым увеличением печени. У большинства больных отмечается лихорадка с повышением температуры тела до фебрильных цифр. При объективном осмотре обращает на себя внимание желтушность кожи, иногда наблюдаются гемморагические высыпания. Определенные «алкогольные стигмы» — расширение сосудов носа, инъектированность склер, увеличение околушных желез, геникомастия, контрактура Дюпюитрена — также помогают в постановке диагноза. Гепатомегалия имеет место у подавляющего большинства больных, край печени болезненный, поверхность гладкая. Выраженная спленомегалия, асцит, телеангиэктазия, пальмарная эритема, астериксис свидетельствуют о наличии фонового ЦП. Температурная реакция обусловлена эндотоксемией, а также присоединением сопутствующих бактериальных инфекций мочевых путей, легких, спонтанного бактериального перитонита, иногда развитием сепсиса. У больных с холестатическим синдромом наблюдается ахоличный кал, потемнение мочи, присоединяется кожный зуд, иногда достаточно интенсивный. В случае наличия лихорадки у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику с острым холангитом.

Длительное употребление алкоголя приводит к развитию полиорганной недостаточности, включая энцефалопатию, периферическую полинейропатию,

миокардиодистрофию, повреждение поджелудочной железы, нефропатию и другие заболевания.

Сбор анамнеза имеет большое значение в диагностике остро АГ. Необходимо учитывать, что больные часто скрывают алкогольные пристрастия, в беседе с врачом уменьшают дозу и длительность приема алкоголя.

Объективными маркерами служат изменения результатов лабораторных исследований. Всегда повышена активность печеночных ферментов. Обычно уровни аланиновой и аспарагиновой трансаминаз повышены умеренно, при этом коэффициент де Ритиса превышает 2. Уровень повышения билирубина отражает тяжесть состояния пациентов. Показатель повышается преимущественно за счет прямой фракции билирубина, достигая особенно высоких значений при холестатической форме АГ. Также характерно повышение уровня щелочной фосфатазы. Патогномичным является выраженный рост активности гамма-глутамилтранспетидазы. Маркерами алкогольного повреждения печени могут служить значительное повышение содержания IgA в крови, увеличение среднего объема эритроцитов. Характерным признаком является нейтрофильный лейкоцитоз, нередко достигающий 15–20 тыс в 1 мкл. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) увеличена до 40–50 мм/ч. В последние годы в качестве нового маркера хронической алкогольной интоксикации рекомендовано исследование безуглеводного трансферрина. Увеличение концентрации его в крови наблюдается при регулярном приеме 60 г и более этанола в сутки.

Степень повреждения паренхимы печени отражает тяжесть фиброза. Фибротические изменения могут быть оценены при помощи биопсии печени, неинвазивной методики — эластографии или определения серологических маркеров [1, 19]. Для оценки тяжести остро АГ используют прогностические индексы.

Чаще всего используют так называемый коэффициент Мэддрей, шкалу Глазго [7, 17]. Дискриминантная функция Мэддрей рассчитывается по формуле:  $DF = 4,6 \times$  (протромбиновое время у больного — протромбиновое время контроля) + уровень сывороточного билирубина (мг/дл). Индекс Мэддрей служит ориентиром для прогноза выживаемости острым АГ и критерием для назначения глюкокортикостероидов. Пороговым значением является  $DF=32$ . У больных со значением этого коэффициента более 32 вероятность летального исхода в течение ближайшего месяца составляет 30–50%.

Больным, у которых индекс Мэддрей превышает 32, показано применение глюкокортикоидов: 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона per os в сутки на протяжении 4 недель. Стероидная терапия приблизительно в 2 раза повышает выживаемость рассматриваемой категории больных в текущую госпитализацию.

Шкала Глазго также используется для оценки тяжести остро АГ. Она основана на суммировании баллов с учетом возраста, количества лейкоцитов периферической крови, уровня мочевины и отношения протромбинового времени больного к контрольному протромбиновому времени. Сумма менее 8 баллов указывает на неблагоприятный прогноз. Если в сумме число баллов превышает 9, выживаемость к 28-му дню составляет 46%, к 84-му дню — 40%.



Лечение острого АГ должно быть начато в как можно более ранние сроки. Пациенты с тяжелой формой АГ должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Необходимым условием при лечении острого АГ и любых других форм АБП является полный отказ от употребления алкоголя. Длительная абстиненция способствует регрессу патологических изменений в печени и улучшению прогноза для пациентов.

Трофологическая недостаточность наблюдается у большинства пациентов с АБП. Белковое голодание может способствовать развитию бактериальных инфекций. Поэтому поддержка нутритивного статуса является важным компонентом комплексного лечения больных острым АГ [6]. Суточная калорийность пищи должна составлять не менее 2000 калорий. Диета должна быть сбалансирована по всем необходимым компонентам, содержать достаточное количество витаминов, минеральных веществ. Если ранее считалось, что у больных с острым АГ и высоким риском развития энцефалопатии необходимо ограничивать поступление белка с пищей, на сегодняшний день рекомендации прямо противоположны. Пациенты с низким количеством белка в рационе плохо отвечают на терапию, выживаемость у данной категории больных ниже [30]. Рекомендованное ежедневное потребление белка должно составлять 1,5 г на 1 кг массы тела. Пациентам с анорексией, выраженным диарейным синдромом, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы дополнительно назначают парентеральное или энтеральное питание через зонд.

Назначение кортикостероидов в лечении пациентов с острым АГ должно проводиться по строгим показаниям. Некоторые исследователи сообщают об увеличении выживаемости больных при применении кортикостероидов [20]. Американская ассоциация по изучению болезней печени рекомендует использование кортикостероидов для лечения пациентов с тяжелым АГ при значении индекса Мэддрей более 32 и при наличии печеночной энцефалопатии [22]. До проведения гормональной терапии все пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие инфекций, которые являются противопоказанием для назначения кортикостероидов [15]. Кортикостероидные гормоны назначают из расчета 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона в сутки в течение 1 месяца. Эффективность гормональной терапии оценивается по индексу Лилль. Для его расчета необходимо исследовать уровни сывороточных билирубина, креатинина, альбумина, протромбиновое время до начала терапии и на 7-й день применения кортикостероидов. Индекс Лилль более 0,45 ассоциируется с плохим прогнозом. Дальнейшая терапия кортикостероидами считается неэффективной и ее продолжение нецелесообразно. Выживаемость данной группы пациентов составляет меньше 25% в течение полугода [14]. При коэффициенте Лилль меньше 0,45 прогнозируется хороший ответ на кортикостероидную терапию, что служит основанием для ее продолжения в течение 28 дней. Тяжелый острый АГ часто резистентен к кортикостероидам. Повысить чувствительность к гормональной терапии помогает

дополнительное назначение теофиллина [11]. В перспективе улучшить эффективность кортикостероидов в лечении АГ поможет назначение препаратов, которые блокируют рецептор интерлейкина-2 [5].

Пентоксифиллин — ингибитор фосфодиэстеразы, который блокирует транскрипцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), — также считался перспективным препаратом для лечения тяжелых форм острого АГ. Пентоксифиллин использовался у пациентов с тяжелым АГ, которым противопоказаны кортикостероиды. Применение этого препарата уменьшало развитие гепаторенального синдрома и снижало летальность пациентов с тяжелым АГ [4]. Однако этот эффект не был подтвержден при дальнейших исследованиях [34]. Пентоксифиллин был эффективен как спасательная альтернативная терапия, но не улучшал прогноз и выживаемость пациентов, не отвечавших на лечение кортикостероидами [13].

Учитывая важную роль ФНО- $\alpha$  в патогенезе АБП, было проведено несколько клинических исследований по изучению эффективности инфликсимаба в лечении данной группы больных. Ранние исследования показали положительные результаты с точки зрения выживания пациентов и безопасности антицитокиновой терапии [29]. Однако дальнейшие наблюдения выявили, что данная группа препаратов ухудшала отдаленный прогноз, повышала риск развития тяжелых инфекций и увеличивала летальность среди пациентов с тяжелыми формами острого АГ [21]. Поэтому на сегодняшний день данные препараты не рекомендуются для лечения АБП.

S-аденозилметионин (адеметионин) — донор метильных групп, показавший эффективность при лечении АБП. В экспериментальных и клинических исследованиях адеметионин защищал от алкогольного повреждения печени, улучшая функции митохондрий, блокируя ФНО- $\alpha$ , повышая антиоксидантную защиту [16]. В ранее представленных работах было показано, что назначение адеметионина как дополнительного средства в лечении АБП уменьшало летальность и снижало потребность в пересадке печени среди пациентов с АБП. Однако в отчете Кокрейна не было получено подтверждений высокой эффективности адеметионина при лечении тяжелых форм АГ. Долгосрочные высококачественные рандомизированные исследования помогут четко установить терапевтические эффекты адеметионина [23].

В литературе имеются данные об улучшении клинико-биохимических показателей и гистологической картины у больных АБП при лечении препаратами урсодезокси-холевой кислоты [18].

При присоединении тяжелых инфекций всем больным показана эмпирическая антибиотикотерапия.

Пересадка печени остается единственным способом лечения пациентов с тяжелыми формами АБП, не ответивших на лечение кортикостероидами [3].

Деконтаминация кишечных бактерий способствует уменьшению эндотоксемии и профилактике печеночной энцефалопатии. Недавно проведенное плацебо-контролируемое исследование показало, что невсасывающийся антибиотик рифаксимин изменяет микробиоценоз кишечника и защищает пациентов от печеночной энцефалопатии [2].



Перспективи в ліченні тяжелых форм острого АГ зв'язані з лікарственними препаратами, которые будут воздействовать на ключевые факторы патогенеза острого АГ. В качестве таких препаратов исследуются хемокины, интерлейкин-22 [12]. Новым направлением в лечении АБП может стать применение ингибиторов апоптоза, которые показали высокую эффективность при лечении больных с хроническим гепатитом С и неалкогольным стеатогепатитом. Остеопонтин — внеклеточный матричный белок, который участвует в патогенезе острого АГ и коррелирует с тяжестью заболевания [27]. Блокирование остеопонтина теоретически может улучшать прогноз пациентов с острым АГ. Эндоканнабиноиды играют важную роль в патогенезе АБП. Антагонисты СВ<sub>1</sub> и агонисты СВ<sub>2</sub> могут быть терапевтическими средствами для лечения АБП. Антагонисты СВ<sub>1</sub> были изучены в лечении больных с заболеваниями печени и показали высокую терапевтическую эффективность, однако для внедрения в широкую клиническую практику необходимо продолжение исследований [31].

## Литература

1. Angulo P. Noninvasive assessment of fibrosis and steatosis in NASH and ASH // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2009. — Vol. 33. — P. 940–948.
2. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1071–1081.
3. Burra P., Senzolo M., Adam R. et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) // *Am. J. Transplant.* — 2010. — Vol. 10. — P. 138–148.
4. De B.K., Gangopadhyay S., Dutta D. et al. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1613–1619.
5. Di Mambro A.J., Parker R., McCune A. et al. In vitro steroid resistance correlates with outcome in severe alcoholic hepatitis // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 53. — P. 1316–1322.
6. Foody W., Neuman D.D., Mihai A.A. et al. Nutritional therapy for alcoholic hepatitis: new life for an old idea // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 1053–1054.

*Полный список литературы, включающий 37 пунктов, находится в редакции.*

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація анестезіологів України  
Національна академія медичних наук України  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

## VI Національний конгрес анестезіологів України

18–21 вересня 2013 року

Львів

Перше інформаційне повідомлення

### Публікація матеріалів та офіційні мови

Матеріали доповідей будуть опубліковані в додатковому номері фахового журналу «Біль, знеболення і інтенсивна терапія». Прохання надсилати матеріали до **01 липня 2013 р.** в друкованому (з підписами авторів) та електронному вигляді (файл \*doc MS Word) обсягом до 5 сторінок.

Офіційні мови Конгресу: українська, російська, англійська.

### До оргкомітету Конгресу необхідно надіслати:

1. Текст матеріалів на паперовому носії (з підписами авторів), 1 примірник.

2. Електронний варіант матеріалів на e-mail: aaukr.lviv@gmail.com.

3. Копію квитанції про сплату внеску за публікацію матеріалів в сумі 20 грн за 1 сторінку. Кошти перераховувати на розрахунковий рахунок ААУ:

р/р № 26003010042234

в ПАТ «Укресімбанк» в м. Києві

МФО 322313

ЄДРПОУ 14282781

Призначення платежу: Внесок на проведення конгресу від (ПІБ автора роботи).

### Вимоги до оформлення матеріалів

1. Редактор Word.

2. Інтервал: полуторний (1,5 інтервалу).

3. Перший абзац: ініціали та прізвище автора та співавторів по центру.

4. Другий абзац: назва роботи.

5. Третій абзац: Назва закладу, де виконувалася робота, курсивом, по центру.

6. Стаття має містити УДК, резюме та ключові слова на російській, українській та англійській мовах.

7. Назва рубрик: «Мета», «Матеріали та методи дослідження», «Результати та їх обговорення», «Висновки», необхідно виділяти жирним шрифтом і друкувати з абзацу.

8. Кількість таблиць в роботі не повинна перевищувати 2.

9. Не слід використовувати переноси тексту.

### Матеріали надсилати за адресою:

Асоціація анестезіологів України

пров. Лабораторний, 14-20

Київ, 01133

### Контактні телефони оргкомітету:

(044) 528 5495 проф. Глумчер Фелікс Семенович

+38 (044) 529 2472;

e-mail: aaukr.lviv@gmail.com;

сайт ААУ: www.aau.org.ua

проф. Підгірний Ярослав Михайлович

e-mail: pidhirnyj-j@ukr.net



# Коррекция водно-электролитного гомеостаза у больных циррозом печени

**Ц**ирроз печени (ЦП) — хроническое заболевание, с различной степенью выраженности признаков функциональной недостаточности печени и портальной гипертензией. Является конечной стадией развития чаще всего неблагоприятно протекающих форм хронического гепатита, следствием затруднения оттока желчи или крови из печени или генетически обусловленных метаболических дефектов. Характеризуется значительным уменьшением массы функционирующих гепатоцитов, резко выраженной фиброзирующей реакцией, перестройкой структуры паренхимы — цитоархитектоники дольки и сосудистой сети печени.

Уже на ранних стадиях компенсированного цирроза ЦП наблюдается расширение периферических сосудов. Регуляторное влияние ренина, адьдостерона, вазопрессина и норадреналина приводит к сужению почечных сосудов и удержанию натрия и воды, которые на начальной стадии заболевания могут быть компенсированы при помощи увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК). При дальнейшем прогрессировании процесса на стадии декомпенсации цирроза увеличение ОЦК не компенсирует периферическую вазодилатацию и наряду с возникновением гипоальбуминемии создает предпосылки для развития асцита. На поздних стадиях цирроза печени асцит развивается у 60–80% больных, а у четверти всех пациентов с ЦП асцит является первым симптомом болезни. Развитие у больного отеочно-асцитического синдрома означает переход заболевания в тяжелую патогенетическую стадию и требует изменения принципов лечения.

Патогенез асцита при ЦП тесно связан с взаимодействием таких факторов, как механический, обусловленный портальной гипертензией, гормональный, нейро-гуморальный, обусловленный гемодинамическими сдвигами и нарушениями водно-электролитного равновесия. Повышение синусоидального гидростатического давления при внутрипеченочной портальной гипертензии приводит к повышенной трансудации богатого белком фильтрата через стенки синусоидов в пространство

Диссе, выраженному увеличению образования печеночной лимфы и объема интерстициальной жидкости на фоне снижения ее онкотического давления в результате дефицита синтеза альбумина. Значительная часть лимфы, образующейся при избытке интерстициальной жидкости, поступает в большой круг кровообращения через систему лимфатических сосудов печени и грудной лимфатический проток. При этом накопление интерстициальной жидкости превышает ее эвакуацию через лимфатическую систему, поэтому жидкость пропотевает в брюшную полость, в результате чего возникает асцит. Отток лимфы от печени при ЦП достигает 15–20 литров в сутки и более при норме 8–9 литров. Наряду с накоплением асцитической жидкости снижается центральное внутрисосудистое давление. Объем плазмы крови при ЦП повышен, значительная ее часть депонирована в сосудах брюшной полости, поэтому эффективный, т.е. участвующий в циркуляции, объем плазмы снижен. Снижение эффективного объема плазмы приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), одной из функций которой в физиологических условиях является регуляция ОЦК, водно-электролитного, кислотно-основного состояния и артериального давления. Эта система активируется непосредственно под влиянием нарушения внутрисосудистой гемодинамики. Повышенная секреция ренина в юкстагломерулярном аппарате почек приводит к увеличению образования ангиотензина I из синтезируемого печенью ангиотензиногена; а тот, в свою очередь, преобразуется в ангиотензин II, обладающий сосудосуживающим эффектом и уменьшающий гломерулярную фильтрацию и почечный кровоток. Ангиотензин II стимулирует секрецию антидиуретического гормона гипофиза и минералокортикоидного гормона — альдостерона, который вырабатывается в клетках клубочковой зоны коры надпочечников и метаболизируется печенью. Альдостерон вызывает повышение реабсорбции натрия и воды в обмен на экскрецию ионов калия и водорода в дистальных отделах нефрона — восходящей части петли Генле и дистальных канальцах при наличии в просвете



этих частей нефрона ионов натрия, поступающих сюда из проксимальных отделов.

Значительная потеря калия и водорода в условиях повышенной продукции альдостерона сопровождается гипокалиемией, гипомagneмией и метаболическим алкалозом. Экскреция натрия с мочой значительно снижена. Несмотря на задержку натрия, у большинства больных развивается гипонатриемия, уровень натрия в крови падает ниже 135 ммоль/л в результате перехода большей его части в интерстициальную и асцитическую жидкость. Повышенная реабсорбция почками натрия и воды ведет к накоплению асцитической жидкости. Данная теория «недостаточного наполнения» центрального венозного и артериального сосудистого русла доказывает главное значение гемодинамических и гормональных сдвигов и вторичность реакции почек в отношении задержки натрия.

Каковы же основные причины развития асцита при циррозе печени? Наиболее частой причиной его развития является вирусное поражение печени: перенесенный в различных вариантах (в том числе в безжелтушной форме) острый вирусный гепатит (В, С, D, E, F, G) с последующей хронизацией патологического процесса и неуклонным прогрессированием; а также острое или хроническое токсическое воздействие на гепатоциты — алкоголь, гепатотропные яды (тетрахлоруглерод, ряд медикаментозных препаратов). Декомпенсация печеночных функций при ЦП очень часто проявляет себя формированием асцитического синдрома. Асцит является неблагоприятным фактором в развитии заболевания, и статистические данные последних лет по продолжительности жизни больных с ЦП, сопровождающимся асцитом, выглядят довольно pessimistically. Общеизвестно, что около половины таких пациентов погибает в течение 3 лет от момента развития асцитического синдрома, а качество жизни оставшихся в живых, как и прогноз, оставляет желать лучшего.

При тяжелом поражении гепатоцитов развивается недостаточность белоксинтезирующей функции печени. Она не способна адекватно восполнять естественную и патологическую недостаточность фракции альбуминов в организме больного. Альбумины — низкомолекулярные белки, обеспечивающие достаточный уровень онкотического давления крови, способствующего удержанию жидкой части ее в сосудистом русле. При развитии гипоальбуминемии жидкость стремится покинуть просвет венозных сосудов портальной системы, что способствует развитию асцита.

Водно-электролитный баланс в организме регулируется почками под контролем антидиуретического гормона гипофиза. Поврежденная печень не в состоянии в достаточной мере нейтрализовать циркулирующий в крови антидиуретический гормон, что способствует задержке воды в сосудистом русле. Снижаются показатели почечного плазмотока и клубочковой фильтрации, увеличивается реабсорбция натрия и экскреция калия. Немаловажное значение в механизме задержки натрия и воды имеет увеличение их реабсорбции в канальцах почек, обусловленное воздействием альдостерона. Гиперальдостеронизм при ЦП возникает вследствие повышенной секреции гормона корой надпочечников

на фоне падения эффективного ОЦК и уменьшенной инактивации его в гепатоцитах. Гиперальдостеронизм возникает, прежде всего, как ответ на снижение эффективного объема циркулирующей плазмы, которое является активатором РААС, ответственной за поддержание должного уровня волемии.

Ведущая роль в формировании асцита у больных ЦП все же принадлежит недостаточности лимфатической системы. В печени формируется до 70% всей лимфы организма, которая через систему грудного лимфатического протока транспортируется в венозную систему большого круга кровообращения. Из-за декомпенсации венозной системы печени при циррозе становится невозможной перфузия необходимого количества портальной крови через орган. Резко возрастает нагрузка на систему лимфооттока, которая вынужденно возмещает недостаточность венозного оттока и отводит максимально возможное количество жидкости от органа в виде «печеночной» лимфы. Под действием выраженных расстройств печеночной гемодинамики лимфатическая система перестает справляться с запредельной нагрузкой. Лимфатические капилляры, мелкие сосуды и магистральные стволы расширяются, возникает дезорганизация нормальной микролимфоциркуляции на уровне лимфангионов, как следствие клапанной недостаточности нарастают застои лимфы, лимфатическая гипертензия. Развивается динамическая недостаточность лимфооттока, что приводит к пропотеванию жидкости с поверхности печени в брюшную полость.

Следует отметить, что не все механизмы развития асцита известны нам в настоящее время, наверняка есть моменты, о которых мы пока не знаем или не можем оценить степень их значимости из-за недостаточной осведомленности.

Развитие асцита у больного, страдающего заболеванием печени, следует расценивать как неблагоприятный признак. Осложнение ЦП асцитом значительно ухудшает прогноз заболевания. Асцитический синдром может появиться и прогрессировать довольно быстро, а может манифестировать незаметно при значительно более медленном темпе своего развития. В зависимости от количества жидкости в брюшной полости и динамики течения синдрома различают малый, средний и большой асцит. В зависимости от изменения количества жидкости в брюшной полости, которое может варьировать на разных стадиях течения ЦП, асцит подразделяют на транзиторный, стационарный и резистентный.

Транзиторный асцит диагностируется при инструментальных исследованиях (ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии), купируется назначением консервативного лечения. Если жидкость в брюшной полости сохраняется, несмотря на проводимую адекватную терапию, такой асцит относят к категории стационарного. Напряженным называют асцит, который неуклонно увеличивается и достигает огромных размеров, несмотря на проводимое лечение.

Дифференциальная диагностика заболеваний, ведущих к асциту, нередко представляет большие трудности. На его цирротическую этиологию указывают кожные печеночные знаки и другие симптомы печеночной недостаточности в сочетании с нарушением биохимических



печеночных проб. При отсутствии полной уверенности в наличии у больного ЦП следует исключить другие заболевания, сопровождаемые асцитом: механическую обструкцию печеночных вен (синдром Багда–Киари) или нижней полой вены, застойную сердечно-сосудистую недостаточность, констриктивный (слипчивый) перикардит, туберкулезный перитонит, хронический перитонит другой этиологии, микседеме, нефротический синдром с наличием хронической почечной недостаточности, кисты и опухоли яичника, злокачественные опухоли других органов с метастазами в брюшину (раковый, часто геморрагический или хилезный асцит, мезотелиому брюшины).

Диагностический лапароцентез с последующим исследованием асцитической жидкости используют для выяснения этиологического фактора асцита. Неинфицированная асцитическая жидкость при ЦП обычно является стерильным транссудатом с относительной плотностью менее 1,015 кг/м<sup>3</sup>, низким содержанием белка (менее 25 г/л) и небольшим количеством лимфоцитов и мезотелиальных клеток. У 20% больных возможен асцит с более высоким содержанием белка вследствие высокого уровня его в сыворотке крови. Геморрагический асцит более свойствен циррозу/раку печени, другим злокачественным опухолям и в случае травматической этиологии. Он встречается у 2% больных ЦП. Причинами геморрагического асцита при циррозе могут быть внезапное кровотечение в брюшную полость при разрыве крупной венозной коллатерали или селезенки, требующем срочного хирургического вмешательства, или просачивание крови из мелкого кровеносного сосуда. Геморрагический асцит при циррозе является неблагоприятным прогностическим симптомом: у этих больных быстро развиваются энцефалопатия и гепаторенальный синдром.

Курация пациента с ЦП, осложненным асцитом, представляет собой сложную клиническую задачу и требует от врача терпения и осторожности. Всегда следует учитывать общее состояние больного, функциональное состояние всех органов и систем, особенно печени и почек, водно-электролитного и кислотно-основного баланса с учетом побочных реакций диуретиков. Устранение асцита является профилактикой портальной энцефалопатии и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Эти осложнения часто возникают в результате форсированного выведения жидкости из организма, при передозировке диуретиков или при эвакуации большого количества жидкости при парацентезе.

Наличие у больного отечно-асцитического синдрома требует регулярного определения суточного диуреза, массы тела, частоты пульса и артериального давления, систематического (не реже одного раза в неделю) определения показателей электролитного (калий, натрий, кальций, хлориды крови и мочи) и кислотно-основного состояния, гематокрита, уровня мочевины, креатинина и аммиака в крови. Следует избегать потери жидкости, превышающей 2 литра за неделю: оптимальный суточный положительный диурез (превышение количества выделившейся мочи над объемом введенной жидкости за сутки) должен составлять 200–300 мл. Положительный

диурез более 400 мл в сутки у больных с асцитом без периферических отеков требует уменьшения дозы диуретиков или их отмены: суточная резорбтивная способность брюшины не превышает 400 мл в сутки, поэтому потеря большего количества жидкости происходит за счет обезвоживания тканей организма (часто при сохранении массивного асцита). Это приводит к гиповолемии, преренальной азотемии и функциональной почечной недостаточности. Потеря электролитов вызывает гипокалиемию, синдром калиевой недостаточности и метаболического алкалоза. Вышеперечисленные осложнения приводят к выраженному ухудшению функциональной способности печени и состояния больного. Цель лечения при асците — не полная его ликвидация, так как небольшой объем асцита безвреден для больного, а достижение стойкого, спонтанного, без применения диуретиков положительного диуреза.

Классическое консервативное лечение при асците, состоящее из ограничения потребления ионов натрия, постельного режима, диуретической терапии антагонистами альдостерона и салуретиками позволяет контролировать отечно-асцитический синдром у 85% пациентов. При больших асцитах эффективно удаление значительных объемов жидкости путем проведения лечебного парацентеза и сопутствующие инфузии плазмозаменителей, предпочтительно альбумина. Больным с рефрактерным и резидуальным асцитом проводят как терапевтический парацентез, так и наложение перитонеально-венозного шунта. Однако оба мероприятия могут быть неэффективны, поэтому разработаны новые подходы лечения при этих формах асцита. Инфузии вазоконстрикторов только временно улучшают функциональную способность почек. В последние годы одним из современных методов лечения осложненных форм ЦП, осложнений портальной гипертензии (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка), асцитического синдрома, синдрома Багда–Киари (сдавление нижней полой вены в инфраренальном отделе узлами-регенератами), печеночного гидроторакса (скопление асцитической жидкости в плевральной полости) является эндоваскулярный (выполняемый под контролем рентгена, через прокол на коже) метод — наложение внутри-печеночного портосистемного шунта доступом через яремную вену (трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование — Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt; TIPS). Метод применяется с 1988 года и в настоящее время широко используется. Он является альтернативой хирургическим методам лечения портальной гипертензии и имеет ряд преимуществ перед достаточно травматичными хирургическими шунтирующими операциями. Эндоваскулярное лечение направлено на снижение давления в воротной вене. Портальная гипертензия возникает вследствие развития ЦП и приводит к пищеводно-желудочному кровотечению, асцитическому синдрому. Как свидетельствуют современные представления о портальной гипертензии и ее осложнениях — асцитическом синдроме, наиболее перспективным направлением хирургии портальной гипертензии является разработка и совершенствование малоинвазивных, патогенетически обоснованных вмешательств, сохраняющих



портальную перфузию печени. Данным требованиям отвечает эндovasкулярный метод коррекции портальной гипертензии — TIPS. Однако учитывая, что наложение TIPS может сопровождаться развитием печеночной энцефалопатии, перед хирургическим вмешательством и после него следует назначать высокие дозы лактулозы.

При проведении длительной мочегонной терапии необходимо мониторировать уровни натрия, калия, магния, кальция, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, липидограмму, а также кислотно-основное равновесие крови, учитывая все возможные побочные эффекты диуретиков. Дегидратационная терапия при асците имеет две фазы — активную и поддерживающую. В активной фазе при отсутствии отеков нижних конечностей превышение выделенной мочи над принятой жидкостью должно составлять около 1 литр в сутки со снижением массы тела ежедневно до 0,5 кг. При наличии отеков нижних конечностей положительный диурез может составлять около 2 литра в сутки. В данном случае нет ограничений для ежедневного снижения массы тела. Как только отеки исчезают, но асцит остается, для профилактики азотемии скорость потери массы тела не должна превышать 0,5 кг в сутки, поскольку избыточный диурез сопровождается истощением внутрисосудистого объема, что приводит к почечной недостаточности, печеночной энцефалопатии и гипонатриемии. В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела — стабильной при ежедневном приеме мочегонных средств.

Не следует забывать, что объем уменьшения асцита у больного ЦП ограничен уровнем реабсорбции асцитической жидкости, который составляет около 700 мл в сутки. Поэтому при полиурии до 3 литра в сутки теряется значительное количество неасцитической внеклеточной жидкости, что приводит к уменьшению отеков и наполнению венозного русла. Это безопасно, пока у пациента существуют отеки нижних конечностей. Если стимуляция диуреза продолжается после исчезновения отеков и потеря жидкости превышает лимит реабсорбции асцита — это приводит к уменьшению объема циркулирующей плазмы. При этом почечный кровоток снижается, что способствует развитию функциональной почечной недостаточности и гепаторенального синдрома, летальность при котором достигает 75%.

У больных ЦП при проведении мочегонной терапии может развиваться ранняя (так называемое торможение эффекта) и поздняя рефрактерность. Ранняя рефрактерность появляется в первые часы или дни после начала активного приема мочегонных средств, зависит от гиперактивации нейрогормонов и тем сильнее, чем активнее дегидратация. Ранняя рефрактерность преодолевается адекватным диурезом с обязательным совместным применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и/или спиронолактона. Поздняя рефрактерность возникает на фоне постоянной диуретической терапии спустя недели и месяцы и связана с гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев, являющихся точкой приложения действия диуретиков.

Длительная и форсированная мочегонная терапия у больных ЦП с сопутствующим асцитом может привести к развитию осложнений. Самым частым и грозным из них

является энцефалопатия, которая развивается при форсированном диурезе и вызвана гипокалиемическим, гипохлоремическим алкалозом. Гипокалиемия развивается как результат действия диуретиков и вторичного альдостеронизма; гипонатриемия вызвана выведением натрия с мочой в результате усиленного диуреза у больных, соблюдающих строгую бессолевую диету. В терминальной стадии болезни гипонатриемия может означать накопление натрия внутри клеток. В этом случае нужно отметить диуретические препараты. Добавление к лечению натрия в случаях, когда фактический уровень его в организме, как и воды, повышен, является ошибкой и приводит лишь к увеличению массы тела и развитию отека легких. При повышении содержания калия и креатинина в крови необходимо отменить антагонисты альдостерона, нецелесообразно применение тиазидных диуретиков, которые нарушают реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и в начальной части дистальных канальцев. Они повышают диурез и натрийурез на 45–50%, эффективны при уровне клубочковой фильтрации не менее 40 мл в минуту, поэтому при выраженной почечной недостаточности их применение бесполезно. Препаратами выбора являются петлевые диуретики (расемид, фуросемид, этакриновая кислота, буметанид) — наиболее эффективные мочегонные, блокирующие реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле и сохраняющие эффективность даже при почечной недостаточности и скорости клубочковой фильтрации более 5 мл в минуту. В ряде клинических ситуаций вследствие развития побочных эффектов и ухудшения состояния пациентов встает вопрос об отмене диуретической терапии.

Больной с асцитом в стационаре соблюдает режим и получает бессолевую диету. Обычно при этих условиях в течение недели удастся наметить тактику дальнейшего ведения пациента и определить, нуждается он в диуретиках или нет. Диуретики не показаны, если больной за это время потерял более 2 кг массы тела. При потере массы до 2 кг в течение последующей недели назначают спиронолактон, только при отсутствии положительного диуреза применяют натрийуретики. При заболеваниях печени вначале назначают минимальную дозу диуретиков, дающую наименьший побочный эффект. Второй важный принцип лечения при асците — обеспечить медленное нарастание диуреза, не угрожающее потерей больших количеств калия и других жизненно важных метаболитов. При отсутствии положительного диуреза у больного на постельном режиме и бессолевой диете назначают спиронолактон в дозе 150–200 мг в сутки, через 7–10 дней дозу препарата снижают до 100–150 мг в сутки с последующим применением поддерживающих доз (75–100 мг в сутки) в течение месяцев и лет.

Больным с респираторным алкалозом и метаболическим ацидозом, обычно при декомпенсированном циррозе с выраженной печеночноклеточной недостаточностью, назначают меньшие дозы антиальдостероновых препаратов, начиная с 60–75 мг в сутки с учетом функционального состояния печени. Отсутствие эффекта при применении антикалийдиуретических препаратов является показанием к назначению мочегонных средств тиазидового ряда (фуросемида) в дозе 40 мг в сутки.

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Pharmasco®

# CITO TEST FOB-TRANSFERRIN

Швидкий тест на визначення прихованої крові у ступі



ВИСОКОЧУТЛИВИЙ СКРИНІНГ КРОВОТЕЧ ШКТ

забезпечить

Своєчасну профілактику  
пухлинних захворювань ШКТ

завдяки

ВИЗНАЧЕННЮ НЕПОШКОДЖЕНОГО  
ЛЮДСЬКОГО ГЕМОГЛОБІНУ ТА ТРАНСФЕРИНУ



## Переваги тесту:

- ✓ Визначення рівня кровотечі ШКТ (верхній, нижній відділ)
- ✓ Результат через 5 хв.
- ✓ Не потребує попередньої дієтопідготовки
- ✓ Не дає перехресних реакцій з тваринним гемоглобіном та трансферином
- ✓ Достатньо однокрокового проведення
- ✓ Специфічність > 99% (в порівнянні з гваяковим аналізом)

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

тести  
гінекологічної  
групи

тести  
для визначення  
інфекційних  
захворювань

тести  
для визначення  
наркотичних  
речовин

тести  
для  
визначення  
кардіомаркерів

тести  
для  
визначення  
онкомаркерів

тести  
для  
визначення  
ЗПСШ

біохімія  
сечі

аналітичні системи  
Turbox plus та  
HemoCue



Свідоцтво про державну реєстрацію  
№ 9992/2010 від 03.12.2010



ТОВ "ФАРМАСКО"  
тел.: +38 (044) 537 08 04  
e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Pharmasco®

# CITO TEST

ШВИДКІ ТЕСТИ

## CITO TEST H.Pylori Ag

### СТУЛ-ТЕСТ



- ▼ Якісне визначення антигену H.Pylori у зразках фекалій
- ▼ Неінвазивний метод
- ▼ Результат вже через **10 хвилин**
- ▼ Контроль ерадикаційної терапії через **4-6 тижнів**
- ▼ Точність та специфічність до **100 %**
- ▼ Вбудований контроль якості
- ▼ Не потребує лабораторного обладнання

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

тести гінекологічної групи

тести для визначення інфекційних захворювань

тести для визначення наркотичних речовин

тести для визначення кардіомаркерів

тести для визначення онкомаркерів

тести для визначення ЗПСШ

біохімія сечі

аналітичні системи Turbox plus та HemoCue



Свідоцтво про державну реєстрацію  
№ 12176/2012 від 14.12.2012 р.



ТОВ "ФАРМАСКО"  
тел.: +38 (044) 537 08 04  
e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)



Препарат назначают через день или 2 дня подряд с последующим 3–4-дневным перерывом. Его прием сочетают со спиронолактоном по 100 мг в сутки или хлоридом калия по 4–6 г в сутки. После достижения выраженного диуретического эффекта и исчезновения асцита переходят на спиронолактон в поддерживающей дозе 75 мг в сутки и фуросемид в дозе 40–20 мг 1 раз в 10–14 дней. Триамтерен целесообразно назначать при метаболическом ацидозе, вызванном другими диуретиками. Если диурез ниже оптимального, дозу салуретиков повышают или назначают более сильные либо другие препараты из тех же групп, например, триампур композитум в таблетках, содержащих 25 мг триамтерена, обладающего калийсберегающим свойством, и 12,5 мг дихлотиозида — сильного салуретика.

Комбинированная терапия при асците включает применение препаратов, улучшающих обмен печеночных клеток, и внутривенное введение белковых препаратов. В клинической практике лучше использовать нативную концентрированную плазму и 20% раствор альбумина. Терапия белковыми препаратами способствует повышению содержания альбумина и коллоидно-осмотического давления плазмы. Разовая доза концентрированной нативной плазмы составляет 200 мл, на курс — 3–4 переливания. Полученный из донорской или плацентарной крови 20% раствор альбумина вводят в разовой дозе 100 мл курсом 4–5 переливаний.

Гипокалиемия является наиболее частым осложнением, связанным с избыточным удалением калия из организма. Опасность гипокалиемии уменьшается при дополнительном приеме внутрь препаратов, содержащих калий. Гиперкалиемия характеризуется общей слабостью, признаками сердечной недостаточности, аритмией, появлением на электрокардиограмме высокого остроконечного зубца Т, расширением комплекса QRS и удлинением интервала QT. В этих случаях необходимо отменить дистальные диуретики, препараты калия; внутривенно вводят 20% раствор глюкозы в сочетании с инсулином, способствующим переходу калия в клетки, гидрокарбонат натрия и глюконат кальция.

Парацентез со значительным удалением жидкости (до 6 л в сутки) возможен при стойком асците для предотвращения ущемления грыжи, кровотечения из верхних отделов пищевого канала, некупирующейся одышки. В этом случае необходимо наряду с удалением асцитической жидкости однократно внутривенно вводить 10–20% раствор альбумина из расчета 6–8 г на каждый литр удаленной жидкости. Введение такого количества альбумина позволяет восполнить ОЦК и поддержать эффективный кровоток. Противопоказанием к парацентезу являются инфекции, кровотечения, печеночная кома.

Перспективным выявилось наложение лимфенозного анастомоза между грудным лимфатическим протоком и яремной веной с дренированием протока. В последнее десятилетие применяется операция наложения перитонеоюгулярного шунта с клапаном по Le Veën во всех случаях трудно поддающегося консервативному лечению асцита при различных формах портальной гипертензии.

У больных со стойким или рецидивирующим асцитом значимость парацентеза и перитонеоюгулярного шунта примерно одинакова. Оба метода лечения не являются

удовлетворительными. Операция наложения лимфенозного анастомоза между грудным лимфатическим протоком и яремной веной с дренированием протока также не получила широкого распространения. Это побудило к изучению нового подхода — TIPS. При асците на фоне гепаторенального синдрома показана инфузия вазопрессина и наложение TIPS. Альтернативной операцией у больных со стойким асцитом является трансплантация печени. Она должна рассматриваться в первую очередь при появлении асцита.

Появление асцита — значимый этап в течении ЦП. Адекватное ведение асцита не только улучшает качество жизни пациента с циррозом, но и позволяет предотвратить тяжелые осложнения, такие как кровотечение, гепаторенальный синдром. Тем не менее, несмотря на уменьшение асцита и улучшение качества жизни пациентов, не повышается отдаленная выживаемость без трансплантации печени у большинства больных ЦП, поэтому при его развитии следует рассматривать вопрос о возможности пересадки печени.

Клиницисты, участвующие в лечении пациентов с отечно-асцитическим синдромом различной этиологии, постоянно сталкиваются с последовательно возникающими трудноразрешимыми задачами, нередко приводящими к неэффективному лечению и летальному исходу. По мнению многих ведущих клиницистов, важнейшим направлением в терапии асцита, помимо выведения избыточной жидкости из организма, является коррекция портальной гипертензии. Для этого рекомендуется использовать средства, воздействующие на ее функциональный компонент и механизмы системной реализации с вовлечением центральной гемодинамики. При этом препаратами, воздействующими на функциональный компонент портальной гипертензии, являются неселективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов и антагонисты альдостерона в качестве нейрогуморальных модуляторов. К средствам, снижающим системные проявления портальной гипертензии, относятся ИАПФ.

Таким образом, лечение отечно-асцитического синдрома при ЦП — это очень сложная и деликатная работа, в которой каждая мелочь, каждый нюанс имеет большое значение. Она требует от клинициста дополнительных знаний, определенного опыта и умения анализировать все происходящие процессы в организме пациента, страдающего ЦП.

## Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей // Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
2. Буеверов А.О. Инфекционные осложнения цирроза печени // РМЖ. — 1998. — Т. 6, №19. — С. 15–19.
3. Ерамишанцев А.К., Лебезев В.М., Мусин Р.А. Хирургическое лечение резистентного асцита у больных с портальной гипертензией // Хирургия. — 2003. — №4. — С. 4–9.
4. Федосына Е.А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
5. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment / V. Arroyo, P. Gines, J. Rodes, R.W. Schrier eds. — Malden, Mass.: Blackwell Science, 2005.

*Полный список литературы, включающий 10 пунктов, находится в редакции.*



# Значение нарушения нейрогуморальной регуляции в формировании внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите

Одним из наиболее многофункциональных органов пищеварительной системы является поджелудочная железа (ПЖ). Регуляция деятельности ПЖ в норме осуществляется комплексом нейрогуморальных механизмов. Основными стимуляторами секреции железы являются: ацетилхолин, секретин и холецистокинин (ХЦК). Высвобождение ХЦК из I-клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной (ДПК) и тощей кишки в наибольшей мере стимулирует продукты начального гидролиза пищевого белка и жира, а также аминокислот, в меньшей степени этот процесс стимулируется хлористоводородной кислотой и углеводами. Богатый ферментами панкреатический сок секретируется лишь при совместном действии на железу секретина и ХЦК, потенцированных ацетилхолином [1].

Хронический панкреатит (ХП) является довольно распространенным заболеванием, которое проявляется постоянной или периодически возникающей болью в животе и признаками экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ. Для него характерны необратимые морфологические изменения паренхимы ПЖ — атрофия, исчезновение ацинусов, пролиферативный фиброз, а также стриктура протока, формирование конкрементов в нем или в ткани железы [2–4]. Механизмы действия основных регуляторов ПЖ и точки их приложения многообразны, однако при ее заболеваниях происходит изменение содержания регуляторных факторов и их функций.

## Материалы и методы исследования

Для выявления нарушений в регуляции ПЖ у больных ХП использовали стандартный завтрак как секреторный стимулятор и определяли изменения уровня нейромедиаторов до и после него.

Обследовано 65 больных ХП (40 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 30 до 60 лет, из них 45 — больные алкогольным панкреатитом (АП) и 20 — билиарным панкреатитом (БП). Группу контроля составили 15 человек без заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Для определения ацетилхолина (Ах), холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови использовали химический метод

определения ацетилхолина и других производных карбоксилевой кислоты, предложенный Sh. Hestrin в модификации Бассалык [5–7]. Определение содержания серотонина (5-НТ) в крови и ткани проводилось Ch. Sadovanqivad [4]. ХЦК и секретин в крови исследовали с помощью стандартных наборов реактивов иммуноферментным методом. Для стимуляции секреции гастроинтестинальных гормонов и Ах, 5-НТ использовали стандартный завтрак, включающий не протертый вариант диеты 5п [8].

## Результаты и их обсуждение

Установлено, что в контрольной группе уровень 5-НТ был  $0,19 \pm 0,02$  мкг/мл, Ах —  $0,8 \pm 0,09$  ммоль/мл и ХЭ-активность —  $0,9 \pm 0,09$  ммоль/мл за 30 минут.

В сыворотке крови больных АП выявлено повышение содержания 5-НТ —  $0,40 \pm 0,07$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ) и Ах —  $1,7 \pm 0,3$  ммоль/мл ( $p < 0,05$ ), снижение ХЭ-активности —  $0,15 \pm 0,01$  ммоль/мл за 30 минут ( $p < 0,01$ ). При БП: 5-НТ —  $0,28 \pm 0,04$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) и Ах —  $1,5 \pm 0,12$  ммоль/мл ( $p < 0,05$ ), ХЭ-активность —  $0,4$  ммоль/мл за 30 минут ( $p < 0,05$ ).

В группе контроля наблюдалась тенденция к повышению 5-НТ с  $0,19 \pm 0,02$  до  $0,23 \pm 0,019$  мкг/мл ( $p > 0,05$ ) после завтрака. Достоверно возрастал уровень Ах — с  $0,8 \pm 0,06$  до  $1,0 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Данное увеличение Ах осуществлялось за счет снижения ХЭ-активности с  $0,9 \pm 0,1$  до  $0,5 \pm 0,04$  ммоль/л за 30 минут ( $p < 0,01$ ). У больных АП изменялась реакция биологически активных веществ на стандартный завтрак: концентрация 5-НТ повышалась с  $0,40 \pm 0,07$  до  $0,55 \pm 0,05$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), Ах снижался с  $1,7 \pm 0,3$  до  $1,6 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). ХЭ-активность низкая как до стандартного завтрака, так и после него ( $0,15 \pm 0,01$  и  $0,2 \pm 0,01$  ммоль/л за 30 минут соответственно). Исходный высокий уровень Ах при ХП не предполагает дополнительного повышения его после пищевой стимуляции. У больных БП на стандартный завтрак: концентрация 5-НТ повышалась с  $0,28 \pm 0,04$  до  $0,43 \pm 0,05$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), Ах достоверно не менялся —  $1,5 \pm 0,12$  ммоль/мл и  $1,45 \pm 0,21$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).



Таблица. Содержание холецистокинина, секретина у больных хроническим панкреатитом до (1) и после (2) стандартного завтрака

Гастро-интестинальные гормоны, нг/мл	Хронический панкреатит					
	Алкогольный (n=45)				Билиарный Группа 5 (n=20)	Контроль (n=15)
	Группа 1 — без осложнений (n=10)	Группа 2 — с осложнениями (n=15)	Группа 3 — с осложнениями, оперированные (n=10)	Группа 4 — панкреонекроз в анамнезе (n=10)		
Холецистокинин 1 2	0,59±0,019	0,49±0,024*	0,63±0,012*	0,65±0,014*	0,62±0,015	0,56±0,04
	0,60±0,022	0,59±0,025*	0,72±0,016*	0,64±0,013*	0,78±0,011*	0,71±0,04*
Секретин 1 2	0,32±0,029**	0,47±0,027**	0,35±0,021**	0,36±0,023**	0,33±0,028**	0,96±0,09
	0,25±0,021**	0,39±0,020**	0,34±0,027**	0,29±0,05**	0,30±0,024**	1,03±0,1

Примечания: \* — p<0,05; \*\* — p<0,001.

ХЭ-активность после стандартного завтрака снижалась с 0,4 ммоль/мл за 30 минут до 0,3±0,05 ммоль/мл за 30 минут.

Таким образом, установлено, что у больных ХП повышено содержание ацетилхолина натощак, после стимуляции данный показатель снижался. Основные изменения касались уровня серотонина, у больных ХП он был повышен как натощак, так и после стандартного завтрака. У здоровых лиц после завтрака имеет место тенденция к увеличению 5-НТ в крови (p>0,05) и достоверное повышение Ах (p<0,05).

У больных ХП после завтрака наблюдается тенденция к снижению Ах (p>0,05) в сравнении с высоким исходным уровнем и достоверное повышение 5-НТ (p<0,05). Эти нарушения были более выраженными у больных, имеющих в анамнезе панкреонекроз и осложненное течение заболевания. Наличие ХП меняет «схему» регуляторных взаимоотношений. Можно предполагать, что в данном случае снижается роль парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на внешнее воздействие — пищевую нагрузку.

Однофакторный корреляционный анализ показал, что внутри исследуемого ряда данных по 5-НТ и Ах существует сильная связь (R2=0,8802; R2=0,9143 — Ах до и после еды у здоровых; R2=0,860; R2=0,9301 — 5-НТ до и после еды у здоровых; R2=0,9091 — серотонин до еды при панкреатите; R2=0,4692 — 5-НТ после еды при панкреатите; R2=0,9277 — Ах до еды при панкреатите; R2=0,6914 — Ах после еды при панкреатите; R2=0,9377 — до еды ХЭ у здоровых; R2=0,6764 — после еды, ХЭ у здоровых; R2=0,5705 — ХЭ до еды при панкреатите; R2=0,9573 — ХЭ после еды при панкреатите).

В группе больных панкреатитом уровень ХЭ-активности снижен до и после пищевой нагрузки. До пищевой нагрузки присутствует сильная связь внутри ряда данных, а после — связь внутри исследуемого ряда ослабевает. Снижено разрушение Ах, и после пищевой нагрузки нет необходимости в его дополнительном выбросе. У больных формируются новые функционально-регуляторные механизмы (возможно, в результате постепенного увеличения соединительной ткани в ПЖ), которые достоверно проявляются после пищевой нагрузки. Здоровые и больные ХП реагируют высвобождением биологически активных веществ на пищевую нагрузку по-разному, создается новая, еще не устойчивая (R2=0,6822; R2=0,6914; R2=0,5705) схема

регуляции секреторной активности ПЖ, но она уже существует.

Таким образом, в зависимости от тяжести деструктивных изменений в ПЖ у больных АП и БП выявлена различная степень экзокринной недостаточности, которая может быть обусловлена отсутствием повышения концентрации Ах в крови после приема пищи.

В контрольной группе наблюдалось незначительное повышение 5-НТ, которое обеспечивает секрецию пищеварительных ферментов, желудочного и панкреатического сока, вызывая «физиологическое» воспаление слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. У больных ХП содержание 5-НТ возрастает вдвое, несмотря на то, что исходный уровень 5-НТ у больных высокий.

Источник такого значительного повышения 5-НТ не совсем ясен. Поэтому у больных ХП алкогольной этиологии в слизистой оболочке желудка и ДПК провели определение 5-НТ в ткани, учитывая, что 5-НТ синтезируется в клетках энтерохромаффин-серотониновой системы, являющейся частью APUD-системы, диффузной нейроэндокринной железой слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [1].

У больных ХП в слизистой оболочке ДПК было выявлено повышение содержания 5-НТ до 6,9±0,54 мкг/г ткани, контроль — 5,2±0,43 мкг/г ткани (p<0,05). Таким образом, источником повышенного содержания в крови 5-НТ кроме высвобождения его из нервных окончаний является слизистая оболочка ДПК.

Данные содержания ХЦК и секретина у больных ХП приведены в таблице. ХЦК после стандартного завтрака достоверно повышался в группах больных АП с осложнениями и после хирургического лечения ХП при БП, т.е. в группах больных со сниженной внешнесекреторной функцией ПЖ (Е-1 кала ниже 100 мкг/г). В остальных группах — только тенденция к его повышению, как и в контрольной группе. У больных АП и БП выявлена высокая корреляционная связь между содержанием 5-НТ и ХЦК — r=0,875439 и слабая отрицательная корреляционная связь с Ах — r= -0,2209.

Секреция секретина у больных АП и БП была достоверно снижена (p<0,001). После стандартного завтрака у больных АП и БП уровень секретина снижался, в контроле он повышался (см. таблицу). Секретин имел слабую корреляционную связь как с 5-НТ (r= -0,4839), так и с Ах (r= -0,33207). Снижение секреции секретина обуславливает снижение секреции бикарбонатов и слизи.



В нашем исследовании (см. таблицу) уровень ХЦК натошак достоверно выше в группах 3 и 4 (113% и 161%) и ниже — в группе 2 (88%) в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к повышению в группе 1 (105%). После стандартного завтрака содержание ХЦК в контрольной группе повышалось на 127% ( $p < 0,05$ ), группах 2 и 3 достоверно возрастало на 120% и 114% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с уровнем ХЦК натошак. В группе 1 — возрастало на 102%, в группе 4 — снижалось до 98%. Во всех группах, кроме 3 (101%), стимулированный уровень ХЦК ниже уровня ХЦК в контрольной группе исследуемых (85%, 83%, 90% соответственно). Выявленные особенности содержания ХЦК в сыворотке крови до и после пищевой стимуляции косвенно указывают на нарушение в системе регуляции секреции и высвобождении ХЦК, что, в свою очередь, изменяет секрецию ферментов ПЖ.

Содержание секретина в крови натошак у больных ХП достоверно снижено ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ). После стандартного завтрака у больных ХП уровень секретина снижается, а у здоровых лиц — повышается.

Таким образом, секреция гастроинтестинальных гормонов в группах больных ХП с тяжелой степенью панкреатической недостаточности была нарушена. Снижалась секреция секретина как натошак, так и после пищевой нагрузки. Секреция ХЦК натошак достоверно была повышена, но на пищевую нагрузку адекватный секреторный ответ отсутствует.

Проведенное исследование позволило оценить содержание в крови нейромедиаторов и гормонов, выявить нарушения в системе регуляции и сопоставить их с секреторной активностью ПЖ. Изменение соотношения нейромедиаторов и гормонов при ХП носит адаптационный характер, направленный на сохранение секреторной активности ПЖ при значительных фиброзных изменениях ее ткани. Результатом выявленных изменений в системе регуляции является снижение качества составляющих панкреатического сока.

В ходе исследования наблюдались выраженные нарушения регуляторных механизмов гастроинтестинальных гормонов на фоне ХП, особенно — осложненного течения. Такие нарушения проявляются внешнесекреторной недостаточностью тяжелой степени. Не корригируемая в достаточном объеме панкреатическая недостаточность может приводить к формированию белково-энергетической недостаточности тяжелой степени. Особенно ярко эти проявления выражены у больных АП.

Панкреатическая недостаточность тяжелой степени ведет к полиорганному расстройству пищеварения и обмена веществ в организме. При сниженном потенциале внешнесекреторной активности ПЖ происходит перегрузка оставшихся секреторных элементов: чем ниже секреторный потенциал — тем с большим перенапряжением функционируют оставшиеся дуктулоциты и ациноциты, что усугубляет патологию органа [1]. Для избежания или замедления этого процесса применяется ферментозаместительная терапия.

Больным, страдающим тяжелыми нарушениями функции ПЖ, необходима пожизненная коррекция данных нарушений. В этих случаях применяются большие дозы полиферментных препаратов. Выбор дозы осуществляется

с учетом ряда показателей. При этом оцениваются клинический эффект (устранение диареи и потери массы тела), индекс массы тела, объем принимаемой пищи, уровень стеатореи, нутритивный статус. В проспективном исследовании J.E. Domingues-Munoz и соавторов [9] было показано, что оптимальная доза ферментов — это доза, способная нормализовать коэффициент всасывания жиров (на основании дыхательного теста). Авторы показали, что начальная доза ферментов при тяжелой внешнесекреторной недостаточности составляла 40 000–50 000 ЕД FIP [9] на каждый прием пищи. В нашей стране имеется препарат с дозировкой 40 тыс ЕД FIP — Креон.

При внешнесекреторной недостаточности имеет значение не только доза препарата, но и его форма. Применение мини-микросферических форм (препараты IV поколения), защищенных кислотоустойчивой пленкой, способствует более эффективному действию препарата. А помещение микросфер в дополнительную кислотоустойчивую капсулу обеспечивает двойную защиту. Креон полностью отвечает этим требованиям.

Внешнесекреторная недостаточность тяжелой степени требует назначения препаратов панкреатита до 200 тыс ЕД FIP в сутки. Применение Креона с большим содержанием липазы (40 тыс ЕД FIP) по 3–4 капсулы в сутки помогает купировать клинические проявления экзокринной недостаточности и улучшить качество жизни больных.

## Литература

1. Коротко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. — Краснодар: КГМУ, 2005. — 311 с.
2. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. Diseases of the Pancreas. — Berlin: Springer Heidelberg, New York, 2008. — 949 p.
3. Czako L., Hegyi H., Rakonczay J.Z. et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance // *Pancreatol.* — 2009. — Vol. 9 (4). — P. 351–359.
4. Бассалык Л.С. Гастрин и биогенные амины нейрогуморальной регуляции желудочной секреции в норме и патологии: Автореферат дис. ... д. мед. н. — М., 1975. — С. 35.
5. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н., Бондаренко О.А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы. — Донецк: Лебедь, 2013. — 235 с.
6. Камышин В.С. Способ определения холинэстеразной активности по Hestrin Sh. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. — Минск, 2003. — С. 52–57.
7. Трубицына И.Е., Дроздов В.Н., Руть М.В. Вариации и частота распределения количественного значения ацетилхолина холинэстеразной активности в сыворотке и крови у здоровых лиц // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* — 2007. — №3. — С. 78–81.
8. Барановский А.Ю. Диетология: Руководство / Под ред. А.Ю. Барановского. — СПб., 2012. — 1024 с.
9. Domingues-Munoz E. Хронический панкреатит и стойкая стеаторея: какую дозу ферментов считать оптимальной // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол.* // Русское издание. — 2011. — Т. 4, №4. — С. 231–237.

*Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2013, №5.*



# Критерии диагностики и терапевтические подходы при холестатических заболеваниях печени

**В** клинике внутренних болезней к числу так называемых больших, наиболее часто встречающихся холестатических заболеваний печени относятся первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит. Для данной патологии характерны определенные сложности как в диагностике, так и в лечении.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — это медленно прогрессирующее аутоиммунное деструктивно-воспалительное заболевание печени с иммуно-опосредованным поражением внутрипеченочных желчных протоков среднего и мелкого калибра. Встречается преимущественно у женщин (соотношение женщины/мужчины составляет 10:1). Дебют заболевания отмечается, как правило, в возрасте 42–50 лет и крайне редко — у молодых женщин.

Первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) страдают, как правило, молодые мужчины; заболеванию присущи диффузные воспалительные и фиброзные изменения как внутри-, так и внепеченочных билиарных протоков.

По данным статистических исследований заболеваемость ПБЦ составляет от 15 до 40 случаев на 1 млн населения. Распространенность ПСХ составляет 1–6 случаев на 100 тыс населения. В 60–80% случаев ПСХ ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишечника, при этом 80% — это больные с неспецифическим язвенным колитом, 10–15% — с болезнью Крона. В 25–30% случаев ПСХ протекает изолированно.

При ПСХ и ПБЦ происходит постепенное разрушение желчных протоков, что ведет к дуктопении и персистирующему холестазу с развитием в терминальной стадии портальной гипертензии и преждевременной смерти от печеночной недостаточности.

Этиология ПБЦ и ПСХ до настоящего времени неизвестна. Предполагается аутоиммунная их природа, в пользу чего свидетельствуют: часто обнаруживаемая ассоциация ПБЦ и ПСХ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как синдром Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, болезнь Рейно,

тиреоидит Риделя, тимома, системная красная волчанка, узелковый периартериит; наличие циркулирующих в крови антител, таких как антимитохондриальные антитела (АМА), ревматоидный фактор, антигладкомышечные антитела (АГМА), тиреоидные специфические антитела, экстрагируемый ядерный антиген и антинуклеарные антитела (АНА); генетическая предрасположенность, повышенная частота обнаружения антигенов II класса главного комплекса гистологической совместимости. Для ПСХ установлена взаимосвязь с гаплотипами HLA-B8 (60–80%), DR3 (25–70%), DRW52 (100%); у HLA DR3-позитивных больных неспецифическим язвенным колитом вероятность ПСХ увеличивается в 10 раз.

В качестве вероятных пусковых факторов развития ПБЦ могут выступать бактериальные и вирусные агенты, а также ксенобиотики.

Роль бактериальной инфекции в этиопатогенезе ПБЦ связывают с молекулярной (эпитопной) мимикрией вследствие наличия у инфекционного агента эпитопа, структурно схожего с аутоантигеном, который вызывает перекрестный иммунный ответ. Инфекция усиливает текущий аутоиммунный процесс путем локальной активации антиген-презентирующих клеток и гиперпродукции антигенов. Имеющиеся данные о высокой частоте инфекции мочевыводящих путей, обусловленной contaminaciónей *Escherichia coli*, позволили рассматривать кишечную палочку в качестве возможного этиологического фактора ПБЦ.

Обсуждается роль грамтрицательной бактерии *Novosphingobium aromaticivorans*, имеющей в своей структуре четыре липоильные молекулы, сходные с человеческими липоилированными аутоантигенами. Данный вид бактерий способен метаболизировать эстрогены в активный эстрадиол. У пациентов с ПБЦ титры антител к липоильным молекулам *N. aromaticivorans* примерно в 1000 раз превышают таковые к липоильным молекулам *E. coli*; подобные антитела могут быть выявлены как у пациентов без симптомов, так и у больных на ранних стадиях заболевания.



Также предполагается роль других бактерий, включая *Lactobacillus*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycobacterium gordonae*, которые имеют некоторое структурное сходство с аутоантигенами, однако частота и титры антител к ним существенно ниже, чем к *E. coli* и *N. aromaticivorans*.

Имеются сведения о возможном влиянии на развитие ПБЦ вирусов Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, респираторных и кишечных вирусов (РЕО) III типа.

Лекарственные средства, химические вещества из окружающей среды, пестициды, детергенты, пищевые приправы, а также косметические средства, метаболизируясь в печени, могут модифицировать молекулярную структуру нативных белков и стимулировать хронический иммунный ответ.

При хронических холестатических заболеваниях печени основной мишенью поражения становятся не гепатоциты, а билиарные эпителиоциты. Различные повреждающие факторы, в частности эндотоксины, медикаменты, инфекционные агенты, ксенобиотики, при наличии определенной генетической предрасположенности обуславливают нарушение баланса между регенерацией и воспалением билиарного эпителия в сторону активации последнего. В результате развивается хроническое воспаление, которое сопровождается холестазом. Дальнейшее прогрессирование воспалительных реакций приводит к развитию дуктопении и пролиферации желчного эпителия, фиброза, в конечном итоге — к формированию цирроза печени и холангиокарциномы. Результаты последних исследований продемонстрировали ведущую роль усиления апоптоза билиарных эпителиоцитов. Апоптотические клетки фагоцитируются эпителиоцитами и могут выступать в качестве аутоантигенов.

На начальных стадиях клинические проявления ПБЦ, как правило, отсутствуют либо крайне скудны и неспецифичны. Наиболее частым и ранним признаком ПБЦ является слабость и повышенная утомляемость (22–70% случаев). Практически у половины пациентов заболевание диагностируют в бессимптомной стадии. Характерным начальным симптомом ПБЦ у 50–64% больных является зуд кожи, на многие годы опережающий развитие желтухи. Данный симптом обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами, которые не экскретируются печенью и которые секретируются в сосудистое русло из пораженных внутрипеченочных желчных протоков. В качестве возможной причины зуда рассматривается также повышение активности опиоидных рецепторов, связанное с хроническим холестазом. Зуд вначале интермиттирующий, затем постоянный, усиливающийся в ночное время, после теплой ванны. Пациенты длительно лечатся у дерматолога, невропатолога без существенного улучшения. Зуд кожи часто бывает единственным симптомом болезни и может не сопровождаться желтухой, гепатомегалией и астеновегетативным синдромом.

Медленно нарастающая холестатическая желтуха с умеренной на начальных стадиях конъюгированной гипербилирубинемией появляется в среднем через 6–24 месяца после возникновения зуда. В 25% случаев оба симптома возникают одновременно, а появление желтухи перед зудом наблюдается крайне редко.

Дебют заболевания в виде кожного зуда может появиться в третьем триместре беременности, что часто расценивается как проявление внутрипеченочного холестаза беременных, а не ПБЦ.

В 5% случаев ПБЦ может сопровождаться болью в суставах верхних и нижних конечностей, миалгией, болью в ребрах и пояснице, а также гипертермией. В ряде случаев (25%) наблюдается выраженная пигментация кожи, появляющаяся вначале в межлопаточной области, а затем распространяющаяся по всему телу. Кожа приобретает темно-коричневый оттенок, имеются следы расчесов, ксантелазмы и ксантомы в области век, ладоней, локтей и ягодиц. При объективном осмотре у 60% больных выявляется гепатомегалия различной степени выраженности, у трети пациентов — незначительная спленомегалия.

Для развернутой стадии ПБЦ характерны стеаторея, ахоличный стул, содержащий следы стеркобилина, и темно-коричневая моча (с положительной реакцией на билирубин), симптомы дефицита жирорастворимых витаминов, остеомалация и остеопороз позвоночника, ребер и костей таза, сопровождающиеся спонтанными компрессионными переломами, полинейропатия. Часто наблюдаются изменения свертывания крови, склонность к кровоточивости, разнообразные поражения кожи в виде участков депигментации на серовато-коричневом фоне, папулезная и везикулезная сыпь.

При отсутствии адекватного лечения через 10–20 лет может развиваться цирроз печени и печеночная недостаточность. У больных появляются отеки, асцит, проявления печеночной энцефалопатии.

В 43–84% случаев обнаруживаются системные проявления ПБЦ. Для внепеченочных симптомов ПБЦ характерно наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунное поражение щитовидной железы, целиакия, синдром Рейно, ревматоидный артрит. В 70% случаев заболевание сочетается с синдромом Шегрена, в 40% — с фиброзирующим альвеолитом, склеродермией, у 10% больных отмечаются симптомы сахарного диабета.

Диагностическими биохимическими критериями ПБЦ являются повышение значений маркеров холестаза — щелочной фосфатазы (ЩФ) до 6–12 норм и выше, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), конъюгированного билирубина более 170 мкмоль/л, холестерина, увеличение уровня IgM. Маркеры цитолиза часто повышены незначительно (не более чем в 3–5 раз). Характерным признаком является наличие антимитохондриальных антител фракции M2, направленных к E2-компоненту пируват-дегидрогеназного комплекса в титре 1:40 и более. При активном течении ПБЦ в 26% случаев выявляются антитела ANA и АГМА, реже — антифосфолипидные и антитела к ретикулину и эндомиозию.

Для установления диагноза ПБЦ в настоящее время необходимо наличие следующих критериев:

- АМА в сыворотке крови в титре, превышающем 1:40;
- повышение уровня печеночных ферментов (щелочной фосфатазы более чем в 2 раза, ГГТП — более чем в 5 раз) в течение более чем 6 месяцев;



• характерных гистологических изменений в ткани печени (негнойного деструктивного холангита, лимфоцитарной инфильтрации) по данным биопсии.

Эффективных методов этиотропного лечения ПБЦ не существует, поскольку до настоящего времени отсутствуют четкие данные об этиологии заболевания. Единственным препаратом для медикаментозного патогенетического лечения ПБЦ, официально одобренным во всех странах, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). По данным Европейского общества по изучению болезней печени УДХК является препаратом первой линии для лечения данного заболевания. Рекомендуемая доза препаратов УДХК 13–15 мг/кг в сутки однократно вечером либо в два приема на протяжении длительного времени.

Эффекты, достигаемые в процессе лечения УДХК, заключаются в улучшении клинического течения заболевания, нормализации биохимических показателей и замедлении прогрессирования фиброза печени, а также в повышении уровня выживаемости больных.

Долгосрочная выживаемость больных ПБЦ оценивалась в открытом исследовании, включавшем 192 пациента, леченных УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки. Длительность терапии составляла от 1,5 до 14 лет. Результаты продемонстрировали, что выживаемость пациентов, у которых наблюдался хороший ответ на терапию, фактически не отличалась от сходной по возрасту в обычной популяции, а также достоверно превосходила выживаемость, которая была прогнозирована по прогностической модели клиники Мэйо.

У лиц с недостаточным биохимическим ответом показатели выживаемости были ниже, чем среди здорового населения, но все же достоверно выше, чем при использовании прогностической модели риска без приема УДХК.

Под хорошим биохимическим ответом подразумевается определение эффективности терапии УДХК через год от ее начала. Согласно Парижским критериям хороший биохимический ответ характеризуется:

- нормализацией уровня билирубина (менее 17 мкмоль/л);
- снижением уровня ЩФ (меньше или равен трехкратному лимиту нормы);
- уровнем аспартатаминотрансферазы (АсАТ) не должен превышать 2 норм.

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению болезней печени (2009) при неэффективности стандартных доз УДХК возможно применение высоких доз препарата — 20 мг/кг в сутки или сочетание УДХК с будесонидом (глюкокортикоидом второго поколения).

Эффективность комбинированного лечения с использованием УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки с будесонидом в дозе 3–9 мг в сутки доказана в ряде многоцентровых исследований. При применении сочетанной терапии отмечено существенное улучшение биохимических показателей, улучшение гистологической картины заболевания, хорошая переносимость терапии, а также положительное влияние на плотность костной ткани.

Системные глюкокортикостероиды (медрол, метипред, преднизолон) в ряде случаев приводят к улучшению клинической симптоматики — уменьшению проявлений холестаза, временному ослаблению зуда кожи и/или повышенной утомляемости, снижению активности аминотрансфераз, IgG, но не влияют на уровень билирубина в сыворотке крови и на показатели смертности. Их назначают в дозе 20–30 мг в сутки в течение 8 недель с постепенным уменьшением дозы до 8–10 мг в сутки. В связи с тем, что глюкокортикостероиды потенцируют развитие остеопороза и остеомалации, эрозивно-язвенных поражений пищевого канала, использование системных кортикостероидов ограничено.

В целях профилактики развития тяжелого остеопороза могут быть назначены бифосфонаты — производные дифосфоновой кислоты, способные ингибировать активность остеокластов, снижать резорбцию костной ткани. Назначают: клодронат натрия в виде инфузий 300 мг на 5% растворе глюкозы — первые 5 дней, затем перорально по 2 капсулы (0,8 г) 3 раза в сутки курсами по 60 дней; алендронат натрия — по 10 мг 1 раз в сутки длительно, до года, с уменьшением дозы до 5 мг в сутки; памидронат по 15–30 мг в виде инфузий; ризедронат — по 5 мг в сутки или 35 мг 1 раз в неделю.

Иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат, азатиоприн, колхицин, Д-пеницилламин, в многочисленных контролируемых исследованиях не продемонстрировали существенного положительного влияния на продолжительность жизни больных на фоне выраженных побочных эффектов. Поэтому в настоящее время их использование при ПБЦ не рекомендуется.

Наибольшие трудности представляет терапия кожного зуда. Мучительный кожный зуд иногда приводит больных к высказыванию суицидальных мыслей, развитию тяжелых депрессивных состояний, полностью лишает сна. Для устранения этого симптома в качестве препаратов первой линии используют холестирамин в дозе 4–6 г в сутки с постепенным ее повышением. Препарат обладает избирательным средством к желчным кислотам и при приеме внутрь прочно связывает их в кишечнике в виде комплекса, экскретируясь с фекалиями. Длительная терапия холестирамином вследствие повышения экскреции кальция с мочой приводит к развитию остеопороза.

Вторая линия антипруритогенных препаратов — фенобарбитал (до 5 мг/кг в сутки), рифампицин (от 300–500 мг в сутки до 10 мг/кг в сутки), метронидазол (250 мг 3 раза в сутки в течение 1 недели), пропофол (15 мг в сутки), сертралин (75–100 мг в сутки). В основе их действия лежит индукция ферментов микросомального окисления в гепатоцитах. Лечение проводят до достижения эффекта (длительно или курсами) и контролируют с учетом возможного гепатотоксического действия (рифампицин), угнетения центральной нервной системы (фенобарбитал).

Препараты третьего ряда — антагонисты опиоидных рецепторов: налмефен (25–50 мг 2–4 раза в сутки сроком 3–4 недели), налоксон (20 мг внутривенно или 12,5 мг 3 раза в сутки перорально), налтрексон (4 мг в сутки); селективный блокатор серотониновых 5-НТ3-рецепторов — ондансетрон (назначается по 8 мг внутривенно —



5 дней, затем в таблетках по 4 мг 2 раза в сутки на 4–6 недель), антагонисты H1-рецепторов — терфенадин 60 мг в сутки, биофосфатанты (алендронат по 10 мг в сутки) и презомен по 0,6 мг в сутки.

При рефрактерном к медикаментозной терапии зуду в качестве терапии четвертой линии используется метод экстракорпоральной гемокоррекции — плазмаферез 3 раза в неделю, далее — 1 раз каждые 2 недели. Фототерапия в виде ультрафиолетового облучения по 9–12 минут ежедневно может уменьшить зуд и пигментацию.

Перспективным направлением в терапии ПБЦ является использование агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR) — обетихоловой кислоты (6-альфа этилхенодесоксихолевая кислота). Предварительные исследования продемонстрировали существенное снижение уровня сывороточного IgM и улучшение биохимических тестов у больных ПБЦ. В настоящее время препарат проходит третью фазу клинических испытаний.

В настоящий момент активно изучаются агонисты PPAR — фибраты (безафибрат, фенофибрат). Они обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, перспективы их применения у больных ПБЦ являются обнадеживающими.

Для ПСХ свойственны рецидивирующая (возвратная) лихорадка, боль в правом подреберье и желтуха, развивающаяся у пациентов, перенесших реконструктивную операцию на желчных путях, или у больных с выраженной стриктурой внепеченочного желчного протока. При объективном исследовании можно выявить желтуху и экскориации. На поздних стадиях обоих заболеваний (особенно ПБЦ) у некоторых больных вокруг глаз и на разгибательных поверхностях суставов образуются ксантелазмы и ксантомы, появляется гиперпигментация (особенно открытых участков тела). Печень обычно увеличена в размерах и болезненна; может также пальпироваться селезенка. Признаки декомпенсации функций печени (асцит, сосудистые звездочки и печеночная энцефалопатия) обычно обнаруживаются на поздних стадиях заболеваний и очень редко — при первичной диагностике.

Клиническая картина ПСХ на ранних этапах заболевания характеризуется бессимптомным повышением уровня холестатических ферментов и чаще всего диагностируется случайно во время скринингового обследования пациента. В момент манифестации ПСХ возникают такие симптомы, как желтуха, зуд, боль в животе, лихорадка с ознобами, потеря массы тела или проявления портальной гипертензии.

Более чем у половины больных ПСХ развивается желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Ее частота возрастает параллельно с увеличением возраста пациентов и продолжительности заболевания. Стриктуры желчных протоков и ЖКБ приводят к развитию восходящего, часто рецидивирующего бактериального холангита, протекающего с приступами желчной колики, лихорадкой с ознобами, желтухой. Качество жизни пациентов с ПСХ значительно ухудшается, так же как и при ПБЦ.

Вследствие длительно существующего холестаза у пациентов с ПСХ, так же как и у больных ПБЦ, могут возникнуть осложнения в виде стеатореи с потерей

жирорастворимых витаминов А, Д, Е и К, остеопороза, слабости. Стеаторея связана со снижением дуоденальной концентрации желчных кислот, которое приводит к уменьшению образования мицелл, а также может быть обусловлено сопутствующим панкреатитом и целиакией. Дефицит жирорастворимых витаминов обычно наблюдается у больных с желтухой и в цирротической стадии заболевания. Остеопороз встречается почти у половины больных и характеризуется высоким риском нетравматических переломов.

Диагностическим биохимическим признаком ПСХ является хронический холестаз, наблюдающийся, по крайней мере, в течение 6 месяцев. В 99% случаев отмечается повышение уровня ЩФ, в 85% — ГГТП. Содержание цитолитических трансаминаз (АсАТ и АлАТ) повышено практически у 90% больных, при этом повышение АлАТ превалирует над АсАТ. Примерно у 80% пациентов выявляются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела к антигенам ободочной кишки (p-ANCA), (особенно при наличии неспецифического язвенного колита). У 60% больных может быть повышен уровень билирубина. АГМА, антинуклеарный фактор встречаются приблизительно у половины пациентов. В 25% случаев наблюдается гипергаммаглобулинемия, обычно с повышением содержания IgM.

«Золотым стандартом» инструментальной диагностики ПСХ является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Для ПСХ характерны диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков, короткие тяжёлые стриктуры, мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы.

Существенное значение в диагностике ПСХ имеет магнитно-резонансная холангиография (МРХ). Чувствительность данного метода составляет 90%. Сочетанное применение ЭРХПГ и МРХ повышает точность распознавания ПСХ до 97%.

Биопсия печени может подтвердить диагноз ПСХ. Гистологическими изменениями, характерными для ПСХ, являются склерозирование и облитерация внутри- и внепеченочных желчных протоков тяжами соединительной ткани по типу «луковой шелухи». Классический фиброз луковой шелухи может встречаться менее чем в 15% случаев биопсии, но при его выявлении высока вероятность постановки диагноза ПСХ. Развитие заболевания сопровождается увеличением размера печени и нарушением архитектоники печеночной долики. Различают 4 гистологические стадии ПСХ (Ludwig et al., 1986):

- портальная: портальный гепатит или изменение желчных протоков; перипортальное воспаление минимальное или отсутствует;
- перипортальная: расширение портальных трактов; перипортальный фиброз или воспаление; пролиферация желчных протоков, наличие фиброзного облитерирующего холангита;
- септальная: септальный фиброз с мостовидными некрозами, замещение участков междольковых и септальных (перегородочных) протоков фиброзными



тяжами (мостиками) и соединительной тканью с полной их облитерацией;

- цирротическая: билиарный цирроз; значительное уменьшение желчных протоков и формирование цирроза печени.

Специфического лечения ПСХ не существует. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению болезней печени (2009) имеются убедительные доказательства того, что прием УДХК в дозе 15–20 мг/кг в сутки улучшает биохимические печеночные показатели и прогностические маркеры болезни. Однако влияние на выживаемость доказано не было.

В исследовании В. Olsson (2006) изучалась эффективность более высокой дозы препарата — 17–23 мг/кг в сутки на протяжении 5 лет. Результаты продемонстрировали отчетливую тенденцию к улучшению выживаемости на фоне приема УДХК, однако она не была статистически достоверной. Попытка повышения суточной дозы УДХК до 28–30 мг/кг, предпринятая в когортном исследовании на 150 пациентах, вызвала необходимость досрочного его прекращения ввиду того, что в группе, которая получала препарат, наблюдали более частые фатальные исходы, потребность в трансплантации печени.

Получены данные, что УДХК способна уменьшить риск развития колоректальной дисплазии у больных с ПСХ и неспецифическим язвенным колитом. В эксперименте было показано, что диоксихоловая кислота стимулирует пролиферацию колоректального эпителия у животных. В свою очередь, УДХК подавляет апоптоз и ингибирует рост раковых клеток кишки, индуцированный дезоксихоловой кислотой. Следовательно, УДХК может быть рекомендована для профилактики колоректального рака в группах высокого риска.

Целесообразность систематической кортикостероидной терапии не доказана. Вследствие побочного эффекта кортикостероидов, в частности развития остеопороза, ряд контролируемых клинических испытаний был остановлен. Пероральная пульс-терапия метотрексатом или колхицином неэффективна.

В качестве симптоматической терапии для купирования кожного зуда применяют холестирамин (4 г 3–4 раза ежедневно), некоторые антигистаминные препараты и рифампицин (150–900 мг перорально каждый день), так же как и антагонисты опиоидных рецепторов (налтрексон 50 мг перорально каждый день).

Особенно важна заместительная терапия жирорастворимыми витаминами. Назначается витамин А — 100 000 МЕ в сутки перорально в течение 3 дней, после этого — 50 000 МЕ в сутки в течение 14 дней; витамин D 25 000–50 000 Ед 2–3 раза в неделю; витамин Е по 400 Ед ежедневно. Для выявления случаев дефицита витамина К необходимо проведение пробной терапии водорастворимым витамином К (мефитонем (фитоменадионом) 5 мг в сутки). После ответа протромбинового времени при приеме нескольких доз нужно рекомендовать проведение соответствующей терапии.

Лечение сопутствующего бактериального холангита заключается в дезинтоксикационной терапии, восстановлении водно-электролитного баланса, купировании болевого синдрома и рациональной антибиотикотерапии.



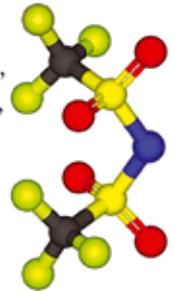
## ПМС-ХОЛЕСТИРАМИН

### СЕКВЕСТРАНТ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ<sup>1</sup>

1 пакет содержит 4г холестирамина

✓ **Симптоматическое лечение хологенной диареи:<sup>1</sup>**

- при дискинезиях желчевыводящих путей,
- после холецистэктомии,
- после резекции тонкой кишки,
- при воспалительных заболеваниях тонкой кишки;



✓ **Снятие зуда при холестазах<sup>1</sup>**

✓ **Снижение уровня холестерина<sup>1</sup>**



PC № UA/9786/01/01

**NB:** ХОЛОГЕННАЯ ДИАРЕЯ –  
НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ (ДО 75%)  
ПРИЧИНА ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ

 **pharma  
science**



<sup>1</sup> Более детальная информация в инструкции по применению препарата.

Информация предназначена для врачей и фармацевтов, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике

По всем вопросам, касающимся применения препаратов компании Фармасайнс Инк., Канада, обращайтесь в Представительство Фармасайнс Инк. в Украине:  
тел.: (044) 288-03-63, 288-03-64, 288-03-65  
e-mail: marketing@pms.kiev.ua

\*\*\*



# ПМС-УРСОДИОЛ

Урсодезоксиголевова кислота  
в таблетках по 250 та 500 мг

**500 мг**  
Урсодезоксиголевої кислоти  
в одній таблетці!

- Урсодіол – це природний компонент жовчних кислот.<sup>1</sup>
- Пероральне застосування Урсодіолу призводить до поліпшення функціонального стану печінки.<sup>1</sup>



PIT №: UA/9555/01/01  
PIT №: UA/9555/01/02

**pharma science**



<sup>1</sup> Більш детальна інформація в інструкції по застосуванню препарату

Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях та семінарах із медичної тематики

З усіх питань, що стосуються застосування ПМС-Урсодіолу виробництва Фармасайнс Інк., Канада, звертайтеся в Представництво Фармасайнс Інк. в Україні:  
телефон: (044) 288-03-63, 288-03-64, 288-03-65  
e-mail: marketing@pms.kiev.ua

\*\*\*

Назначають антибактеріальні препарати широкого спектра дії: цефалоспорины и бета-лактамы (цефтриаксон) 2 г внутривенно или внутримышечно, уридопенициллины (азлоциллин) 12–15 г в сутки внутримышечно или внутривенно, аминогликозиды в случае резистентной микрофлоры (гентамицин) 2–5 мг в сутки внутримышечно, метронидазол (при анаэробной микрофлоре) 500 мг 3 раза в сутки внутривенно.

При формировании стриктур общего желчного протока используют эндоскопические методы лечения в виде баллонной дилатации и кратковременного (до 10 дней) стентирования доминирующей стриктуры. У 60–80% больных после эндоскопического лечения отмечается быстрое уменьшение проявлений холестаза. Прием УДХК после проведения баллонной дилатации существенно улучшает прогноз заболевания и увеличивает продолжительность жизни пациентов с ПСХ. Хирургические вмешательства при выявлении стриктуры используются редко, так как созданный хирургическим путем анастомоз может спровоцировать развитие холангита и привести к необходимости трансплантации печени.

Для прогнозирования возможной продолжительности жизни конкретных пациентов с ПБЦ и ПСХ в клинике Мейо разработаны статистические модели выживаемости. Критерии Мейо используются для отбора кандидатов на трансплантацию печени и решения вопроса о сроках ее проведения. В моделях, разработанных для больных с ПБЦ, используются такие показатели, как уровни билирубина и альбумина в сыворотке крови, протромбиновое время, наличие или отсутствие периферических отеков, а также возраст больных. При ПСХ к основным клиническим параметрам, определяющим выживаемость, относятся возраст больного, уровень билирубина в сыворотке крови, гистологическая стадия заболевания (при биопсии печени) и наличие спленомегалии.

Трансплантация печени является средством выбора лечения при конечной стадии ПСХ и позволяет значительно продлить жизнь больным ПБЦ. Трансплантация — единственный эффективный метод лечения пациентов с печеночной недостаточностью. Выживаемость составляет 92% и 85% через 1 год и 5 лет соответственно. У большинства пациентов признаки поражения печени после операции отсутствуют, однако антимитохондриальные антитела сохраняются. Первичный билиарный цирроз рецидивирует в течение 3 лет у 15% пациентов и в течение 10 лет — у 30%.

## Література

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Клименко Ю.Н. Новое в этиопатогенезе и фармакотерапии первичного билиарного цирроза печени // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — №3 (47). — С. 64–74.
2. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Первичный билиарный цирроз // Новости медицины и фармации. — 2012. — симпозиум, №76.
3. Полунина Т.Е., Маев И.В. Первичный склерозирующий холангит // Мед. совет. — 2009. — №4. — С. 15–17.
4. Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В. Эффективность урсодезоксиголевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — №3. — С. 52–59.

Полный список литературы, включающий 10 пунктов, находится в редакции.

\*\*\*



В.С. Копча, С.А. Деркач, О.М. Ситник,  
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського;  
Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова НАМН України, м. Харків

## Удосконалення лікування хворих на гострі кишкові інфекції

Авторами була досліджена ефективність доповнення традиційної терапії шигельозу, сальмонельозу та інших гострих кишкових інфекцій (ГКІ), спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ), пробіотиком ентеролом 250. Встановлено, що зазначене комбіноване лікування сприяє достовірному скороченню тривалості гострого періоду захворювання середнього ступеня тяжкості, забезпечує швидке й майже повне відновлення порушеного у період розпалу недуги мікробіоценозу кишечника та звільнення його від шигел, сальмонел і УПМ, що дозволяє рекомендувати цей пробіотик для високоефективного лікування хворих на ГКІ.

Результати наукових досліджень останнього десятиріччя свідчать про те, що захворюваність на ГКІ має тенденцію до зростання, а спектр збудників, особливо віднесених до УПМ, значно збільшився [1, 2].

Розглядати проблему ГКІ поза зв'язком з мікробіоценозом кишечника недопустимо. Це стає очевидним при чіткому розумінні того, що мікробіота травного каналу є первинною мішенню дії екзогенної флори та її факторів агресії.

Нормальна мікрофлора кишечника є відкритим біоценозом, високочутливою індикаторною системою, що реагує кількісними та якісними порушеннями на зміну стану здоров'я організму. Відповідно до сучасних уявлень представники нормальної мікрофлори присутні в організмі хазяїна у вигляді фіксованих до відповідних рецепторів мікроколоній, укладених у мукополісахаридну біоплівку. Площа поверхні слизової оболонки тонкої та товстої кишок, що покрита великою кількістю мікроорганізмів, як рукавичкою, становить близько 400 м<sup>2</sup>. Біоплівка відіграє для організму господаря роль, яку за своєю важливістю можна порівняти з роллю плаценти для плоду. Подібно до того, як плацента регулює взаємодію плоду з організмом матері, біоплівка регулює його взаємозв'язок з навколишнім середовищем [3].

Цікаво, що організм людини містить до 10<sup>13</sup> власних клітин і аж 10<sup>14</sup>–10<sup>16</sup> клітин автомікрофлори, яка є досить стійкою, генетично детермінованою за багатьма показниками системою [4].

Відомо, що у 100% хворих на ГКІ вже в перші дні визначається дисбіоз кишечника того чи іншого ступеня. Нині під дисбіозом розуміють клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілому ряду захворювань і клінічних ситуацій, який характеризується зміною якісного і/або кількісного складу нормофлори певного біотопу, а також транслокацією різних її представників у невластиві їм біотопи, з розвитком метаболічних та імунних порушень, що супроводжуються у частини пацієнтів клінічними симптомами.

Зміни нормальної мікрофлори підсилюють характерні для ГКІ розлади травлення, призводять до порушень водно-електролітного обміну; продукування ензимів, які беруть участь у метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот; імунної реактивності (зниження рівня лізоциму, секреторних імуноглобулінів, інтерферону тощо); втрати здатності до репарації пошкодженої слизової оболонки кишечника. Це зумовлює прогресуючу атрофію слизової оболонки, зниження адсорбційної здатності епітеліальних клітин, що призводить до накопичення в просвіті кишки продуктів неповного гідролізу, підвищення осмотичного тиску, виникнення ентерального синдрому (пронос, бурчання в кишечнику, здуття живота). Паралельно з цим розвивається дисфункція товстої кишки. Наслідком дисбіозу є зниження інтенсивності ендogenous бактерійного синтезу основних вітамінів та їх засвоєння в кишечнику, порушення обміну речовин, що, в свою чергу, може стати причиною затяжного перебігу різноманітних захворювань травного каналу [5].

У зв'язку з цим стає зрозумілим, що етіотропна терапія хворих на ГКІ в багатьох випадках не тільки не ефективна, але й протипоказана, тому що збільшує тривалість гострого періоду, сповільнює нормалізацію функціональної діяльності травного каналу, подовжує термін санації організму від патогенів і час реконвалесценції.

Тому непересічне значення в терапії таких хворих має захист слизової оболонки кишечника від колонізації УПМ й ефективне відновлення мікробіоценозу. Нині «золотим стандартом» у корекції дисбіозів є застосування



Таблиця 1. Тривалість клінічних симптомів при різних схемах лікування, доби (M±m)

Симптом	I група — контрольна (тільки традиційне лікування без пробіотиків)			II група — основна (традиційне лікування + ентерол)		
	Шигельоз (n=24)	Сальмонельоз (n=16)	Інші ГКІ (n=15)	Шигельоз (n=20)	Сальмонельоз (n=14)	Інші ГКІ (n=12)
Інтоксикаційний	7,3±0,3	7,5±0,4	6,5±0,3	6,1±0,2*	6,2±0,3*	5,3±0,2*
Відсутність апетиту	5,8±0,3	7,0±0,5	5,4±0,2	4,2±0,1*	6,5±0,4	4,5±0,2*
Біль у животі	5,6±0,3	5,6±0,2	5,1±0,2	5,4±0,2	5,9±0,3	5,0±0,2
Метеоризм	6,0±0,3	7,7±0,5	6,1±0,3	4,3±0,2*	5,5±0,3*	4,6±0,2*
Підвищення температури тіла	6,0±0,3	6,5±0,4	4,8±0,3	4,9±0,2*	5,6±0,3	4,0±0,2
Діарея	7,2±0,4	7,8±0,5	5,0±0,2	4,8±0,2*	5,0±0,3*	3,8±0,2*

Примітка: \* — достовірна різниця порівняно з контрольною групою (P<0,05).

пробіотиків (*probiotic* — мікроорганізм, що бере участь у симбіозі з макроорганізмом). Пробіотики на основі компонентів мікробних клітин або метаболітів втручаються в метаболічну активність відповідних органів і тканин або безпосередньо чи опосередковано — через регуляцію функціонування біоплівки на слизовій оболонці [3].

З-поміж величезної кількості сучасних пробіотиків (моно-, полікомпонентних, комбінованих, метаболічних, рекомбінантних препаратів) нашу увагу привернув антагоніст патогенної та умовно-патогенної флори, який елімінується самостійно, — ентерол.

Біологічні властивості препарату зумовлені вираженими антагоністичними ефектами лікувальних дріжджів щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів (*Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та ін.), пригніченням здатності бактерій до утворення токсинів та їх нейтралізацією, посиленням неспецифічного протиінфекційного захисту й активності дисахаридаз [6].

Основною метою дослідження було вивчення клінічної, санувальної ефективності та дії на мікробіоценоз кишечника ентеролу 250 («Bioscodex») у комплексній терапії середньотяжких форм шигельозу та ГКІ, спричинених УПМ.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебував 21 (20,8%) хворий на гострий шигельоз Зонне, 23 (22,8%) — Флекснера, 30 (29,7%) — з гастроінтестинальною формою сальмонельозу (*S. enteritidis*), 27 (26,7%) пацієнтів із ГКІ, спричиненими УПМ (протеем, клебсієлою, ентеро- і цитробактером). Усі захворювання мали ентероколітну (67,3%) та колітну (32,7%) клінічну форму. Ступінь тяжкості був оцінений як середній. Вік хворих коливався від 21 до 56 років. Майже половина (47,5%) пацієнтів була госпіталізована до кінця другої доби від початку захворювання. У всіх недуга розпочиналася гостро з підвищення температури тіла до 37,3–38,0°C (37,6%) або до 38,1–39,0°C (45,5%) і вище. Більшість (74,3%) хворих

турбували біль у лівій здухвинній ділянці або нечіткої локалізації, явища метеоризму (68,3%) та усіх — часті рідкі випорожнення, нерідко з патологічними домішками (слизом, кров'ю).

При госпіталізації всім хворим призначали базисну терапію, яка включала дієту, пероральну регідрацію, ферменти (пакреатин або мезим-форте), ентеросорбент полісорб і симптоматичні засоби (жарознижувальні, спазмолітики). Як етіотропний середник усі пацієнти отримували ентерофурил *per os* 7-денним курсом по 200 мг 4 рази на добу. Особи, які отримували тільки зазначену традиційну терапію, сформували I (контрольну) групу хворих; представникам II групи (основної) додатково призначали ще й пробіотик ентерол 250 по 2 капсули 2 рази на добу протягом 10 днів.

Групи пацієнтів підбирали за випадковим принципом, вони були зіставні за віком, етіологією і клінічною формою захворювання.

Усім хворим здійснювали бактеріологічне дослідження випорожнень на дисбіоз кишечника до і після закінчення курсу терапії (на 1-шу та 8–10-ту добу). Контролем служили проби, отримані від 40 практично здорових осіб. Одержані результати наближалися до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишок [7].

Діагноз ГКІ, спричинених УПМ, було підтверджено кількісним бактеріологічним методом (квота УПМ у випорожненнях у період розпалу недуги перевищувала 10<sup>5</sup> КВО/г).

### Результати та їх обговорення

При вивченні клінічної ефективності терапії шигельозу, сальмонельозу та інших ГКІ було встановлено, що у групі, яка отримувала ентерол, досягали швидшого регресу усіх клінічних симптомів, ніж при традиційному лікуванні без використання пробіотиків. Так, вже на 5-ту добу лікування у 93,5% пацієнтів II групи нормалізувався апетит, у 82,6% — температура тіла, в 76,1% випадків повністю зникли симптоми інтоксикації, тоді як у представників контрольної групи — лише в 81,8%, 69,1% і 58,2% випадків відповідно (P<0,05).

Динаміка більшого синдрому в обох групах хворих була приблизно однаковою, проте функціональні порушення з боку травного каналу (метеоризм, діарея та ін.)



Таблиця 2. Середнє значення Іg (КУО/г) мікрофлори кишечника при різних способах лікування (М±m)

Група мікроорганізмів	Здорові особи (n=40)	I група — контрольна (тільки традиційне лікування без пробіотиків)						II група — основна (традиційне лікування + ентерол)					
		До лікування			8–10-та доба			До лікування			8–10-та доба		
		Шигельоз (n=24)	Сальмонельоз (n=16)	Інші ГКІ (n=15)	Шигельоз (n=22)	Сальмонельоз (n=15)	Інші ГКІ (n=14)	Шигельоз (n=20)	Сальмонельоз (n=14)	Інші ГКІ (n=12)	Шигельоз (n=18)	Сальмонельоз (n=13)	Інші ГКІ (n=11)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,49±0,34	4,70±0,30*	4,44±0,29*	5,25±0,39*	3,40±0,40* <sup>1</sup>	5,11±0,62*	6,61±0,53*	4,28±0,30*	5,28±0,44*	5,67±0,55*	6,26±0,46* <sup>1</sup>	5,89±0,50* <sup>1</sup>	8,14±0,39 <sup>1</sup>
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,56±0,21	5,22±0,40*	4,92±0,63*	5,20±0,61*	4,12±0,36* <sup>1</sup>	5,03±0,40*	6,96±0,48	5,33±0,38*	4,59±0,43*	5,74±0,21*	6,90±0,35	6,11±0,46	6,52±0,44
<i>Enterococcus spp.</i> негемолітичні	7,12±0,24	5,20±0,40*	4,76±0,52*	5,26±0,66*	5,20±0,30*	5,85±0,47*	6,14±0,43	5,33±0,48*	5,12±0,34*	4,81±0,52*	7,40±0,30 <sup>1</sup>	6,85±0,53 <sup>1</sup>	6,99±0,39 <sup>1</sup>
<i>E. coli</i> з нормальною ферментативною активністю	8,40±0,20	8,10±0,38	7,88±0,64	7,33±0,58	6,50±0,40*	6,27±0,39*	6,71±0,33*	7,20±0,38*	6,65±0,45*	6,93±0,62*	7,85±0,34	7,11±0,44	7,21±0,62

Примітки: \* — достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб (P<0,05–0,01); <sup>1</sup> — з показниками до лікування (P<0,05).

при лікуванні ентеролом зникали достовірно швидше. Так, якщо у групі хворих, які отримували ентерол, на 4-ту добу лікування явища метеоризму зникли у 84,8%, а на 6-ту добу — в усіх осіб, то в групі порівняння — лише у 54,5% і 85,4% пацієнтів (P<0,05–0,01). В основній групі також швидше нормалізувалися частота і консистенція випорожнень, ніж при лікуванні без використання пробіотиків. Вже на 4-ту добу терапії ентеролом у 89,1% хворих, а на 5-ту добу — практично у всіх пацієнтів випорожнення були сформованими, тоді як у групі порівняння в ці терміни частота дефекації та консистенція калу нормалізувалися лише у 56,4% та 70,9% хворих відповідно (P<0,01).

При статистичній обробці тривалості основних симптомів кишкових інфекцій у групах хворих (табл. 1) встановлено, що при терапії шигельозу ентеролом, порівняно з лікуванням без використання цього пробіотика, достовірно скорочується середня тривалість симптомів інтоксикації — (6,1±0,2) проти (7,3±0,3) доби, швидше зникають явища метеоризму — (4,3±0,2) проти (6,0±0,3) доби і діарейний синдром — (4,8±0,2) і (7,2±0,4) доби. Відмінності за тривалістю больового синдрому виявилися недостовірними. Подібну картину спостерігали і у групах хворих на сальмонельоз та інші ГКІ з тією різницею, що різні схеми лікування суттєво не впливали на тривалість гіпертермічного синдрому.

Отже, для отримання суттєвого клінічного ефекту при середньому ступеню тяжкості шигельозу, сальмонельозу та ГКІ, спричинених УПМ, необхідно традиційне лікування доповнити пробіотиком ентеролом. При оцінці клінічної ефективності лікування встановлено, що навіть 5-денне доповнення загальноприйнятної терапії шигельозу ентеролом є ефективним у 85,0% пацієнтів, сальмонельозу — у 64,3%, інших ГКІ — у 83,3%, тоді як при 5-денному традиційному лікуванні без використання пробіотиків — тільки у 66,7%, 50,0% та 73,3% випад-

ків відповідно (P<0,05). У 9,1% реконвалесцентів, які ентерол не отримували (1 — на шигельоз Флекснера та 4 — на сальмонельоз), повного клінічного одужання не наставало (зберігалися явища метеоризму, нестійкими були випорожнення та утримувалися патологічні домішки в калі), що, мабуть, було зумовлено значними змінами мікрофлори кишечника.

При вивченні кількісного вмісту індигенної мікрофлори кишечника встановлено, що в обох групах хворих уже в початковий період захворювання порушувався кількісний і якісний склад кишкової мікрофлори (табл. 2).

У контрольній групі, яка отримувала тільки загальноприйняте лікування без пробіотиків, мало місце подальше достовірне (P<0,05) зниження Іg біфідо- і лактобактерій, а на 8–10-ту добу кількісний вміст біфідо-, лактобактерій, ентерококів та ешерихій так і не досяг значень здорових людей (P<0,05).

При терапії ГКІ ентеролом мала місце чітка тенденція до нормалізації показника Іg біфідобактерій, ентерококів (P<0,05) і меншою мірою — лактобактерій. Разом з цим, у реконвалесцентів контрольної групи концентрація зазначених представників індигенної флори так і не нормалізувалася. Тобто після закінчення 7-денного курсу етіотропної терапії ентерофурилом практично всі хворі потребують корекції концентрації біфідо-, лактобактерій, ентерококів та *E. coli*. При доповненні лікування ентеролом у період ранньої реконвалесценції шигельозу й сальмонельозу ще вдається встановити деякий дефіцит вмісту біфідобактерій. Проте попри рекомендоване в таких випадках застосування полікомпонентних або комбінованих пробіотиків [8], на думку авторів, встановлений відносний дефіцит біфідобактерій не може свідчити про абсолютну необхідність додаткової корекції цього показника (табл. 2).

Адже зазначене тривале зловживання бактерійними культурами попри недостатню ефективність може

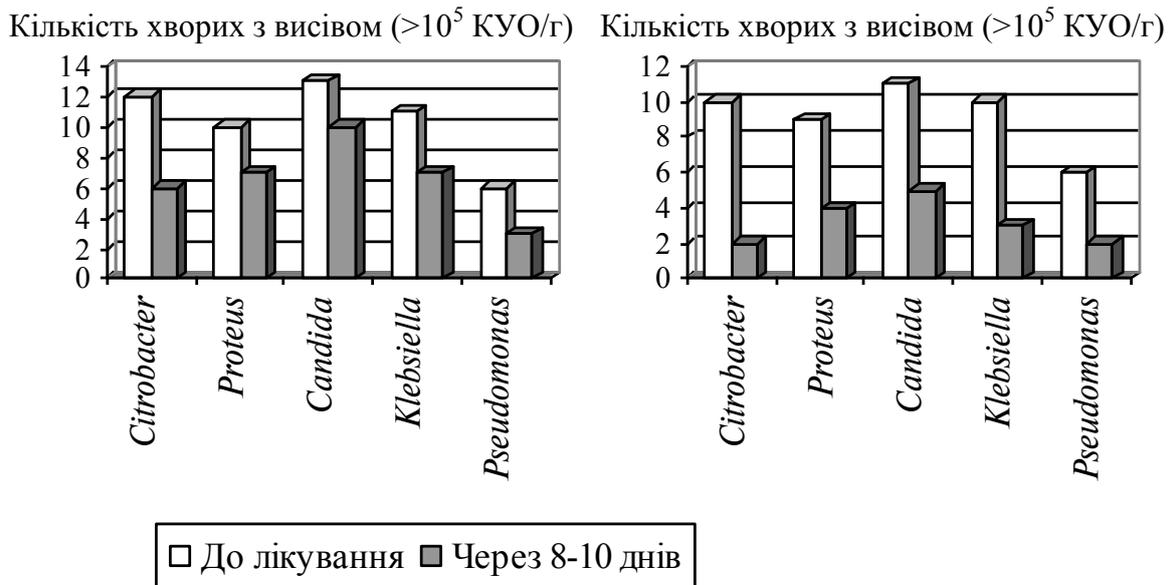


Рисунок. Санувальна ефективність стосовно УПМ традиційної терапії (зліва) та її доповнення ентеролом (справа)

виявитися ще й зовсім не байдужим для макроорганізму. Так, при використанні бактерійних пробіотиків можливі деякі побічні ефекти. Зокрема, необхідно відзначити порушення абсорбції та метаболічний ацидоз. Споживання молока, в яке додана культура *L. acidophilus*, людьми з дефіцитом лактази супроводжується таким самим порушенням усмокування, що й при споживанні звичайного молока [6].

При порушенні кишкової флори, коли такі грам-позитивні бактерії, як лактобацили і біфідобактерії, ростуть швидше, ніж грам-негативні мікроорганізми, може збільшитися метаболічний D-лактат-ацидоз внаслідок вуглеводного обміну бактерій. Причинами такого посиленого росту грам-позитивних збудників можуть бути хірургічні втручання, що призводять до анатомічного або функціонального вкорочення кишечника і пов'язаного з цим поглиблення D-лактат-ацидозу, і/або антибіотикотерапія, що викликає посилений ріст резистентних бактерій, які виробляють D-лактат [9], і/або пероральне введення таблеток *Lactobacillus acidophilus*.

До того ж, бактерійні препарати на основі живих мікроорганізмів недостатньо ефективні, значною мірою — через принципові обмеження, пов'язані зі швидкою елімінацією штамів, що вводяться в агресивне середовище.

Слід мати на увазі, що застосування бактерійних засобів часто не зумовлює очікуваного ефекту через відсутність достатнього місця на стінці кишечника, яке зайняте патогенною та умовно-патогенною флорою. Відтак мікроорганізми пробіотика не досягають колонізаційної переваги і не здатні досягти ефективної адгезії.

Штами бактерійних препаратів, як правило, в організмі людини не приживаються ще й тому, що на відміну від вільноживучих мікробів, представники автохтонної мікрофлори в організмі здатні фіксуватися лише на суворо визначених рецепторах слизової оболонки. Адгезивна активність бактерій є одним із механізмів, що сприяють їхньому закріпленню і тривалій персистенції на слизовій оболонці. У зв'язку з тим, що швидкість

руху вмісту тонкої кишки перевищує швидкість розмноження бактерій, мікроорганізми в цьому відділі кишечника можуть утримуватися протягом тривалого часу лише за умови їхньої адгезії на слизову оболонку [6]. Імунна система високотолерантна до власної мікрофлори, а введені чужі штами культур швидко елімуються, не даючи помітного клінічного ефекту. Тому, на думку авторів, після досягнення клініко-мікробіологічного ефекту від 10-денного використання ентеролу, як засвідчують отримані результати досліджень, потреби у додатковому призначенні інших пробіотиків зазвичай не виникає. До того ж, як показали попередні дослідження авторів [6, 10], у разі дотримання відповідної дієти після перенесених зазначених ГКІ та вчасної відміни антибактерійних середників вміст біфідобактерій самостійно відновлюється в абсолютній більшості пацієнтів без серйозних супутніх захворювань травного каналу вже у 1–2-й місяць реконвалесценції.

При оцінці ефективності лікування встановлено, що ентерол має добрі санувальні властивості як відносно патогенних (шигел Зонне, Флекснера, сальмонел ентеритидис), так і умовно-патогенних бактерій — збудників ГКІ (цитробактерів, протеїв, клебсієл, псевдомонад, грибів роду *Candida*). Так, незважаючи на закінчення 7-денного курсу лікування ентерофурилом і патогенетичними препаратами без використання пробіотиків, у 2 хворих на шигельоз Зонне і 3 — на сальмонельоз патоген висівали повторно з випорожнень, що вимагало ще одного курсу етіотропного лікування. Разом з цим, доповнення зазначеної терапії ентеролом вже на 8–10-ту добу забезпечувало звільнення усіх реконвалесцентів від шигел і сальмонел.

Подібним чином, у представників I групи, хворих на інші ГКІ, на 8–10-й день не вдалося досягти повної санації кишечника від представників УПМ. Водночас ентерол дозволяв отримати значно кращий санувальний ефект (рисунок).

Відомо, що ентерол, вироблений на основі дріжджових грибів родини *Saccharomyces*, може використовуватися



паралельно з антибактерійною терапією. Генетична відмінність дріжджів запобігає можливості переходу плазмід з фактором антибіотикорезистентності до збудників ГКІ [11]. Крім того, вони мають значний антагоністичний вплив на патогенну та умовно-патогенну флору, заснований на природних властивостях грибів.

Після потрапляння до травного каналу сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37°C є оптимальною для їхнього росту. Кислота шлунка не діє на *S. boulardii*, вони не перетравлюються і при щоденному прийманні зберігають життєздатність в усіх відділах травної системи [12]. При цьому дріжджові гриби не колонізують кишечник, і останній звільняється від них через декілька днів після припинення лікування [13].

Ентерол підвищує місцевий імунний захист внаслідок стимулювання продукції IgA та інших імуноглобулінів. Механізм антитоксичної дії *Saccharomyces boulardii* пов'язаний з виробленням протеаз, здатних розщеплювати ентеротоксини, синтезом протеїнів, що діють на мембранні рецептори, адгезією до ентероцитів, зниженням утворення цАМФ із подальшим зменшенням секреції води. Препарат підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази), має трофічну дію на слизову оболонку кишечника [6].

Важливо, що серед великої кількості бактерійних препаратів тільки два пробіотичні штами успішно пройшли багаточисельні рандомізовані плацебо-контрольовані випробування, а отже — є брендами. Це *Saccharomyces boulardii*, що входить до складу ентеролу 250, і *Lactobacillus rhamnosus GG* [14]. Їх ефективність підтверджена ВООЗ, Європейським співтовариством педіатрів і гастроентерологів (ESPGHAN), незалежним центром національних керівництв охороною здоров'я (NICE), міжнародним об'єднанням кращих досягнень у медицині (MERC MANUAL). Проте найпопулярнішим у світі на сьогодні є саме *S. boulardii* від *Biocodex* (ентерол 250). Це — єдиний пробіотик у світі з генетичною антибіотикорезистентністю, доведеною антидіарейною ефективністю, який протягом багатьох років з успіхом використовується у 102 країнах.

Таким чином, використання ентеролу в комбінації з ентерофурилом і традиційними при ГКІ патогенетичними препаратами позитивно позначається на динаміці клінічних симптомів цих недуг і на нормалізації мікробіоценозу кишечника. Крім цього, в силу антагоністичної дії на патогенні та умовно-патогенні бактерії препарат забезпечує колонізаційну перевагу нормофлори в біоценозі кишок, а також посилює антибактерійний ефект етіотропного середника.

## Висновки

1. Доповнення традиційної терапії шигельозу Зонне і Флекснера, сальмонельозу ентеритідис та інших ГКІ, спричинених УПМ, пробіотиком ентерол 250 сприяє

достовірно швидшому зникненню симптомів інтоксикації, явищ метеоризму і діарейного синдрому, а також суттєвому скороченню тривалості гострого періоду захворювання середнього ступеня тяжкості.

2. Курс тривалістю 8–10 днів лікування ентеролом 250 (по 2 капсули двічі на добу) на фоні етіотропної терапії ентерофурилом (по 200 мг 4 рази на добу протягом 7 днів) та загальноприйнятими патогенетичними засобами забезпечує швидке й майже повне відновлення порушеного у період розпаду ГКІ мікробіоценозу кишечника, що не потребує додаткового призначення інших бактерійних препаратів.

3. Ентерол 250, суттєво посилюючи антибактерійний ефект етіотропного середника, має ефективні санувальні властивості щодо шигел, сальмонел та УПМ (цитробактерів, протеїв, клебсієл, псевдомонад, грибів роду *Candida*), що дозволяє рекомендувати його для високо-ефективного лікування хворих на ГКІ.

## Література

1. Копча В.С. Патогенетичні особливості різних форм шигельозу та оптимізація лікування: Автореф. дис. ... д. мед. н. — К., 2006. — 43 с.
2. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные проблемы инфекционной патологии // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999. — № 2. — С. 17–20.
3. Козько В.М., Бондаренко А.В. Мікробіоценозні аспекти гострих кишкових інфекцій // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 2. — С. 5–12.
4. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. — СПб.: Питер, 2000. — 224 с.
5. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевт. архив. — 2001. — № 2. — С. 67–72.
6. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — 362 с.
7. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микробиологических нарушений. — М.: Медицина, 2002. — 148 с.
8. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Препараты пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 56–63.
9. Coronado B.E., Opal S.M., Yobum D.C. Antibiotic-induced D-Lactic Acidosis // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 122. — P. 839–842.
10. Копча В.С. Віддалені зміни мікрофлори кишечника після перенесеного гострого шигельозу // Інфекційні хвороби. — 2004. — № 1. — С. 40–44.
11. Bergogne-Bérézin E. Impact écologique de l'antibiothérapie // Place des microorganismes de substitution dans le contrôle des diarrhées et colites associées aux antibiotiques. — 2005. — Vol. 24. — P. 145–156.
12. Marteau P., Rambaud J.C. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man // FEMS Microbiol. Rev. — 2003. — Vol. 12. — P. 207–220.
13. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. Prevention of  $\beta$ -lactam-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 90. — P. 439–448.
14. Orange Book. — <http://www.fda.gov/cder/ob>.

\*\*\*



# Применение ингаляционного анестетика метоксифлуран (Пентрокс®) для купирования острой боли

## Методические рекомендации Министерства здравоохранения Республики Молдова и Государственного университета медицины и фармации «Н. Тестемицану», г. Кишинев, 2012\*

### Взаимодействие между летучими анестетиками и опиоидами

Ингаляционные анестетики комбинируют обычно (1/3–1/2 МАС — минимальной альвеолярной концентрации) с опиоидами в низких дозах. Фентанил сокращает МАС галогенизированных агентов примерно на 80% при кожном разрезе. Сравнивая потенции ингаляционных и опиоидных анальгетиков с точки зрения сокращения МАС, получим соотношения фентанил: суфентанил: альфентанил: ремифентанил — 1:12:0,06:1,2. Бензодиазепины сокращают примерно на 30% МАС галогенизированных агентов.

Эти комбинации (галоген–опиоид или галоген–бензодиазепин) хорошо переносятся пациентами с нарушениями функции сердца, но для их использования нужны особые требования для мониторинга и возможного вмешательства (например, комната пробуждения, блок интенсивной терапии). Поэтому эти комбинации не рекомендуются в отсутствие необходимых условий, которые будут обеспечивать безопасность пациентов.

В таблицах 1–4 приводятся наиболее важные вопросы, связанные с фармакологией метоксифлурана по сравнению с закисью азота (единственный агент, который используется вне оперативного блока, как и метоксифлуран).

### Показания, противопоказания, побочные явления при купировании сильной острой боли метоксифлураном (Пентрокс®)

*Возраст больных, приемлемый для обезболивания препаратом Пентрокс®:*

- в принципе, любой возраст, включая пожилых людей (в некоторых странах разрешено применение у детей в возрасте от 3 лет);

*Срочная медицинская помощь (догоспитальный этап):*

- транспортировка больных с острой интенсивной нетравматической болью в больницу;

Таблица 1. Сравнительная фармакокинетика метоксифлурана и закиси азота

Параметры	Метоксифлуран	N <sub>2</sub> O
МАС в O <sub>2</sub> , %	0,16	105
Кoeffициент распределения кровь–газ при t=37°C	10–14	0,47
Кoeffициента масло–газ при t=37°C	825–970	1,4
Биотрансформация	Печеночная	–
Метаболизуемая фракция	50–70%	0
Продолжительность установления анестезирующего действия	Медленная	Быстрая
Продолжительность установления анестезирующего действия	Интермитентная	Быстрая
Обратимость фармацевтического эффекта	Медленная	Быстрая

Таблица 2. Фармакологические эффекты метоксифлурана и закиси азота

Параметры	Метоксифлуран	N <sub>2</sub> O
Аналгезирующий эффект	Хороший	Хороший
Проконвульсивная активность на ЭЭГ	Нет	Нет
Внутричерепное давление	Растет	Возможно
Артериальное давление	Немного падает	Неизменно
Сердечная функция	Снижается	Немного
Тератогенный эффект	Класс С	Класс С

\* Продолжение. Начало статьи — в журнале №1/2013.

**Таблица 3. Лекарственные взаимодействия метоксифлурана против закиси азота**

Параметры	Метоксифлуран	N <sub>2</sub> O
Хронический или острый прием алкоголя	+	+
Опиоидные анальгетики	+	+
Аминогликозиды, линкомицин, полимиксин	+	-
Амиодарон	+	+
Пероральные антикоагулянты	+	+
Антидепрессанты	-	-
Диуретики и антигипертензивные препараты	+	+
Антигистаминные (неостигмин)	+	-
Индукторы ферментов печени	+	-
Ксантины	+	+

**Таблица 4. Возможные побочные эффекты метоксифлурана против закиси азота**

Параметры	Метоксифлуран	N <sub>2</sub> O
Бронхоспазм	Редко	Нет
Аритмии	Редко	Нет
Циркуляторная депрессия	Редко	Редко
Гипоксемия	Нет	Возможно
Гепатотоксичность	Возможно	Нет
Лейкопения	Нет	Возможно
Нефротоксичность (при анальгезирующих дозах)	Нет	Нет
Головная боль	Редко	Редко
Тошнота, рвота	Редко	Часто
Тремор	Редко	Редко

- интенсивное обезболивание больных с острой болью на дому;
- обезболивание жертв в результате аварии;
- купирование почечной, кишечной и печеночной колики.

**Приемный покой:**

- обезболивание пациентов, поступивших с острой болью в больницу;
- вправление вывихов малых суставов (пальцев);
- вытяжка небольших переломов (например, перелом лодыжки);
- первичная обработка хирургических ран;
- транспортировка больных.

**Гастроэнтерология и эндоскопия:**

- эндоскопическое исследование прямой и толстой кишки;
- биопсия и резекции кишечных полипов;
- индукция седации при эзофагогастродуоденоскопии.

**Обследование:**

- магнитный резонанс (седация беспокойных больных или лиц с фобией малого пространства);

- артериография, коронарография;
- пункция, биопсия радио/эхо-управляемая.

**Педиатрия (в Украине в настоящее время не разрешено):**

- седация беспокойных детей для реализации безболезненных диагностических тестов;
- быстрое обезбоживания болезненной процедуры, для которой не указана индукция в анестезию (одевание, катетеризация мочевого пузыря и т.п.);
- пункция грудины и губчатой кости для анализа костного мозга;
- биопсия образований кожи, подкожного пространства и слизистой оболочки.

**Гематология, онкология:**

- подавления боли, связанной с раком;
- обезбоживание при уходе, небольших вмешательствах или болезненных манипуляциях;
- пункция грудины и губчатой кости для анализа костного мозга;
- биопсия образований кожи, подкожного пространства и слизистой оболочки.

**Вооруженные силы, полиция, пожарная служба, экстренные ситуации:**

- дотация армии, полиции, пожарных и спасателей для обезбоживания жертв в условиях стихийного бедствия, катастрофы, несчастного случая;
- самообезболивание раненых солдат во время миссий.

**Общие указания:**

- облегчение острой соматической и висцеральной боли, возникшей в большинстве случаев при чрезвычайных обстоятельствах;
- облегчение боли у тревожных пациентов;
- обезбоживание при косметических процедурах;
- нанесение татуировки;
- получение быстрого эффекта до наступления длительного обезбоживания, вызванного другим препаратом;
- ситуации, когда Пентрокс® может быть единственным терапевтическим решением, чтобы остановить боль;
- первая медицинская помощь у водителей.

**Противопоказания:**

- медицинское вмешательство, которое требует применение бензодиазепинов или опиоидных анальгетиков с целью седации;
- лица, которые уже получили бензодиазепины или опиоидные анальгетики или используют их в хроническом лечении;
- лица, которые проходят курс лечения гентамицином, канамицином, колистином, амфотерицином, полимиксином, цефалоридином, тетрациклином;
- гипертермия (t >37,5°C);
- спазмофилия;
- тахикардия;
- беременность или кормление грудью;
- значение международного нормализованного отношения >4;
- аллергические реакции на фторированные летучие анестетики;
- злокачественная гипертермия;
- частота дыхания <10 за 1 минуту;
- болезни печени или почек в анамнезе;



- креатинин  $>1,5 \times N$ ;
- общий билирубин  $>2,5 \times K$ .

*Побочные реакции и вторичные фармакологические эффекты:*

- поднятие настроения;
- тошнота;
- головокружение;
- сонливость;
- возбуждение;
- затуманенное зрение;
- амнезия;
- непереносимость запаха фруктов;
- гипертермия ( $t >37,5^{\circ}C$ );
- головная боль;
- аллергические проявления (затрудненное дыхание, отек Квинке, крапивница, покраснение кожи).

### Инструктаж пациента касательно методики применения ингалятора Пентрокс®

Одним из главных достоинств Пентрокс®, в дополнение к его эффективности, является возможность самостоятельного применения препарата пациентом после короткого брифинга по использованию. Способность самостоятельно «контролировать боль» высоко ценится пациентами, этот подход широко распространен в лечении послеоперационной и акушерской боли.

Даже при тех же оценках боли оценки удовлетворенности после аутоаналгезии всегда значительно превосходят «традиционные» методы.

Таким образом, инструктор, который будет обучать пациента, как использовать ингалятор Пентрокс®, обеспечит максимальную эффективность препарата и метод обезболивания, который будет соответствовать методике, описанной ниже.

1. Слегка наклонить и вылить содержимое ингалятора Пентрокс® 3 мл во флакон, вращая ингалятор Пентрокс® (рис. 12). Внимание! Залейте все содержимое флакона, потому что объем поверхностного испарения корректируется в ингаляторе, и только таким образом может быть достигнута и будет поддерживается эффективная концентрация Пентрокс®.

2. Наденьте ремень ингалятора на руку пациента. Проинструктируйте пациента: следует легко сжать ингалятор зубами и губами (рис. 13).

3. Предупредите пациента о необходимости того, чтобы первый вдох был медленный и слабый, поскольку метоксифлуран имеет специфический аромат. Поддержите пациента при прохождении барьера, затем пусть он продолжит вдыхание. Адаптация к запаху лекарства происходит очень быстро.

4. Расскажите пациенту о необходимости сделать медленный и глубокий вдох через ингалятор. Заметим, что весь вдыхаемый объем должен пройти через ингалятор (иногда часть воздуха вдыхается через нос, тогда в альвеолы препарат доходит в более низкой концентрации, что неэффективно).

5. Выдох делают через мундштук. Характерным признаком эффективного вдыхания является наличие звука клапана (рис. 14).

6. Сообщите пациенту, что после 8–10 вдохов появятся первые признаки медикаментозного эффекта: ощущение

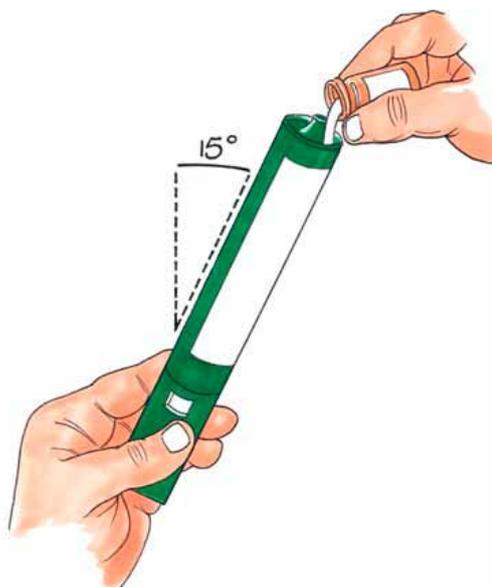


Рис. 12. Схема правильного наполнения ингалятора

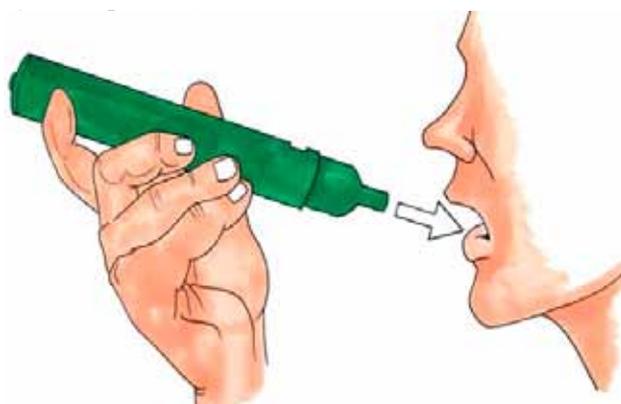


Рис. 13. Схема правильного положения ингалятора

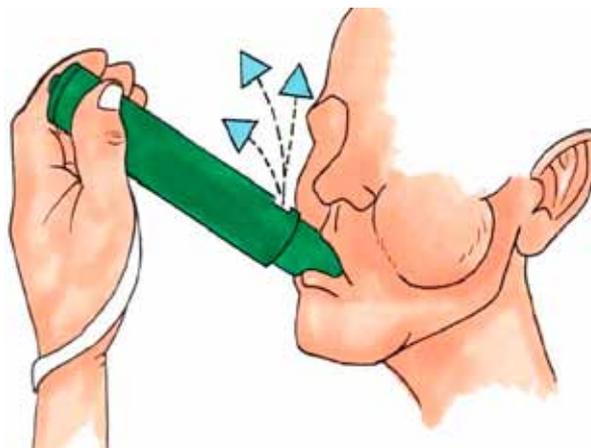


Рис. 14. Циркуляция потоков выдыхаемого воздуха

спокойствия, понижение интенсивности боли, легкое головокружение. После полной установки эффекта пациент продолжает вдыхание через ингалятор в нормальном ритме.

Внимание! Проследите за больным, чтобы он не гипервентилировал (слишком частые вдохи). Снижение концентрации углекислого газа в крови в результате гипервентиляции само по себе может иметь неблагоприятные последствия — головокружение, помутнение зрения до потери сознания.

# Пентрокс®

метоксифлуран

БОЛЬ ■ ■ ■ ■ ■ ОБЛЕГЧЕНИЕ<sup>1</sup>



**ПЕНТРОКС:** Клинически доказано, что Пентрокс (метоксифлуран) является безопасным и эффективным обезболивающим средством, которое обеспечивает пациентам комфорт и облегчение на догоспитальном и амбулаторном этапах лечения<sup>1</sup>

- Пентрокс® обладает сильным и достоверным анальгетическим эффектом.<sup>2</sup>
- Пентрокс® также эффективен как и морфин и превосходит трамадол при купировании острой боли (NNT=2,5:3,4:5,5, соответственно, для Пентрокс®, морфина и трамадола).<sup>2</sup>
- Пентрокс® обладает сильным анксиолитическим эффектом. 70%–94% пациентов остались довольны медикаментом.<sup>3</sup>

#### 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 аналгезии. Пары метоксифлурана в малых концентрациях обеспечивают аналгезию 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,

Свидетельство о регистрации №UA/9979/01/01 от 08.09.2009г.

[www.r-pharm.com.ua](http://www.r-pharm.com.ua)

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).

2. Groppa S., Belai A., Ciobanu Gh. et al. Evaluation of methoxyflurane (Pentrox) efficacy for acute traumatic pain relief: a pilot study. Anaesthesiology and Rescue Medicine, 2010, nr. 4, p. 99-110.

3. Grindlay J., Babl E. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. Emerg. Med. Australas., 2009, nr. 21, p. 4-11.



7. Когда боль исчезла или была достаточно купирована, пациент может удалить мундштук и дышать свободно. Если боль возобновится, пациент продолжит дыхание через мундштук, чтобы поддерживать желаемый уровень обезболивания. Самоупотребление Пентрокс® может быть прерывистым, в координации с болезненными эпизодами или длительностью процедуры.

8. При необходимости более сильного эффекта пациенту следует накрыть пальцем отверстие ингалятора при вдохе, что создаст повышенную концентрацию препарата во вдыхаемом воздухе и увеличит эффект.

9. Обезболивающий эффект сохранится пару минут после вдыхания Пентрокс®. У некоторых больных проявление остаточных анальгетических эффектов может сохраняться в течение нескольких десятков минут.

10. После обезболивания с Пентрокс® исключение пациента из-под наблюдения врача не требует применения специального протокола. В день использования Пентрокс® не рекомендуется вождение автомобиля, работа с опасными механизмами, занятие спортом.

11. В случае необходимости мундштук ингалятора Пентрокс® стандартного размера (D=22 мм) может быть подключен к кислородной маске, не прерывая оксигенации. Кроме того, ингалятор Пентрокс® имеет разъем (порт) для конкретного источника кислорода.

### **Безопасность пациента и защита окружающей среды**

#### *Безопасность пациента:*

- концентрация Пентрокс®, выдаваемая ингалятором, не производит расстройства внимания;
- в литературе не было отмечено случаев почечной токсичности при использовании Пентрокс® в рекомен-

дованных дозах, однако применения лекарства следует избегать пациентам с почечной патологией в анамнезе;

- токсичность для печени является исключительной. Избегайте использования Пентрокс® у пациентов с симптомами печеночной токсичности, зафиксированными в истории болезни после анестезии с применением галотана;

- иногда возникает тошнота и головная боль, особенно у пациентов с конкретными факторами риска (морская болезнь, применение опиоидов, трамадола, закиси азота, анестезии с галогенированными анестетиком);

- концентрации, выдаваемые ингалятором Пентрокс®, не оказывают подавляющего эффекта на дыхание и частоту сокращений сердца.

#### **Максимально допустимые дозы:**

- два флакона Пентрокс® (6 мл) в сутки;
- пять флаконов Пентрокс® (15 мл) в месяц.

**Пентрокс не является оптимальным средством для длительной аналгезии (несколько дней подряд).**

Примечание: по соображениям безопасности, применимых для любых препаратов, необходимо наличие в зоне введения препарата комплекта протившока и неотложной помощи. Должны соблюдаться гигиена труда и профессиональная безопасность.

#### **Защита окружающей среды**

После использования Пентрокс® положите в полиэтиленовый пакет пустую бутылку ингалятора, мешок завяжите. Выбросьте пакет в специальную урну, установленную в медицинском учреждении или аптеке.

\*\*\*



# Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта

**Б**оль — понятие сложное как клинически, так и патогенетически. Практически нет людей, которые бы в течение жизни не испытывали в той или иной степени ощущение боли. Именно боль является одной из основных причин обращения к врачу. По данным А.В. Наумова и соавторов [1], более 80% больных обращаются с этим симптомом к неврологу (82,5%), несколько меньше (61,8%) — к терапевту, затем по убывающей: к гинекологу (20,5%), хирургу (17,9%), ревматологу (10,4%), гастроэнтерологу (4,6%).

В широком смысле боль является предупреждающим сигналом о возникновении в организме нарушений и различается в зависимости от причины, вызвавшей эти ощущения, интенсивностью, локализацией, длительностью. Важным фактором в понимании феномена боли является разделение ее на острую и хроническую. Острая боль — биологический сигнал о повреждении в организме, хроническая — боль, продолжающаяся сверх нормального периода заживления, приводящая к устойчивым функциональным изменениям, что позволяет рассматривать ее как самостоятельную болезнь [2].

На основании патофизиологических механизмов различают ноцицептивную и невропатическую боль [3]. Ноцицепторы, которые богато представлены в коже, подкожной клетчатке, надкостнице, суставах, мышцах, во внутренних органах, активируются механическим, термическим стимулом, а также под действием химических альгогенов (брадикинин, субстанция P, простагландины и др.). При повреждении клеточных мембран во внеклеточную среду поступают альгогены — простагландины, оксид азота, интерлейкины, фактор некроза опухоли. Активированные ноцицепторы передают сигнал через структуры спинного мозга в центральную нервную систему, формируя болевое ощущение. Ноцицептивная боль характерна для ревматических заболеваний, при которых она принимает хронический характер.

При прямом повреждении периферической или центральной нервной системы возникает невропатическая боль, что характерно для диабетической, постгерпетической полиневропатии, туннельных невропатий.

Причиной этой патологии являются чаще травмы спинного и головного мозга, инсульты, демиелинизирующие заболевания, т.е. заболевания, относящиеся к компетенции неврологов [4].

Установлено, что в хронизации боли и ее выраженности играют роль не только воспаление, но социально-психологические факторы: уровень образования, профессиональная занятость, материальное положение, депрессия и другие [5].

Воспалительная боль обусловлена активацией фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты, с последующей гиперпродукцией простагландинов и других биологически активных субстанций, вызывающих боль. Развитие практически всех ревматических заболеваний (РЗ) сопровождается накоплением целого ряда провоспалительных цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют интерлейкин 1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и др., которые способны стимулировать развитие воспаления и процессы дегенерации суставного хряща и костной ткани. Препаратам, блокирующим эти цитокины, отдается предпочтение в лечении РЗ [6].

Участие провоспалительных цитокинов доказано не только при ревматоидном артрите (РА), но и в патогенезе анкилозирующего спондилита (АС), клинически протекающего с поражением крестцово-подвздошных сочленений и суставов позвоночника. При АС первично поражаются энтезы и кость в местах их прикрепления, позже вовлекается синовиальная оболочка, что приводит к развитию периферических артритов. Формирование синдесмофитов, обызвествление спинальных связок ограничивают подвижность позвоночника. Для псориатического артрита (ПсА) характерна та же локализация поражения суставов, но с асимметричным их вовлечением.

Причиной боли в позвоночнике, особенно у лиц старшей возрастной группы, могут быть дегенеративные изменения дугоотростчатых суставов, которые сходны с таковыми при остеоартрите (ОА) крупных суставов и



обусловлены потерей хрящевой ткани. При ОА потеря гликозаминогликанов приводит к разволокнению и расщеплению матрикса хряща с последующей его дегидратацией, изменением диффундирования макро- и микромолекул, дезорганизацией и разрывом коллагеновых волокон, нарушением основной функции хряща — амортизационной.

В межпозвонковом диске, состоящем из наружного фиброзного кольца и центральной части — студенистого ядра, происходят сходные изменения: снижение содержания воды, появление трещин фиброзного кольца, развитие оссификации, снижение высоты диска, что снижает его устойчивость к нагрузке. Вращение туловища при неповрежденных межпозвонковых дисках не приводит к их смещению, но может произойти при нарушении их структуры. На более поздних стадиях процесс дегенерации затрагивает связочный аппарат со снижением эластичности связок, капсулы сустава, что способствует возникновению грыжи диска, которая часто сопровождается острой болью в области позвоночника. При разрыве наружной трети фиброзного кольца или смещении задней продольной связки развивается локальная боль, опосредованная ноцицепторами этой области. Боль может быть обусловлена и сдавлением спинно-мозговых корешков, что вызывает мышечное напряжение, при котором нарушается метаболизм ткани, формируются участки болезненного уплотнения, или триггерные зоны. Длительное мышечное напряжение нарушает в данной области функцию сосудов и нервных окончаний, что, в частности, характерно для синдрома грушевидной мышцы, при котором в глубине ягодичцы пальпируются болезненные уплотнения, а при ротации бедра усиливается мышечный спазм, приводящий к сдавлению седалищного нерва и усилению боли с иррадиацией по задней поверхности бедра [7].

Патологические компоненты измененного хряща имеют антигенные свойства и приводят к развитию воспаления, при котором продуцируются катаболические ферменты, разрушающие коллагеновые структуры хряща. Исследование фрагментов межпозвонкового диска также выявило повышенное содержание в нем провоспалительных субстанций [7].

Патогенетическая терапия боли при РЗ должна быть направлена на подавление синтеза и выделения альгогенов, т.е. подавление воспаления; ограничение поступления сигнала в центральную нервную систему (ЦНС); активацию структур антиноцицептивной системы. Наиболее выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом обладают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), механизм действия которых обусловлен подавлением синтеза простагландинов, образующихся в результате метаболизма арахидоновой кислоты, путем торможения активности фермента ЦОГ как на периферии, так и в структурах ЦНС. Если ЦОГ-1 (конституциональная) участвует в синтезе простагландинов, необходимых для реализации физиологических функций, то ЦОГ-2 образуется в высоких концентрациях в зоне воспаления, подавлением ее активности обусловлен противовоспалительный эффект НПВП [8]. В настоящее время НПВП классифицируются не столько по их химической структуре,

сколько по способности ингибировать фермент ЦОГ: неселективные ингибиторы ЦОГ, которые подавляют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (НПВП кислотного строения); препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид); коксибы, специфические ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб). По современным зарубежным классификациям FDA (США) и ЕМЕА (Европейский союз) к селективным ингибиторам ЦОГ-2 относятся только коксибы.

Снижение активности фермента ЦОГ-1, необходимого для осуществления целого ряда физиологических процессов, нередко сопровождается развитием нежелательных явлений, наиболее частыми из которых являются дисфагия, эрозивный процесс слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Длительный прием НПВП может вызвать бессимптомную энтеропатию с последующим развитием гипоальбуминемии и железодефицитной анемии. Не менее опасными могут быть осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, инфаркт миокарда, инсульт.

Создание нового класса НПВП, обладающих избирательным воздействием на ЦОГ-2, предполагало решение вопроса о безопасности использования НПВП. Однако полностью этот вопрос не решен, наряду с уменьшением осложнений со стороны пищевого канала (ПК) ряд препаратов оказался небезопасен в отношении развития кардио- и цереброваскулярных осложнений.

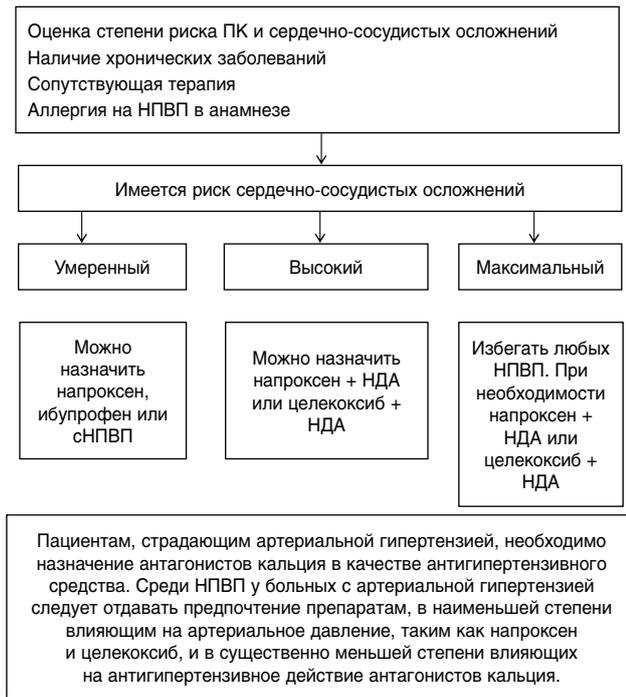
К НПВП предъявляют требования и по их влиянию на суставной хрящ, субхондральную кость и метаболизм костной ткани в целом, что крайне важно для пациентов среднего и пожилого возраста, у которых на первый план выступают «геронтологические» проблемы — остеоартрит и остеопороз.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости учитывать при выборе препарата не только его позитивное действие, но и безопасность, особенно при длительном применении. У лиц пожилого возраста необходимо принимать во внимание совместимость НПВП с другими препаратами, которыми пациенты вынуждены лечиться в связи с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др.), а также учитывать функциональное состояние внутренних органов (рисунок).

Практически для всего класса неселективных НПВП характерны побочные эффекты, напрямую связанные с подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландинов: поражение слизистой оболочки практически всех отделов ПК (от пищевода до кишечника), нарушение функции почек, агрегации тромбоцитов, системы кровообращения. Риск нежелательных эффектов возрастает у лиц старшей возрастной группы, пациентов, принимающих кортикостероиды, высокие дозы НПВП.

На российском фармацевтическом рынке представлено несколько десятков НПВП, что создает определенные трудности при выборе практикующими врачами препарата для конкретного пациента.

Анальгетическая активность является одним из основных свойств НПВП. Этот эффект обусловлен как периферическим ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2, так и центральным торможением активности ЦОГ-2 в спинном мозге [9]. Проведенные экспериментальные и клинические



\*НДА — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

**Рисунок. Выбор НПВП для терапии в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска**

исследования показали, что по способности уменьшать болевой синдром специфические ингибиторы ЦОГ-2 сопоставимы с НПВП.

Наиболее безопасным в отношении риска развития гастропатий является препарат целекоксиб (Целебрекс). Данные о его ЖК-безопасности подтверждены результатами многочисленных клинических исследований. Так, в сравнительном исследовании эффективности и безопасности препаратов Целекоксиб 200 мг в сутки и диклофенак натрия 75 мг в сутки у пациентов с РА был установлен сопоставимый клинический эффект препаратов, однако частота развившихся ПК нежелательных явлений была достоверно выше в группе пациентов, принимавших диклофенак (15% и 4% соответственно). В предрегистрационном исследовании CLASS была проведена оценка безопасности терапии высокими дозами препарата целекоксиб (800 мг в сутки) и ибупрофеном 2400 мг в сутки и диклофенаком натрия 150 мг в сутки у пациентов с ОА и РА. Частота развившихся серьезных ПК нежелательных явлений была достоверно больше в группе пациентов, получавших препараты сравнения (1,45% пациентов), а в группе целекоксиба — у 0,76% пациентов. Число пациентов, отказавшихся от продолжения лечения из-за развития нежелательных явлений, также было достоверно больше в группе сравнения, чем в группе терапии целекоксибом (21,0% и 13,5% соответственно,  $p < 0,05$ ) [10].

Исследование SUCCESS было менее продолжительным — 3 месяца, но большим по масштабу. Целекоксиб в дозе 200 или 400 мг получали 8800 больных, диклофенак 100 мг или напроксен 1000 мг — 4394 больных (все с ОА). Ацетилсалициловая кислота использовалась у 7,1% пациентов, поэтому результаты были однозначными: ПК-кровотечения и перфорации язв были выявлены у 2 и 7 больных соответственно ( $p = 0,008$ ) [11].

Низкий риск опасных ПК-осложнений при использовании целекоксиба подтверждают результаты мета-анализа R. Mooge, основанного на данных 31 клинического исследования, проведенного к 2005 г. и включавшего 39 605 больных с РА и ОА. В этих работах было зафиксировано суммарно 184 эпизода клинически выраженных язв и кровотечений. Было показано, что опасные ПК-осложнения на фоне приема целекоксиба возникали более чем в 2 раза реже, чем в контроле, — 0,4% и 0,9% соответственно [12].

Одним из труднодиагностируемых осложнений ПК при терапии НПВП является поражение тонкого кишечника. По выражению I. Viarnason, «проблема желудка — только половина проблем ПК, вторая половина — в тонком кишечнике».

В 2010 г. были опубликованы результаты РКИ CONDOR, которое стало одним из наиболее ярких и ожидаемых научных событий последних лет. Это исследование позволило наконец дать определенный ответ на вопрос, давно волновавший практикующих врачей и организаторов медицины: что безопаснее в плане развития ПК-осложнений — НПВП или «традиционные» препараты в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП)? И ответ на этот вопрос был получен именно с точки зрения современного комплексного подхода к оценке состояния пищеварительного тракта [13].

В ходе этого исследования 4481 больной с РА или ОА с повышенным риском развития сНПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но при этом не инфицированный *H. pylori*, в течение 6 месяцев принимал целекоксиб 400 мг в сутки или диклофенак 150 мг в сутки + омепразол 20 мг. Оказалось, что сочетание «традиционного» НПВП и ИПП отчетливо уступает по своей безопасности сНПВП. Так, число серьезных осложнений со стороны ПК при использовании комбинации оказалось достоверно выше: язвы желудка/ДПК возникли у 20 и 5 больных, железодефицитная анемия — у 77 и 15, а отмена лечения из-за ПК-осложнений потребовалась 8% и 6% больных соответственно ( $p < 0,001$ ).

Дополнительным доказательством относительной безопасности целекоксиба в отношении патологии тонкой кишки является работа J. Goldstein и соавторов, основанная на применении методики капсульной эндоскопии (КЭ). В ходе этого испытания 356 добровольцев, у которых по данным КЭ не было выявлено какой-либо патологии тонкой кишки, в течение 2 недель получали целекоксиб 400 мг, напроксен 1000 мг + омепразол 20 мг или плацебо. Различия по влиянию на состояние слизистой оболочки верхних отделов ПК между группами не было, но в отношении патологии тонкой кишки ситуация оказалась иной. На фоне приема целекоксиба число больных с выявленным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки было достоверно меньше в сравнении с больными, получавшими напроксен, — 16% и 55% соответственно ( $p < 0,001$ ), хотя и больше в сравнении с плацебо (7%) [14].

Принципиальное значение в оценке безопасности НПВП придается риску развития опасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Спектр возможных нежелательных эффектов достаточно широк,



различные проявления кардиоваскулярной патологии нередко сочетаются, взаимно отягощая друг друга; например, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Большинство НПВП увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, причем достоверно — напроксен, индометацин, другие неселективные НПВП (включая мелоксикам), высокие дозы рофекоксиба. Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений для целекоксиба составил 0,84 и оказался меньше, чем в группе плацебо, где он был равен 1,0 [15].

Неконтролируемая АГ является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых катастроф, поэтому даже незначительное повышение средних цифр артериального давления (АД) может ассоциироваться с серьезной опасностью развития потенциально фатальных осложнений.

В предрегистрационном исследовании CLASS проведена оценка безопасности терапии целекоксибом и другими НПВП. Риск развития АГ в этом исследовании был практически одинаковым для всех исследуемых препаратов: 2% — в группе целекоксиба, 2% — в группе диклофенака, 3,1% — в группе ибупрофена [10].

Важные результаты дало исследование CRESCENT, в котором оценивали влияние целекоксиба на АД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В исследование были включены пациенты с ОА и сахарным диабетом 2-го типа, страдающие АГ. Пациенты в течение 6 недель принимали целекоксиб 200 мг, рофекоксиб — 25 мг или напроксен — 1000 мг в сутки. Дестабилизация АГ (среднее повышение систолического АД выше 135 мм рт.ст.) на фоне приема целекоксиба была отмечена у 16% больных, в то время как на фоне приема напроксена — у 19%, рофекоксиба — у 30% пациентов. Таким образом, целекоксиб влиял на АД даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности напроксен [16].

Очевидно, что вопросы сердечно-сосудистой безопасности выходят на первый план при изучении любого коксиба. Не стал исключением и эторикоксиб. Главной проверкой кардиоваскулярной безопасности эторикоксиба стало исследование MEDAL. Среди пациентов большинство имели отягощенный сердечно-сосудистый анамнез. Средний возраст больных был 63 года, около 41% в каждой группе составляли лица старше 65 лет, по 38% — имели 2 и более стандартных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. В обеих группах у 47% больных диагностирована АГ. Терапия эторикоксибом не повышала частоту тромботических осложнений, однако на фоне приема препарата в дозе 90 мг в сутки отмечалось отчетливое повышение АД. Для эторикоксиба и диклофенака среднее повышение систолического/диастолического АД составило 3,4–3,6/1,0–1,5 и 0,9–1,9 /0,0–0,5 мм рт.ст. соответственно. Из-за развития или дестабилизации АГ лечение было прекращено у 2,2–2,5% пациентов, получавших эторикоксиб, и у 0,7–1,6% пациентов, лечившихся диклофенаком [17].

По данным проведенного в Европе опроса НПВП назначают 82% врачей общей практики. Учитывая масштаб применения этих препаратов, становится понятным, что лекарственные осложнения, связанные

с приемом НПВП, являются серьезной медицинской и социальной проблемой, а разработка эффективных методов их коррекции и профилактики — актуальной и чрезвычайно важной задачей. Как уменьшить риск развития НПВП-ассоциированных осложнений у пациентов, принимающих данные препараты?

Существуют две основные стратегии профилактики НПВП-ассоциированных осложнений.

Первая предусматривает тщательную оценку факторов риска и назначение более безопасных для данной клинической ситуации препаратов. При этом суждение о достоинствах конкретных представителей группы НПВП должно базироваться на четко доказанных положениях по сравнительной эффективности и безопасности. Основным источником достоверной информации являются результаты рандомизированных клинических исследований и эпидемиологические исследования, в которых ретроспективно оценивается сравнительный риск развития тех или иных побочных эффектов.

Другой подход к снижению риска НПВП-ассоциированных осложнений заключается в медикаментозной профилактике. С этой целью для «защиты» верхних отделов ЖК применяются ИПП, а для уменьшения опасности развития сосудистых осложнений — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

## Заключение

В настоящее время по данным клинических ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований наименьший риск развития осложнений со стороны ЖК и сердечно-сосудистой системы отмечен у целекоксиба. В сравнении с неселективными НПВП для него четко доказана более низкая частота осложнений со стороны верхних отделов ЖК (кровотечения, эндоскопические язвы, диспепсия), так и более дистальных отделов пищеварительной трубки (энтеропатия, кишечные кровотечения, железодефицитная анемия, связанная с повышением кишечной проницаемости). По данным наблюдательных ретроспективных и эпидемиологических исследований в реальной клинической практике целекоксиб реже вызывает серьезные ЖК-осложнения, чем мелоксикам, нимесулид и эторикоксиб.

Целекоксиб является более безопасным препаратом и для лечения пациентов с АГ, а комбинация целекоксиба и ацетилсалициловой кислоты позволяет использовать этот препарат даже у больных с высоким риском кардиоваскулярных катастроф [3].

## Литература

1. Наумов, А. В. Боль в России: факты и умозаключения / А. В. Наумов, П. А. Семенов // *Consilium medicum*. — 2010. — № 12 (2). — С. 42–48.
2. Вейн, А. М. Боль и обезболивание / А. М. Вейн, М. Я. Авруцкий. — М.: Медицина, 1997. — С. 22.
3. Кукушкин, М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. К. Хитров. — М.: Медицина, 2004. — С. 20–51.
4. Невропатическая боль: клинические наблюдения / Под ред. Н. Н. Яхно, В. В. Алексеева, Е. В. Подчуфаровой, М. Л. Кукушкина. — М.: Изд-во РАМН, 2009. — 263 с.

*Полный список литературы, включающий 17 пунктов, находится в редакции. Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2013, №5.*



А.Н. Беловол, И.И. Князькова,  
Харьковский национальный медицинский университет

# Нестероидные противовоспалительные препараты в общемедицинской практике: фокус на диклофенак калия

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли «боль — неприятное сенсорное или эмоциональное ощущение (переживание), возникающее в связи с состоявшимся или потенциальным повреждением тканей или описываемое в период повреждения» [1]. Боль является первым субъективным проявлением патологического процесса и вызывает защитную реакцию, направленную на устранение болевого воздействия. Механизмы боли имеют разнообразный характер и проявляются в виде ноцицептивной боли (активация болевых рецепторов), боли нейропатического характера, психогенной боли и сочетания последней с ноцицептивной болью. Продемонстрировано, что около 70% всех известных заболеваний сопровождаются болью, каждый пятый трудоспособный человек страдает от нее [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 20% взрослого населения испытывают хроническую неонкологическую боль, а у 80–100% — наблюдаются эпизоды острой боли.

Острый болевой синдром или усиление хронической боли (таблица) при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, невралгии, миалгии, травме и т.д. является одной из наиболее частых причин обращения больных за меди-

цинской помощью во всем мире. Установлено, что неадекватное обезболивание после тяжелых травм и в послеоперационный период существенно увеличивает риск развития таких жизнеугрожающих состояний, как респираторный дистресс-синдром, парез кишечника, кардиоваскулярные катастрофы [3].

Распространенность хронической боли в популяции составляет от 10% до 40–49% [5]. Исследования, проведенные среди 13 777 жителей США в возрасте старше 50 лет, показали, что умеренную и выраженную боль испытывали 28% опрошенных, причем 17% — имели ограничение повседневной активности вследствие боли [6]. В другом исследовании [7] анкетирование 42 249 пациентов с хронической болью в 17 странах (10 развитых и 7 развивающихся) показало, что распространенность этого синдрома составляет 37,3% и 41,1% среди взрослого населения развитых и развивающихся стран соответственно. В Украине по состоянию на 2009 год только онкобольных и больных ВИЧ/СПИДом в терминальной стадии заболевания, нуждающихся в постоянном обезболивании, насчитывалось около 70 тысяч [8]. Наиболее часто встречается патология нижних конечностей и позвоночника (таблица). Так, эпидемиологические исследования показывают,

Таблица. Классификация боли и типичные симптомы [4]

Острая боль	Хроническая боль					
	Ноцицептивная	Нейропатическая		Висцеральная	Смешанная	
		Центральная	Периферическая			
Травма, повреждение	Остеоартроз (16 млн человек)	После инсульта	Постгерпетическая невралгия (0,11 млн человек)	Боль внутренних органов	Боль в нижней части спины (55 млн человек)	
Послеоперационная боль	Ревматоидный артрит (2,5 млн человек)	Рассеянный склероз	Диабетическая нейропатия (3,2 млн человек)	Панкреатит	Рак (1,5 млн человек)	
		Повреждение спинного мозга				Синдром раздраженного кишечника
		Мигрень (31 млн человек)				

Примечание: в скобках представлена распространенность боли среди пациентов США.



что от 20% до 90% взрослого населения имело на протяжении своей жизни хотя бы один эпизод боли в спине.

По результатам эпидемиологического исследования в 16 странах Европы в популяции наиболее частой причиной хронической неонкологической боли являются артралгии и артриты (45%), а также боль в нижней части спины (24%) [9]. При этом в странах Европы лишь 23% больных с хронической болью сразу после первичного приема попадают на консультацию к специалисту, в 65% случаев — только после осмотра более 2–3 врачей [9]. Наибольшая частота боли в спине приходится на 3–6-е десятилетие жизни у людей, связанных с управлением автомобилями, динамическим физическим трудом (плотники-строители) и офисных работников [10, 11]. При этом распространенность боли в спине в структуре всех болевых синдромов составляет 20–50,9% [11–13]. Особое значение данная проблема приобретает у лиц пожилого и старческого возраста. Более 50% пожилых людей испытывают затруднения при ходьбе и подъеме по лестнице, более 15% — страдают явным ограничением подвижности, а после 75 лет эта цифра увеличивается до 30% (Powered by Research, 2000–2001). Ожидается, что в последующие два десятилетия доля лиц со скелетно-мышечной патологией может достигнуть трети от общей популяции [13].

Анализ фармацевтического рынка показал, что болеутоляющие средства оказались одной из самых популярных групп фармацевтических препаратов. Так, согласно отчету аналитической компании «GVI Research» объем мирового рынка лекарственных средств для купирования болевого синдрома в 2010 году достиг 28,6 млрд долларов США [14]. Общий объем продаж препаратов для купирования болевого синдрома после оперативного вмешательства в 2010 году составил 5,9 млрд долларов, обезболивающих средств, применяемых при боли в спине, — 4,9 млрд долларов. Лекарственные средства для купирования болевого синдрома при онкологической патологии и нейропатической боли аккумулировали 16% объема мирового рынка обезболивающих препаратов. Ожидается, что к 2017 году мировой рынок обезболивающих препаратов достигнет 35,1 млрд долларов [14].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — важнейший инструмент контроля острой и хронической боли, связанной с повреждением и воспалением. Поскольку эффективная анальгезия входит в число принципиальных задач терапии при самых различных нозологических формах, эти препараты используются чрезвычайно широко. Известно, что препараты этой группы регулярно используют в своей работе более 80% врачей различных специальностей [15]. Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, наиболее характерных для заболеваний ревматической природы [16]. Достаточно вспомнить, что около 30 млн человек каждый день принимают НПВП [17, 18].

Несмотря на появление большого количества новых НПВП, «золотым стандартом» остаются производные фенилуксусной кислоты — перорально применяемые

соли диклофенака (натриевая и калиевая), с которыми при клинических испытаниях сравниваются вводимые в терапевтическую практику новые селективные препараты.

Основным механизмом действия диклофенака является подавление активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), ответственного за превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин, тромбоксан. ЦОГ имеет две изоформы, отличающиеся по ряду параметров, в частности, по локализации в тканях, функциональной способности. ЦОГ-1 (конститутивная) присутствует в различных количествах практически во всех тканях и регулирует образование физиологических простагландинов. ЦОГ-2 в норме практически не выявляется, но ее уровень возрастает в десятки и сотни раз при воспалении. Вместе с тем, в некоторых тканях (мозг, почки, костная ткань, репродуктивная система) она играет роль физиологического фермента [19].

Диклофенак в равной степени ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что объясняет его большую безопасность, особенно в отношении развития осложнений со стороны пищеварительного канала, и занимает промежуточное положение среди НПВП по степени риска ulcerогенного влияния на пищеварительный канал, а также сердечно-сосудистых событий [20, 21]. Обезболивающее действие препарата является опосредованным и связано с уменьшением продукции простагландинов (особенно ПГЕ<sub>2</sub>), отвечающих за сенситизацию болевых рецепторов (ноцицепторов) и антигипералгезию, обусловленную глицинергической гиперполяризацией постсинаптических (болевых) нейронов [22]. Наличие у диклофенака жаропонижающего эффекта свидетельствует о том, что препарат подавляет образование простагландинов (в первую очередь, ПГЕ<sub>2</sub>) в гипоталамусе [23].

Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что эффективность НПВП определяется его способностью достичь ткани-мишени в концентрации, достаточной для развития клинически значимого эффекта. При этом содержание препарата в плазме крови далеко не всегда коррелирует с клинической эффективностью, именно поэтому существенное значение приобретает показатель концентрации его в очаге воспаления. Важно подчеркнуть, что при высокой концентрации НПВП в плазме крови (следовательно — в стенках сосудов и почках) возрастает риск нежелательных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [24].

Диклофенак является органической кислотой со сравнительно низким рН, благодаря чему он активно связывается с белками плазмы и накапливается в очаге воспаления. Установлено, что анальгетическая и противовоспалительная активность препарата не всегда соответствует одной и той же дозе; как правило, обезболивающий эффект достигается при меньшей концентрации препарата [22]. Продемонстрировано, что диклофенак быстро проникает в синовиальную жидкость (при наличии воспалительного процесса), причем с течением времени его содержание в синовиальной жидкости и околоуставных тканях становится выше, чем в плазме крови [25]. Кроме того, для всех препаратов группы диклофенака показано отсутствие отрицательного влияния на метаболизм суставного хряща [26].



Введение в молекулу диклофенака иона калия способствует его более быстрой абсорбции из пищевого канала. Так, уже через 10 минут препарат присутствует в крови и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления, купируя боль [27]. Таким образом, быстро достигается сильный обезболивающий эффект (через 20–40 минут после перорального приема), который сохраняется около 6 часов. Причем быстрое достижение максимальной концентрации в крови наблюдается даже при применении малых доз препарата [28]. Метаболизм диклофенака происходит в печени с последующим образованием неактивных метаболитов (глюкуроновые и сульфатные конъюгаты), более 50% дозы выводится почками в неизменном виде, 35% — в виде метаболитов с желчью. Кроме того, к достоинствам диклофенака калия относятся такие свойства, как короткий период полувыведения (около 4 часов), отсутствие аккумуляции и энтеропеченочной рециркуляции [28, 29].

Таким образом, 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 калия селективно распределяется и задерживается в очагах воспаления, подавляя на длительный срок работу ЦОГ и оказывая тем самым обезболивающее действие.

Диклофенак — это один из наиболее изученных и часто используемых в ходе клинических испытаний препаратов. Диклофенак натрия впервые был синтезирован в 1964 году и с 1974 года широко используется врачами во всем мире. В 1983 году в клиническую практику внедрена калиевая соль диклофенака [30]. В Великобритании диклофенак натрия отпускают исключительно по рецепту, хотя диклофенак калия в виде таблеток по 12,5 мг (максимальная доза — 25 мг) — без такового. В клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность применения калиевой соли диклофенака для купирования острой боли в нижней части спины, при лечении больных с острой респираторной инфекцией, у пациентов с головной болью, болевыми травматическими синдромами (экстракция зуба), лихорадкой, постоперационным болевым синдромом и др.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [31] изучена эффективность и безопасность диклофенака калия у пациентов с умеренной и тяжелой острой болью в пояснице, рандомизированных на прием диклофенака калия (12,5 мг, n=124), ибупрофена (200 мг, n=122) и плацебо (n=126). Начальная доза составляла 2 таблетки с последующим добавлением 1 или 2 таблеток каждые 4–6 часов при необходимости (максимально — 6 таблеток в сутки) на протяжении 7 дней. Оценивали скорость наступления эффекта, его длительность, необходимость повторного приема обезболивающих средств. Установлено, что эффективность диклофенака калия и ибупрофена была достоверно выше в сравнении с плацебо по срокам наступления эффекта и по стабильности действия.

В исследовании Н.А. Шостак и соавторов [32] проведена оценка эффективности и переносимости диклофенака калия у пациентов с болью в нижней части спины. В исследование вошло 20 больных с синдромом боли

в нижней части спины в возрасте от 34 до 72 лет и длительностью заболевания от 1 года до 12 лет (в среднем — 5,3 года), которым после лечения диклофенаком натрия (n=8), ибупрофеном (n=4), парацетамолом (n=2), индометацином (n=4) на 10-е сутки был назначен диклофенак калия (50 мг 3 раза в сутки). Длительность лечения составила 10 дней. Клиническая эффективность оценивалась по следующим параметрам: болевой индекс (в баллах), утренняя скованность (в минутах), характер боли по Мак-Гиллу (в баллах) и индекс хронической нетрудоспособности по Вадделю (в баллах). В результате проведенной терапии болевой индекс снизился с  $3,4 \pm 1,34$  до  $1,3 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$ ), длительность уровней активности уменьшилась с  $22 \pm 15$  до  $3,7 \pm 1,65$  ( $p < 0,001$ ), индекс боли по Мак-Гиллу — с  $7,2 \pm 4,02$  до  $2,6 \pm 1,25$  ( $p < 0,05$ ), индекс хронической нетрудоспособности по Вадделю — с  $5,6 \pm 2,9$  до  $2,3 \pm 1,34$  ( $p < 0,05$ ). Значительно изменился характер боли — от колющей, охватывающей, мучительной до слабой; у 8 больных боль полностью исчезла. Оценка эффективности врачом показала значительное улучшение у 6 (30%) больных, улучшение — у 10 (50%), удовлетворительный эффект — у 2 (10%). Практически аналогичной была оценка результатов терапии пациентом — значительное улучшение отметили 6 (30%), улучшение — 10 (50%), удовлетворительный эффект — 3 (15%) больных. В целом, отмечена хорошая переносимость препарата, и только у 5 больных наблюдались побочные явления в виде эпигастральной боли, неприятного ощущения в подложечной области, изжоги, но они не потребовали отмены препарата и прошли самостоятельно. Таким образом, после 10-дневного приема диклофенака калия (50 мг 3 раза в сутки) наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли, увеличение объема движения в позвоночнике.

В работе А.Б. Зборовского и соавторов [33] у 110 пациентов с ревматоидным артритом изучена терапевтическая эффективность НПВП и их влияние на активность воспалительного процесса, показатели иммунитета. Пациенты были разделены на следующие четыре группы: 1-я (n=50) — больные получали диклофенак калия; 2-я (n=20) — диклофенак натрия; 3-я (n=20) — индометацин; 4-я (n=20) — ибупрофен. Показано, что при ревматоидном артрите диклофенак калия (150 мг в первые 2 сутки, а затем 100 мг в сутки) столь же эффективен в отношении снижения интенсивности боли (боль по ВАШ, счет боли), как и диклофенак натрия, индометацин и ибупрофен в стандартных противовоспалительных дозах. При этом диклофенак калия оказывает существенно более быстрый анальгетический эффект, проявляющийся в среднем на 2 суток быстрее, чем у других НПВП. Отмечено, что диклофенак калия обладает иммуномодулирующим действием, проявляющимся снижением уровня сывороточного IgA, падением активности 5-нуклеотидазы в лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах и миелопероксидазы в моноцитах. Частота побочных эффектов диклофенака калия, диклофенака натрия, ибупрофена и индометацина составила 8%, 10%, 5% и 15% соответственно. Побочные эффекты диклофенака калия не требовали отмены препарата.

В открытом исследовании [34] с участием 40 больных с неврологическими проявлениями поясничного



остеохондроза (мышечно-тоническими симптомами, радикулопатией L5 и S1), интенсивностью боли в среднем 4,3 балла и средней продолжительностью болевого синдрома 3 недели проведено сравнение эффективности и безопасности натриевой и калиевой солей диклофенака. Пациентам 1-й группы (n=20) был назначен диклофенак калия по 50 мг 3 раза в сутки, 2-й группы — диклофенак натрия по 50 мг 3 раза в сутки. Лечение проводили на фоне немедикаментозных методов лечения (массаж, лечебная гимнастика, рефлексотерапия). Длительность терапии составила 7–10 суток. Все пациенты в ходе лечения отметили улучшение. Однако уменьшение выраженности боли на фоне терапии диклофенаком калия наблюдалось в среднем через 4,6 суток, тогда как в группе сравнения — на 3 дня позже (через 7,6 суток). Интенсивность боли к моменту выписки составила 2,6 балла в группе диклофенака калия и 3,1 балла — в группе сравнения. Побочных эффектов терапии не наблюдалось.

В российском исследовании [35], включавшем 1200 больных с остеоартрозом в возрасте около 63 лет, поступивших в общетерапевтический стационар, 72% пациентов получали диклофенак. Следует отметить, что при остеоартрозе синовит может быть выраженным, и не всегда возможна терапия селективными НПВП. При этом сами больные предпочитают препараты, дающие наибольший анальгетический эффект. В исследовании [36], включавшем 38 больных с остеоартрозом коленных суставов II–III степени (по классификации Келгрена–Лоуренса), проведено сравнение времени наступления анальгетического действия калиевой и натриевой солей диклофенака, а также изучена эффективность и переносимость терапии ретардной формой диклофенака натрия (препарат Раптен, Немофарм). Продемонстрировано, что у пациентов с остеоартрозом коленных суставов время наступления анальгетического эффекта таблетированной формы калиевой соли диклофенака (Раптен рапид) сопоставимо с таковым при внутримышечном введении натриевой соли диклофенака (Раптен 75). Терапия ретардной формой диклофенака натрия (Раптен ретард) в течение 10–14 дней приводит к снижению выраженности болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом коленных суставов, повышению их функциональных возможностей при хорошем профиле безопасности и переносимости.

Высокая анальгетическая активность диклофенака калия была подтверждена не только при ревматических заболеваниях, но и при боли другой природы: дисменореи, головной, зубной, посттравматической, послеродовой и послеоперационной боли, мигрени, головной боли напряжения, боли, связанной с метастазами злокачественных новообразований. Применение диклофенака калия после хирургических операций позволяет снизить интенсивность ранней послеоперационной боли и уменьшить потребность в опиоидных анальгетиках [27].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о хорошей переносимости диклофенака калия при кратковременном приеме (менее 7 суток) у больных как молодого, так и пожилого возраста.

Таким образом, при выборе НПВП для лечения пациента с болевым синдромом различной природы врач

должен подобрать препарат, обладающий достаточной терапевтической активностью и хорошей переносимостью. Учет фармакологических свойств и механизмов действия позволяет достигнуть баланса эффективности и безопасности лечения. Результаты клинических исследований по оценке эффективности диклофенака калия позволяют рекомендовать этот препарат не только для купирования острой боли, но и при обострении хронического болевого синдрома. В случае необходимости длительной терапии диклофенак калия может быть рекомендован как анальгетик для вводной терапии в течение 10–14 дней с дальнейшим переходом на диклофенак натрия.

## Литература

1. Merskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain // IASP Task Force on Taxonomy. — 1994. — Seattle, IASP Press.
2. Jordan K., Kadam U.T., Hayward R. et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study // BMC Musculoskelet Disord. — 2010. — Vol. 11 (144). — P. 1–10.
3. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли. Практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 304 с.
4. Melnikova I. Pain market // Nature Reviews Drug Discovery. — 2010. — Vol. 9. — P. 589–590.
5. Blyth F.M., March L.M., Brnabic A.J. et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study // J. Pain. — 2001. — Vol. 89. — P. 127–134.
6. Reyes-Gibby C., Aday L., Todd K. et al. Pain in aging community — dwelling adults in the United States: non-Hispanic whites, non-Hispanic blacks, and Hispanic // J. Pain. — 2007. — Vol. 8 (1). — P. 75–84.
7. Tsang A., Von Korff M., Lee S. et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders // J. Pain. — 2008. — Vol. 9 (10). — P. 883–891.
8. Бюлетень Національного канцер-реєстру №11 — «Рак в Україні, 2008–2009»; Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню: підсумки діяльності системи охорони здоров'я у 2009 році.
9. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. — 2006. — Vol. 10. — P. 287–333.
10. Алексеев В.В. Неврологические аспекты лечения острых скелетно-мышечных болевых синдромов // РМЖ. — 2004. — №5. — С. 266–269.
11. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клиничко-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи). — Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2007. — 172 с.
12. Боль: руководство для врачей и студентов / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 304 с.
13. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
14. Электронный ресурс: www.thepharmaletter.com.
15. Henry D., Lim L. L.-Y., Rodriguez L.A.G. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // BMJ. — 1996. — Vol. 312. — P. 1563–1566.
16. Біловол О.М., Князькова І.І., Тверетінов О.Б. та ін. Сучасні аспекти використання нестероїдних протипроітзапальних препаратів. Метод. рекоменд. — К., 2008. — 34 с.
17. Дзяк Г.В., Симонова Т.А., Гетман М.Г., Боброва Е.А. Применение нимесила в лечении больных ревматоидным артритом и остеоартрозом // Укр. ревматол. журн. — 2002. — №1. — С. 38–41.
18. Brune K., Hinz B. // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50. — P. 2391.
19. Клінічна фармакологія / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. — К.: Медицина, 2008. — 768 с.

Полный список литературы, включающий 36 пунктов, находится в редакции.

\*\*\*

# Раптовий біль?<sup>1</sup>

диклофенак



# Раптен!



## Nemofarm



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:** Nemofarm, 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, гуліарабік, 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-виразковий 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 спондиліт, артроз і спондилоартроз, 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.

<sup>1</sup> Лідер XXI века в лечении болевого синдрома. (Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк, Украинская военно-медицинская академия, Киев).

\*\*\*



# Досвід проведення наркозу пацієнтам в сидячому положенні при операціях на задній черепній ямці

**В** Київській обласній клінічній лікарні у період з 2010 до 2012 рр. було прооперовано 12 пацієнтів у сидячому положенні при операціях з приводу видалення пухлин задньої черепної ямки. За цей термін проводилося набагато більше наркозів з приводу таких операцій, але в сидячому положенні — 12 пацієнтам. Чому вибрано сидяче положення? Вибір був за нейрохірургами, оскільки це покращувало доступ до пухлин, зменшувало крововтрату під час операції та зменшувало внутрішньочерепний тиск. Разом з цим, це підвищувало ризик інтраопераційних ускладнень, таких як виникнення повітряної емболії, постуральної гіпотензії, яка призводить до зниження церебрального перфузійного тиску (ЦПТ), а це викликає ішемію мозку та неврологічні порушення в післяопераційний період. ЦПТ — основний показник стану мозку, що вираховується за формулою:  $ЦПТ = АД_{серед.} - ВЧТ$ , де  $АД_{серед.}$  — середній артеріальний тиск,  $ВЧТ$  — внутрішньочерепний тиск. Після того, як буде відкрита черепна коробка і  $ВЧТ$  буде дорівнювати атмосферному тиску, ЦПТ буде залежати тільки від середнього артеріального тиску ( $АТ_{серед.} = АД_{діаст.} + (\text{пульсове } АД/3)$ ). Центральну гемодинаміку, під час операції необхідно утримувати так, щоб ЦПТ було не менше 60–70 мм рт.ст.

За даними досліджень світових нейрохірургічних клінік вважається, що повітряна венозна емболія виникає в 25–40% випадків і залежить від чутливості моніторів, профілактичних хірургічних заходів, яких нейрохірурги повинні дотримуватися постійно під час оперативного втручання, навичок хірургів та висоти розташування голови над рівнем серця.

Пацієнт під час операції утримувався в сидячому положенні за рахунок моделювання операційного столу, опору передпліччями на підставках для рук; слід звернути увагу на те, що не допускається вільне звисання частин верхніх кінцівок, щоб не було ушкодження периферійних нервів. Голова фіксується осьовими фіксаторами, розташованими на поперечній рамі. Для зменшення ймовірності компресії яремних вен ми намагалися підтримувати мінімальний проміжок, в два

поперечника пальця, між підборіддям та яремною вирізкою.

Всім пацієнтам призначалась ехокардіографія з метою виявлення ступеня серцевої недостатності, при підозрах на її розвиток та на виявлення незарощеної міжпередсердної або міжшлуночкової перетинки. Якщо існує така патологія у пацієнта — існує високий ризик парадоксальної повітряної емболії.

Клінічні прояви повітряної емболії та їх тяжкість прямо залежать від кількості повітря, що надходить, та від швидкості його надходження. Повітря через праве передсердя та правий шлуночок потрапляє в легеневі артерії; вважається, що кількість повітря в об'ємі 3–5 мл/кг викликає повну закупорку легеневої артерії. Повітря в судинах викликає активацію та вивільнення ендотеліальних медіаторів. Підвищується легеневий судинний супротив та тиск у легеневій артерії, серцевий викид знижується. Порушується газообмін паралельно зі збільшенням фізіологічного мертвого простору, порушується вентиляційно-перфузійне співвідношення та знижується виділення вуглекислого газу. З клінічних ознак повітряної емболії, які виникають у пацієнтів в наркозі, є підвищення центрального венозного тиску та тиску в легеневій артерії, порушення ритму серця, зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), артеріальна гіпотензія, зниження серцевого викиду, зниження сатурації. У хворих з повітряною емболією підвищується тиск у дихальних шляхах в результаті зниження податливості легеневої тканини. Sloan та Kimoves наводять випадок клінічного спостереження за хворим, оперованим у сидячому положенні, коли при сигналі Допплера та зниженні концентрації  $CO_2$  у кінці видиху ( $EtCO_2$ ) піковий тиск у дихальних шляхах збільшився з 19 до 25 мм рт.ст. В своїй роботі ми використовували апарати штучної вентиляції, обладнані капнографами. Зниження  $EtCO_2$  є показанням для проведення невідкладних заходів щодо усунення повітряної емболії. При виникненні повітряної емболії можливо видалення повітря разом з кров'ю через підключичний катетер, опустивши його до правого передсердя. Як пише Ельбін, у них в клініці це вдавалося



зробити, відкачавши декілька сотень мл крові разом з повітрям. Тому згідно з їхньою методикою ми мали наготові два стерильні гепаринизовані шприци по 100 мл кожний на випадок такої маніпуляції та щоб була можливість повернути кров до руслу.

Обов'язково ми використовували пульсоксиметрію та ЕКГ моніторинг протягом часу з моменту введення в наркоз і до переводу в палату інтенсивної терапії та в палаті інтенсивної терапії ЕКГ моніторинг — за необхідності. Середній АТ вираховували під час операції та заносили до наркозної карти. Обов'язково вираховували ЦПТ. До введення в наркоз пацієнтам на ноги надягали еластичні панчохи.

Пацієнтів вводили в наркоз у лежачому положенні. Вид анестезії — TIVA. Ввідний наркоз: тіопентал натрію 6–8 мг/кг, фентаніл 0,1 мл/кг, інтубація після введення 2 мг аркурону, вентиляції легень близько 90 секунд (дитилін не застосовувався). Інтубація армованою інтубаційною трубкою. Трубку фіксували до обличчя широким пластиром. Ввідний наркоз проводили через венний катетер діаметром 18G або 16G, після введення в наркоз катетеризували підключичну вену за допомогою катетера діаметром 18–16G. Катетеризували сечовий міхур. Потім пацієнта переносили на руках на завчасно змонтований операційний стіл і фіксували на операційному столі. З моменту введення в наркоз до початку операції проходило 35–45 хвилин. Підтримуюча анестезія — пропофол 6–8 мг/кг за одну годину. Режим вентиляції легень — норма вентиляція (ДО = 6–8 мл/кг, ЧВ = 12–14 за 1 хв) при концентрації вдихуваного кисню —  $\text{FiO}_2 = 0,5$ .

Тривалість операції — від 6,5 до 8 годин. Як правило, введення фентанілу необхідне лише при проведенні кістково-пластичної трепанації та при розрізі твердої мозкової оболонки. Під час роботи в ділянці пухлини аналгезія не потребується. При вищезгаданому режимі вентиляції пацієнт добре адаптується до штучної вентиляції легень (ШВЛ) і практично не потребує введення релаксантів.

За 45 хвилин до початку операції внутрішньовенно вводили антибіотик та омепразол 40 мг. Основним розчином для інфузії був 0,9% NaCl. Для дегідратації мозку, яку починали проводити уже під час трепанації черепа, використовували 100 мл 10% NaCl + 40 мг фуросеміду (в одній ємкості) через центральну (підключичну) вену. Водний баланс підтримували на рівні нульовий — трохи позитивний. З усіх проведених наркозів пацієнтам

в сидячому положенні при операціях з видалення пухлин з ділянки задньої черепної ямки випадків повітряної емболії не було. З усіх випадків операції один раз спостерігалася крововтрата більше 800 мл, пацієнтці було перелито дві дози еритроцитарної маси.

Через 3–4 години після початку операції у 6 пацієнтів спостерігалася зниження АТ на 20–25% від початкової величини. Корекцію АТ проводили шляхом введення розчинів желатинолу, 5% гіпертонічного розчину NaCl та гідроксипропільцелозу у суміші з 10% розчином NaCl у рівних пропорціях.

За 30 хвилин до кінця операції внутрішньом'язово вводили кеторолак 60 мг та 1 мл нефопаму. Інфузію пропофолу припиняли після перекладання пацієнта з операційного стола на каталку.

На кінець операції пацієнти мали позитивний водний баланс +500, +800 мл.

Порушень з боку гемодинаміки після операції в даній групі не було виявлено. Пацієнти, приходячи до тями, екстубувалися, незважаючи на тривалість операції.

Ускладнень внаслідок тривалого сидячого положення з боку периферійної нервової системи у даній групі ми не спостерігали, випадків повітряної емболії теж не було.

## Висновки

Висока небезпечність проведення операцій на задній черепній ямці в сидячому положенні повинна вимагати високодиференційного підходу в плані підбору пацієнтів при таких операціях.

## Література

1. Эльбин М.С. Воздушная эмболия. — Сан-Антонио, Техас, США: Отделение анестезиологии университетского научного центра охраны здоровья, 2011. — С. 7, 23, 36, 48, 69, 108.
2. Schüttler J., Neglein J., Bremer F. / Checkliste Anästhesie. — Stuttgart, 2011. — P. 489.
3. Кондратьев А.Н. Некоторые проблемы анестезиологического обеспечения нейроонкологических операций // Хирургия внутричерепных экстрацеребральных опухолей: Научн. тр. / Под ред. Г.С. Тиглиева, В.Е. Олюшина. — СПб, 1997. — С. 23–42.
4. Moyle J., Davey A. Ward's anaesthetic equipment, 4th ed. — Saunders, 1998.
5. Al-Shaikh B., Stacey S. Essentials of anaesthetic equipment. — Churchill Livingstone, 1995.
6. Кропачева Е.С., Титаева Е.В., Добровольский А.Б. и др. Роль D-димера в диагностике венозного тромбоза и эмболии // Терапевт. арх. — 2001. — Т. 73. — С. 16–19.
7. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism after neurosurgery // Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 82. — P. 925–930.
8. Хилько В.А., Скоромец А.А., Хачатрян В.А. и др. Опухоли ствола головного мозга. — СПб.: Гиппократ, 2005. — С. 504.

# Современное медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца

## Новые американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2012)

**В** декабре 2012 года в *Journal of the American College of Cardiology* опубликованы новые практические рекомендации по диагностике и лечению больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [1].

В редакционный комитет по подготовке рекомендаций вошли: Американский колледж кардиологии (ACCF), Американская ассоциация сердца (AHA), Американский колледж врачей (ACP), Американская ассоциация по торакальной хирургии (AATS), Профилактическая ассоциация медицинских сестер (PCNA), Общество сердечно-сосудистой ангиографии и интервенционных вмешательств (SCAI), Общество торакальных хирургов (STS). Рекомендации содержат 120 страниц, 6 глав, 4 приложения, список литературы — 1266 источников.

В главе 4 этих рекомендаций рассмотрены вопросы медикаментозного лечения стабильной ИБС. В настоящей статье рассматриваются только вопросы медикаментозного лечения стабильной ИБС.

Рекомендации по лечению стабильной ИБС должны помочь практическим врачам принять правильные решения в различных клинических ситуациях. Для этого важно ориентироваться в классе рекомендаций (I, II, III) и уровнях доказательности (A, B, C) каждого из рекомендуемых вмешательств (таблица).

Пациентам со стабильной ИБС должно быть проведено лечение согласно рекомендациям (руководству) направленной медикаментозной терапии — guideline-directed medical therapy (GDMT) (новый термин, означающий оптимальную медикаментозную терапию, как это было определено ACCF/AHA; в первую очередь, это относится к I классу рекомендаций).

Пакет рекомендаций GDMT содержит изменение образа жизни, прием препаратов, которые, как было показано, улучшают прогноз, и включает в себя (в соответствующих случаях):

- диета, снижение массы тела и регулярная физическая активность;
- если пациент курильщик — отказ от курения;
- прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) 75–162 мг ежедневно;

Таблица. Класс и уровень доказательности рекомендаций

Классификация рекомендаций	
Класс I	Рекомендуемое вмешательство (лечение) несомненно полезно и эффективно
Класс IIa	Рекомендуемое вмешательство скорее полезно и эффективно
Класс IIb	Рекомендуемое вмешательство скорее не полезно и не эффективно
Класс III	Польза и эффективность рекомендуемого вмешательства не подтверждены в исследованиях, и в некоторых случаях оно может нанести вред
Уровень доказательности в рекомендациях	
Уровень A	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень B	Данные основываются на результатах одного рандомизированного или нескольких нерандомизированных исследований
Уровень C	Рекомендуемые методы основываются на соглашении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи
Класс рекомендаций представляет собой оценку размера (величины) эффекта лечения с учетом данных рисков и преимуществ в добавление к доказательствам/или соглашениям, что данное лечение или процедура является или не является полезной/эффективной, а в некоторых ситуациях — может причинить вред.	
Уровень доказанности (доказательности) является оценкой достоверности или точности эффекта лечения.	

- прием статинов в умеренных дозах;
- если у пациента артериальная гипертензия (АГ) — антигипертензивная терапия до достижения АД <140/90 мм рт.ст.;
- если у пациента сахарный диабет (СД) — надлежащий контроль гликемии.

Традиционные модифицируемые факторы риска развития ИБС — курение, АГ, дислипидемия, СД и ожирение — отмечаются у большинства пациентов и связаны



с высоким коронарным риском. Поэтому влияние на основные факторы риска: контроль диеты, физическая нагрузка, лечение СД, АГ и дислипидемии (4.4.1.1), прекращение курения и снижения массы тела должны быть частью общей стратегии лечения всех больных стабильной ИБС.

#### 4.4.1. Модификация факторов риска

##### 4.4.1.1. Влияние на липиды крови

###### Класс I

1. Модификация образа жизни, в том числе ежедневная физическая активность, настоятельно рекомендуется для всех пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности В).

2. Диетическая терапия для всех пациентов должна включать уменьшение потребления насыщенных жиров (<7% от общей калорийности), трансжирных кислот (<1% от общей калорийности) и общего холестерина (<200 мг/дл) (уровень доказательности В).

3. В дополнение к терапевтическим изменениям образа жизни следует назначать умеренные или высокие дозы статинов в отсутствие противопоказаний и документированных побочных эффектов (уровень доказательности А).

###### Класс IIa

1. Для пациентов, которые не переносят статины, целесообразно снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) с помощью секвестрантов желчных кислот (СЖК), ниацина или их комбинации (уровень доказательности В).

Приводим резюме американских клинических рекомендаций, состоящих из медикаментозной терапии с целью предотвращения инфаркта миокарда и смерти (4.4.2) и терапии для облегчения синдромов (4.4.3).

#### 4.4.2. Рекомендации по дополнительной медикаментозной терапии для предотвращения инфаркта миокарда и смерти у больных стабильной ИБС

##### 4.4.2.1. Антитромбоцитарная терапия

###### Класс I

1. Лечение АСК в дозе 75–162 мг ежедневно должно быть продолжено на неопределенный срок в отсутствие противопоказаний у пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности А).

2. Лечение клопидогрелом является разумным в тех случаях, когда АСК противопоказана пациентам со стабильной ИБС (уровень доказательности В).

###### Класс IIb

1. Лечение АСК в дозах от 75 до 162 мг ежедневно и клопидогрелом 75 мг в сутки может быть разумным у некоторых пациентов со стабильной ИБС высокого риска (уровень доказательности В).

###### Класс III

1. Дипиридамолом не рекомендуется в качестве антиагрегантной терапии для пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности В).

##### 4.4.2.2. Терапия блокаторами $\beta$ -адренорецепторов

###### Класс I

1. Терапия блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -адреноблокаторами) должна быть начата и продолжаться в течение 3 лет у всех пациентов с нормальной функцией левого желудочка после инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома (уровень доказательности В).

2. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов следует применять у всех больных с систолической дисфункцией левого желудочка ( $\PhiВ \leq 40\%$ ), сердечной недостаточностью или до инфаркта миокарда, если нет противопоказаний; рекомендуется использование карведилола, метопролола сукцината или бисопролола, которые, как было показано, снижают риск смерти (уровень доказательности А).

###### Класс IIb

1. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов могут рассматриваться как хроническая терапия для всех других пациентов с ИБС или другими сосудистыми заболеваниями (уровень доказательности С).

##### 4.4.2.3. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (ренин-ангиотензин-альдостерон-блокаторы)

###### Класс I

1. Ингибиторы АПФ следует назначать всем больным со стабильной ИБС, которые также имеют АГ, СД,  $\PhiВ$  левого желудочка 40% и меньше или хронические заболевания почек, если нет противопоказаний (уровень доказательности А).

2. Блокаторы рецепторов ангиотензина рекомендуются для пациентов со стабильной ИБС, которые имеют АГ, СД, систолическую дисфункцию левого желудочка или хроническое заболевание почек и показания для ингибиторов АПФ, но их не переносят (уровень доказательности А).

###### Класс IIa

1. Лечение ингибитором АПФ разумно у пациентов как со стабильной ИБС, так и с другими сосудистыми заболеваниями (уровень доказательности В).

2. Блокаторы рецепторов ангиотензина целесообразно использовать и у других пациентов, которые не переносят ингибиторы АПФ (уровень доказательности С).

##### 4.4.2.4. Вакцинация против гриппа

###### Класс I

1. Ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется пациентам со стабильной ИБС (особенно в зимний период: январь–апрель) (уровень доказательности В).



#### 4.4.2.5. Дополнительная терапия для снижения риска развития инфаркта миокарда и смерти

*Класс III. Польза не доказана.*

1. Терапия эстрогенами не рекомендуется у женщин в постменопаузальный период со стабильной ИБС с целью снижения сердечно-сосудистого риска или улучшения клинических исходов (уровень доказательности А).

2. Витамин С, витамин Е и β-каротин не рекомендуются с целью снижения сердечно-сосудистого риска или улучшения клинических исходов у пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности А).

3. Лечение повышенного уровня гомоцистеина фолиевой кислотой, витаминами В6 и В12 с целью снижения сердечно-сосудистого риска или улучшения клинических исходов у пациентов со стабильной ИБС не рекомендуется (уровень доказательности А).

4. Терапия хелатами (внутривенное введение EDTA — ethylene diamine tetraacetic acid) с целью улучшения симптомов или снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов со стабильной ИБС не рекомендуется (уровень доказательности С).

5. Лечение чесноком, коэнзимом Q10, селеном и хромом с целью снижения сердечно-сосудистого риска или улучшения клинических исходов у пациентов со стабильной ИБС не рекомендуется (уровень доказательности С).

#### 4.4.3. Медикаментозная терапия для облегчения симптомов

##### 4.4.3.1. Терапия антиишемическими препаратами

*Класс I*

1. Блокаторы β-адренорецепторов следует назначать в качестве начальной терапии для облегчения симптомов у пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности В).

2. Блокаторы кальциевых каналов или длительно действующие нитраты следует назначать для купирования симптомов, когда β-адреноблокаторы противопоказаны или вызывают неприемлемые побочные эффекты у пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности В).

3. Блокаторы кальциевых каналов или длительно действующие нитраты в комбинации с β-адреноблокаторами должны быть назначены для облегчения симптомов в случаях, когда при начальной терапии β-адреноблокаторами отсутствует их эффективность у пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности В).

4. Прием нитроглицерина сублингвально или ингаляционно рекомендуется для немедленного облегчения стенокардии у пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности В).

*Класс IIa*

1. Лечение длительно действующими недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем) разумно для облегчения симптомов при недостаточной эффективности β-адреноблокаторов

в качестве начальной терапии у пациентов со стабильной ИБС (уровень доказательности В).

2. Лечение ранолозином может быть полезно, когда назначается в качестве замены для β-адреноблокатора с целью облегчения симптомов у пациентов со стабильной ИБС, если начальное лечение β-адреноблокатором приводит к неприемлемым побочным эффектам или является неэффективным, либо первоначальное лечение β-адреноблокатором противопоказано (уровень доказательности В).

3. Лечение ранолозином в комбинации с β-адреноблокаторами у пациентов со стабильной ИБС может быть полезным для облегчения симптомов, когда при начальной монотерапии β-адреноблокатором оно неэффективно (уровень доказательности А).

Рассмотрим антиангинальные препараты, которые применяются либо не одобрены к применению в США в новых американских рекомендациях по лечению стабильной ИБС за 2012 год. Различные уровни доказательств эффективности новых фармакологических средств в целом сильно различаются, препараты не лишены побочных эффектов, особенно у пожилых больных и при комбинированном назначении с другими препаратами.

##### 4.4.3.1.4. Ранолозин

Ранолозин — частичный ингибитор окисления жирных кислот, у которого установлены антиангинальные свойства. Является селективным ингибитором поздних натриевых каналов, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием — негативным фактором при ишемии миокарда. Ранолозин снижает сократимость, жесткость миокардиальной стенки, оказывает антиишемический эффект и улучшает перфузию миокарда без изменения сердечного ритма и АД. Антиангинальная эффективность ранолозина была показана в трех исследованиях у больных ИБС со стабильной стенокардией (MARISA, CARISA, ERICA) [2]. Препарат метаболического действия, снижает потребность миокарда в кислороде, показан для применения в сочетании с традиционной антиангинальной терапией у тех пациентов, у которых остаются симптомы при приеме традиционных средств [3, 4]. По сравнению с плацебо ранолозин снижал частоту приступов стенокардии и увеличивал толерантность к физической нагрузке в большом исследовании у пациентов со стенокардией, перенесших острый коронарный синдром (MERLIN-TIMI) [5].

С 2006 года ранолозин применяется в США и в большинстве европейских стран. При приеме препарата может происходить удлинение интервала QT на ЭКГ (приблизительно на 6 мс на максимально рекомендуемой дозе), хотя это не считается ответственным за феномен *torsades de pointes*, особенно у пациентов, которые испытывают головокружение [2, 6]. Ранолозин также снижает уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) [7] у больных СД, но механизм и последствия этого пока не установлены. Комбинированная терапия ранолозином (1000 мг 2 раза в сутки) с симвастатином увеличивает концентрацию в плазме симвастатина и его активного метаболита в 2 раза. Ранолозин хорошо переносится,



побочные эффекты (запор, тошнота, головокружение и головная боль) встречаются редко [8]. Частота синкопе при приеме ранолазина — менее 1%.

#### 4.4.3.1.5.1. Никорандил

Молекула никорандила содержит нитратную группу и остаток амида никотиновой кислоты, поэтому обладает свойствами органических нитратов и активаторов аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов. Препарат сбалансированно снижает пред- и постнагрузку на миокард. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы, никорандил полностью воспроизводит эффект ишемического прекондиционирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необходимые клеточные изменения в условиях ишемии [9, 10]. Доказано, что никорандил уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует коронарную бляшку, нормализует функцию эндотелия и симпатическую нервную активность в сердце. Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на ЧСС и АД, проводимость и сократимость миокарда, на липидный обмен и метаболизм глюкозы. Никорандил рекомендуется к назначению в Европейских рекомендациях (2006) и рекомендациях ВНОК (2008) в качестве монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к  $\beta$ -адреноблокаторам или антагонистам кальция либо как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности.

Антиангинальная активность никорандила была продемонстрирована во многих исследованиях [11]. Его прогностическая польза была показана в сравнении с плацебо у пациентов с коронарной болезнью сердца в исследовании IONA [12]. В этом исследовании ( $n=5126$ , период наблюдения 12–36 месяцев) значительные преимущества в группе лечения (20 мг 2 раза в сутки) были найдены по нескольким составным показателям, в том числе по первичной конечной точке (смерть от ИБС, нефатальный ИМ или незапланированная госпитализация по поводу ИБС: отношение рисков 0,83; 95% доверительный интервал 0,72–0,97;  $p=0,014$ ). Этот положительный результат был в основном обусловлен снижением острых коронарных событий. Любопытно, что в этом исследовании лечение никорандилом не сопровождалось снижением симптомов, оцениваемых по Канадской классификации.

Основным побочным эффектом при приеме никорандила является головная боль в начале лечения (частота отмены препарата 3,5–9,5%), которой можно избежать путем постепенного увеличения дозы до оптимального уровня. Возможно развитие аллергических реакций, кожной сыпи, зуда, желудочно-кишечных симптомов. Изредка развиваются такие нежелательные эффекты, как головокружение, недомогание и утомляемость. Изъязвления сначала были описаны в ротовой полости (афтозный стоматит) и встречались редко. Тем не менее, при последующих исследованиях было описано несколько случаев ulcerации перианальной области, толстой кишки, вульвовагинальной и паховой области, которые могут быть очень серьезными, хотя всегда обратимыми после прекращения лечения. Никорандил включен в первые российские «Национальные рекомендации

по кардиоваскулярной профилактике»: класс рекомендаций I, уровень доказательности B [13].

#### 4.4.3.1.5.2. Ивабрадин

Новый класс антиангинальных средств — ингибиторы активности клеток синусового узла (ивабрадин) — обладает выраженной селективной способностью к блокаде  $I_f$ -ионных каналов, которые ответственны за синоатриальный водитель ритма и вызывают замедление ЧСС [14]. В настоящее время ивабрадин является единственным применяемым в клинике пульс-замедляющим лекарственным средством, реализующим свои эффекты на уровне пейсмекерных клеток синоатриального узла, т.е. является истинным блокатором  $I_f$ -токов. Ивабрадин может применяться у больных стабильной стенокардией с синусовым ритмом как при непереносимости или противопоказаниях к применению  $\beta$ -адреноблокаторов, так и для совместного применения с  $\beta$ -адреноблокаторами, если последние не контролируют ЧСС (больше 70 ударов в минуту), а увеличение их дозы невозможно. При хронической стабильной стенокардии препарат в дозе 5–10 мг в сутки понижает сердечный ритм и потребность миокарда в кислороде без отрицательного инотропного действия. Продолжаются дальнейшие испытания препарата, в том числе у больных с рефрактерной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. Одним из побочных эффектов ивабрадина является индукция фосфен-нарушений световосприятия (светящиеся точки, различные фигуры, появляющиеся в темноте), связанные с изменениями сетчатки глаз. Частота глазных симптомов — около 1%, они проходят самостоятельно (в первые 2 месяца лечения — у 77% больных) либо при прекращении приема ивабрадина. Возможна чрезмерная брадикардия (частота появления — 2% при рекомендуемой дозе 7,5 мг 2 раза в сутки). Таким образом, новые фармакологические препараты — ивабрадин, никорандил, ранолазин — могут быть эффективны у части больных стенокардией, однако необходимо провести дополнительные клинические испытания.

#### 4.4.3.1.5.3. Триметазидин

В основе антиишемического действия триметазидина лежит его способность повышать синтез аденозинтрифосфорной кислоты в кардиомиоцитах при недостаточном поступлении кислорода за счет частичного переключения метаболизма миокарда с окисления жирных кислот на менее кислородозатратный путь — окисление глюкозы [6, 15]. Это увеличивает коронарный резерв, хотя антиангинальный эффект триметазидина происходит не за счет снижения ЧСС, снижения сократимости миокарда или вазодилатации. Триметазидин способен уменьшать ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и тем самым предотвращать возникновение ее более поздних проявлений — ангинозной боли, нарушений ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда.

В мета-анализе, проведенном Cochrane Collaboration [17], были сгруппированы сравнительные испытания триметазидина в сравнении с плацебо или другими антиангинальными препаратами у больных со стабильной



стенокардией. Анализ показал, что по сравнению с плацебо триметазидин значительно сокращает частоту еженедельных приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента ST при нагрузочных пробах. Антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина, принимаемого в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами, превосходит таковое действие пролонгированных нитратов и антагонистов кальция. Выраженность положительного эффекта триметазидина возрастает по мере увеличения продолжительности лечения. Дополнительные преимущества терапии препаратом могут быть получены у больных с систолической дисфункцией левого желудочка ишемической природы, в том числе после перенесенного острого ИМ. Использование триметазидина до оперативных вмешательств на коронарных артериях (ЧКВ, АКШ) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время их проведения. Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоты госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни. Результаты клинических исследований и их мета-анализы подтверждают хорошую переносимость терапии триметазидином, превосходящую переносимость ангиангинальных препаратов гемодинамического действия. Триметазидин можно использовать либо как добавление к стандартной терапии, либо как замену ей при ее плохой переносимости. Препарат не применяется в США, но широко используется в Европе, в РФ и в более чем 80 странах мира.

## Выводы

Стабильная стенокардия (с учетом лиц, ранее перенесших инфаркт миокарда) является одной из наиболее распространенных форм ИБС. Рассчитано, что число лиц, страдающих стенокардией, составляет 30–40 тысяч на 1 млн населения. В США — более 13 млн больных с коронарной болезнью сердца, из них около 9 млн имеют стенокардию [1].

Основные цели лечения стенокардии — облегчение боли и предотвращение прогрессирования заболевания путем снижения сердечно-сосудистых осложнений.

В американских рекомендациях дается определение успешности лечения. Первостепенными целями лечения больных со стабильной ИБС являются минимизация вероятности смерти при сохранении хорошего здоровья и функции сердца. Наиболее специфическими целями являются: снижение преждевременной сердечной смерти; предупреждение осложнений стабильной ИБС, которые прямо или косвенно ведут к ухудшению функциональной способности, включая нефатальный инфаркт миокарда и сердечную недостаточность; поддержание или восстановление уровня активности, функциональной способности и качества жизни, которые удовлетворяют пациента; полное или почти полное устранение симптомов ишемии; минимизация расходов на сохранение здоровья, снижение частоты госпитализаций и проведения повторных (часто необоснованных) функциональных методов исследования и лечения,

уменьшение побочных эффектов излишних назначений лекарственных препаратов и методов обследования.

Врачи привыкли проводить симптоматическую терапию, направленную на снятие приступов стенокардии, уменьшение одышки или отеков, снижение АД или ЧСС до нормальных показателей. Однако необходимо и стратегическое мышление у постели больного: следует думать об отдаленном прогнозе, оценивать риск возможной смерти и тяжелых осложнений болезни, пытаться достичь целевых уровней основных показателей липидов крови, биохимических показателей и маркеров воспаления, нормализации массы тела больных и др. [18].

Как показано в новых американских рекомендациях, стратегическая терапия с помощью статинов, АСК и, по показаниям, прием  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II как раз и дает реальную и надежную возможность добиться снижения смертности и улучшения течения ИБС. Больным следует определенно знать, что конечной целью применения этих лекарств является предотвращение преждевременной смерти и коренное улучшение течения болезни и прогноза, а для этого необходимо длительно (по крайней мере, в течение 3–5 лет) применять указанные препараты. Индивидуальная терапия пациентов с высоким риском (к которому относятся больные со стенокардией) отличается от населения в целом увеличением усилий по предотвращению факторов риска (от появления до снижения их тяжести).

В последние годы наряду с традиционными классами препаратов, такими как нитраты (и их производные),  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, к лечению ИБС могут быть добавлены другие препараты с различным механизмом действия (триметазидин, ивабрадин, отчасти никорандил), а также новый препарат (ранолазин), недавно утвержденный в США, снижающий ишемию миокарда и являющийся полезным дополнением к лечению. В американских рекомендациях указаны также те препараты (класс III), прием которых не приводит к облегчению течения стабильной ИБС и улучшению прогноза больных.

## Литература

1. Fihn S.D., Cardin J.M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/ FCP/AATS/PCNA/SCAI/SNS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 60, №24. — P. e44–e164.
2. Nash D.N., Nash S.D. Ranolazine for chronic stable angina // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 1335–1341.
3. Stone P.Y. The Anti-Ischemic Mechanism of Action of Ranolazine in Stable Ischemic Heart Disease // JACC. — 2010. — Vol. 56 (12). — P. 934–942.
4. Лупанов В.П. Ранолозин при ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2012. — Т. 8, №1. — С. 103–109.
5. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53 (17). — P. 1510–1516.

*Полный список литературы, включающий 18 пунктов, находится в редакции.*

*Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2013, №4.*



# Невідкладні стани при цукровому діабеті

## Частина третя: гіпоглікемічний синдром

У попередніх номерах журналу ми висвітлили особливості розвитку, перебігу, клінічної картини, діагностики та лікування діабетичної та гіперосмолярної коми. В цьому номері хочемо звернути увагу читача на інше ускладнення цукрового діабету (ЦД) — гіпоглікемічну кому. На жаль, цьому ускладненню приділяється невідповідно мало уваги в підготовці лікарів загального профілю та спеціалістів з інтенсивної терапії. Причиною цьому є уявлення про те, що «гіпоглікемія діагностується просто, а лікується ще простіше». Нижче ми спробуємо показати, що такий підхід не може розглядатися як раціональний, а гіпоглікемічний синдром потребує своєчасної, точної та адекватної терапії.

Гіпоглікемічна кома — крайній ступінь гіпоглікемії, небезпечний для життя хворого, розвивається у разі швидкого зниження вмісту глюкози у крові.

Слід зауважити особливості виникнення гіпоглікемії у хворих на ЦД:

- гіпоглікемія — це найчастіший невідкладний стан при ЦД;
- 10–25% хворих на ЦД хоча б раз на рік переносять епізоди гіпоглікемії [4];
- практично в усіх хворих, які отримують інсулін, розвиваються з тою чи іншою частотою легкі гіпоглікемії, а у 30% — тяжкі;

- у 0,25–5% хворих тяжкі гіпоглікемії стають причиною смерті [1].

Причини гіпоглікемії різноманітні. Найчастіше вона пов'язана із введенням зависокої дози інсуліну або пероральних цукрознижувальних препаратів. Тому часто вважається, що гіпоглікемія — здебільшого ятрогенний стан. Часто йому передують також прийом алкоголю, який потенціює дію як інсуліну, так і таблетованих протидіабетичних засобів. Основні причини гіпоглікемії об'єднано в таблиці 1.

Слід також зауважити, що печінка і нирки є головними органами, що беруть участь у метаболізмі інсуліну і препаратів сульфонілсечовини, тому розвиток ниркової або печінкової недостатності може загальмувати кліренс цих препаратів і призвести до гіпоглікемії.

### Патогенез

В основі гіпоглікемічного стану лежить зниження утилізації глюкози клітинами головного мозку, оскільки він найбільш чутливий до зниження вмісту глюкози. Це зумовлено тим, що глюкоза є основним метаболічним джерелом енергії для головного мозку, а вміст глікогену в ньому обмежений. Слідом за нестачею глюкози в клітинах головного мозку відбувається порушення їх функції, а при глибокій та тривалій гіпоглікемії —

Таблиця 1. Основні причини розвитку гіпоглікемії

Помилки в інсулінотерапії <ul style="list-style-type: none"><li>• перевищення дози</li><li>• невідповідність дози потребам</li><li>• введення інсуліну з концентрацією 100 ОД/мл шприцом для інсуліну з концентрацією 40 ОД/мл</li></ul> Дефіцит контрінсулярних гормонів <ul style="list-style-type: none"><li>• хвороба Аддісона</li><li>• гіпопітуїтаризм</li><li>• гіпотиреоз</li></ul> Інсулін-секретуючі пухлини	Надмірне фізичне навантаження
Підвищення чутливості до інсуліну <ul style="list-style-type: none"><li>• втрата маси тіла</li><li>• зміна чутливості у зв'язку з менструальним циклом</li></ul> Зміни якісного складу, кількості та проміжків прийому їжі	Прийом деяких медикаментів <ul style="list-style-type: none"><li>• саліцилати і сульфаніламідів, що посилюють дію інсуліну</li><li>• неселективні адреноблокатори, що блокують адренергічні реакції та підвищують ризик асимптомних гіпоглікемії</li><li>• довгодіючі похідні сульфонілсечовини</li></ul> Прийом алкоголю, що пригнічує продукцію глюкози печінкою (неоглюкогенез)
Порушення засвоєння їжі через блювання, діарею чи внаслідок інших захворювань	Введення деяких антимікробних засобів <ul style="list-style-type: none"><li>• фторхінолони (гатіфлоксацин, левофлоксацин)</li><li>• пентамідин, триметопрім-сульфаметоксазол</li></ul> У хворих без ЦД — печінкова і ниркова недостатність



дегенерація та загибель. Існує припущення, що ураження різних відділів головного мозку відбувається в певній послідовності, що й визначає клінічну симптоматику різних періодів гіпоглікемічної коми.

Перш за все випадає функція кори головного мозку, в той час як дихальний центр продовжує функціонувати ще довго після згасання півкуль головного мозку.

Певною мірою гіпоглікемія може розглядатися як своєрідна пристосувальна реакція на надмірну кількість інсуліну. При збережених гіпофізарно-надниркових функціях терміново включаються захисні, компенсаторні механізми, зокрема, підвищується тонус симпатoadреналової системи, відбувається викид у кров контрінсулярних гормонів: адреналіну, глюкагону, кортизолу, соматотропного гормону. Ці механізми супроводжуються підвищенням глікогенолізу в печінці, стимуляцією неоглюкогенезу. В легких випадках мобілізація цих факторів здатна компенсувати гіпоглікемію без відповідних терапевтичних втручань [2].

### Клініка

Гіпоглікемічна кома розвивається швидко. Зазвичай їй передує короткочасний період передвісників — своєрідна «аура». Як прояв адекватної реакції антистресових механізмів на початку гіпоглікемії відбувається активація симпатичної нервової системи з викидом адреналіну. Це супроводжується відчуттями тривоги, голоду, тремтінням, руховим збудженням, надмірним потінням, тахікардією. З поглибленням гіпоглікемії психомоторне збудження змінюється оглушенням, втратою свідомості, появою вогнищевих неврологічних знаків, судом та поглибленням коми.

У деяких хворих, особливо з тривалим перебігом ЦД, зменшується викид адреналіну та знижується секреція глюкагону у відповідь на гіпоглікемію. Це призводить до збіднення клінічної картини нейроглікопенії. Поріг розвитку симптомів «вегетативної бурі» підвищується, в той час як поріг для порушення свідомості, моторних та психомоторних проявів залишається на попередньому рівні. Внаслідок цього прояви нейроглікопенії — розгорнута клініка гіпоглікемії — виникають раптово, без «аури». У таких хворих гіпоглікемія супроводжується суттєвішими розладами кровообігу, дихання та метаболізму і має затяжний перебіг.

Симптоматика гіпоглікемії поліморфна та зумовлена двома головними механізмами: зменшенням вмісту глюкози в головному мозку (нейроглікопенією) та реакціями, що пов'язані з надмірним збудженням симпатoadреналової системи. Характерні прояви цих патогенетичних механізмів представлено в таблиці 2.

Виділяють декілька стадій розвитку гіпоглікемічного синдрому.

Стадія 1 — характеризується дратівливістю, відчуттям голоду, головним болем. На цій стадії до процесу залучена кора головного мозку. Ці ранні симптоми можуть бути відсутніми у хворих, що отримують інсулін.

Під час стадії 2 відбувається залучення діенцефальних утворень мозку та маніфестація вегетативних реакцій: слинотеча, тремор, пітливість, неадекватні зміни поведінки (агресивність чи веселощі). Свідомість у цей період ще не порушена. По мірі поглиблення гіпоглікемії

психомоторне збудження змінюється оглушенням, втраченою свідомості.

Цікавий опис цієї стадії у хворої наводить Пітер Дж. Уоткінс: «Здавалося, що вона нетвереза. Її поведінка змінювалася несподівано та дуже помітно: мова ставала незрозумілою, зовнішній вигляд — сонним; вона постійно позіхала. Якщо вона ще могла ходити, то постійно наштотхувалася на різні предмети на своєму шляху і, взагалі, була дуже незграбною. Вона ледь розуміла: де вона і що тут робить...» [5].

Стадія 3 зумовлена залученням середнього мозку та супроводжується підвищенням тону м'язів, розвитком тоніко-клонічних судом, артеріальною гіпертензією (іноді — з почервонінням обличчя, що загалом не характерно для гіпоглікемії та може викликати певні діагностичні ускладнення). Можуть з'являтися галюцинації та марення.

Стадія 4 (гіпоглікемічна кома) — характеризується ураженням верхніх відділів довгастого мозку з маренням, судомами та втратою свідомості. Хворий блідий, шкіра волога, дихання рівне, язик вологий, відсутній запах ацетону.

Стадія 5 — пов'язана з ураженням нижніх відділів довгастого мозку і супроводжується глибокою комою, тахікардією, гіпотонією, порушенням дихання центрального генезу. При гіпоглікемічній комі, що затягнулася, артеріальний тиск знижується; виникають брадикардія, гіпотермія, атонія м'язів, гіпо- та арефлексія. Зіниці звужені, фотореакція пригнічена [1].

При своєчасному та правильному лікуванні гіпоглікемічний синдром не становить загрози для життя хворого. Летальні випадки у разі розвитку коми рідкісні. Проте гіпоглікемії небезпечні у хворих з діабетичними ангіопатіями, ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічною коронарною недостатністю. Гіпоглікемічна кома може ускладнюватися гострим порушенням мозкового кровообігу, інфарктом міокарда, крововиливом у сітківку.

Крім того, слід пам'ятати, що тяжкі та довготривалі гіпоглікемії та коматозні стани призводять до незворотних дегенеративних змін у центральній нервовій системі, сприяють розвитку та прогресуванню енцефалопатії. З часом розвиваються зміни психіки (до деменції), паркінсонізм, епілептиформні напади. Особливо небезпечною є гіпоглікемія для хворих, у яких в анамнезі вже спостерігалися порушення церебрального кровообігу, для пацієнтів похилого віку з ІХС [2].

Таблиця 2. Клініка гіпоглікемії (Ефимов А.С., 1998)

Адренергічні симптоми	Нейроглікопенічні симптоми
Зумовлені активацією симпатичної нервової системи	Зумовлені гіпоксією клітин головного мозку
Прискорене серцебиття Блідість шкіри Занепокоєння Розширення зіниць Відчуття голоду Гіпергідроз (пітливість) Тахікардія Тремор	Головний біль Нудота Неможливість сконцентрувати увагу Відчуття втомленості «Дивна» поведінка Галюцинації Судоми Втрата свідомості

# CITO TEST

ШВИДКІ ТЕСТИ

ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:

**ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів, рота- та аденовірусної інфекції, грипу, сальмонельозу**



- Швидкість отримання результатів (вже через 10–15 хв.)
- Точність та надійність
- Вбудований контроль якості
- Міжнародні сертифікати якості
- Можливість раціонально тестувати будь-яку кількість пацієнтів
- Прості умови зберігання (2–30 °C)
- Немає необхідності в складному лабораторному обладнанні та спеціальних навичках (ризик помилки мінімальний)

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

тести  
гінекологічної  
групи

тести  
для визначення  
інфекційних  
захворювань

тести  
для визначення  
наркотичних  
речовин

тести  
для  
визначення  
кардіомаркерів

тести  
для  
визначення  
онкомаркерів

тести  
для  
визначення  
ЗПСШ

біохімія  
сечі

аналітичні системи  
Turbox plus та  
HemoCue



Свідоцтва про  
державну реєстрацію:

№ 9909/2010 від 10.02.12.  
№ 9910/2010 від 10.02.12.  
№ 10074/2010 від 10.02.12.  
№ 12181/2012 від 14.12.12.  
№ 11681/2012 від 13.07.12.

ТОВ "ФАРМАСКО"  
тел.: +38 (044) 537 08 04  
e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)

actim™

actim™ PANCREATITIS

# надійний скринінг гострого панкреатиту



- Рання і точна діагностика гострого панкреатиту
- **Прогностична значимість негативного результату – 99%**
- Точність до 100 % (більш висока ніж у тестів на амілазу і ліпазу)
- Маркер визначення: **трипсиноген-2 у сечі**
- Результат протягом **5 хвилин**
- Не потребує лабораторного обладнання
- Індивідуальний вбудований контроль якості
- Міжнародний сертифікат якості ISO
- Виробник: Medix Biochemica (Фінляндія)

## Лабораторна діагностика гострого панкреатиту<sup>1</sup>.

Маркер	Середа	Чутливість	Специфічність
трипсиноген-2 (сеча)	сеча	94%	95%
α-амілаза	кров	85%	91%
ліпаза	кров	79%	88%

<sup>1</sup> From Kylänpää-Bäck et al. Hepato-Gastroenterology 2002.

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

тести гінекологічної групи

тести для визначення інфекційних захворювань

тести для визначення наркотичних речовин

тести для визначення кардіомаркерів

тести для визначення онкомаркерів

тести для визначення ЗПСШ

біохімія сечі

аналітичні системи Turbox plus та HemoCue



Свідоцтво про державну реєстрацію № 8851/2009 від 11.08.2009.



ТОВ "ФАРМАСКО"  
тел.: +38 (044) 537 08 04  
e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)



## Лікування

При підтвердженні діагнозу гіпоглікемічної коми вводять 50 мл 50% розчину глюкози. В Україні доступним є 40% розчин глюкози, який вводять внутрішньовенно в дозі 40–60 мл. У деяких хворих відновлення свідомості відбувається швидко, «на кінці голки», в інших — займає певний проміжок часу. Якщо ефект сумнівний, додатково вводять 100 мл гідрокортизону та за відсутності протипоказань (ІХС, гіпертонічна хвороба) — 1 мл 0,1% розчину адреналіну, який сприяє мобілізації глікогену печінкою з подальшим підвищенням рівня глюкози у крові.

Останнім часом рекомендують введення 1 мг глюкагону внутрішньом'язово. Гіперглікемічний ефект препарату зумовлений його глікогенолітичною дією, тому він неефективний при виснаженні глікогену в печінці, наприклад, у разі голодування, гіпокортицизму, печінкової недостатності [1].

Хворі без свідомості підлягають терміновій госпіталізації. Їм необхідний моніторинг глікемії. Продовжується внутрішньовенне введення глюкози протягом усього часу очікуваної дії інсуліну чи перорального цукрознижувального препарату, які викликали цю кому. Наприклад, якщо кома викликана прийомом хлорпропаміду, введення глюкози слід проводити протягом кількох днів [3].

У деяких випадках корисно додавати до програми лікування:

- бікарбонат натрію для помірного залуження сечі, що скорочує період напіввиведення більшості цукрознижувальних засобів;
- окреотид по 50–100 мкг двічі на добу, який знижує секрецію інсуліну.

Якщо свідомість не відновилася, потрібно повторно визначити рівень глікемії та провести обстеження, спрямоване на виключення інших причин коми. Подальша інтенсивна терапія включає: штучну вентиляцію легень, інфузійну терапію та глюкостероїди.

Для інфузійної терапії застосовують розчини глюкози (розчин ГіК), розчини гідроксидованих крохмалів (гекодез) та похідні багатоатомних спиртів (реосорбілакт, ксилат). Крім впливу на об'єм циркулюючої крові останні дві групи препаратів під час метаболізму частково перетворюються на глюкозу і підвищують рівень

глікемії, що є безумовно бажаним ефектом у хворих з гіпоглікемією.

Слід також зазначити, що у частини пацієнтів з гіпоглікемією можливий розвиток кетоацидозу — так званого кетоацидозу голодування. Таким пацієнтам у програмі інфузійної терапії потрібно передбачити введення препаратів антикетогенної дії, наприклад ксилату (5–6 мл/кг на добу протягом 1–2 днів). Патогенетично обґрунтованим і перспективним є використання у цих пацієнтів препарату глюксил, основними діючими складовими частинами якого є глюкоза, ксилітол та натрію ацетат.

## Профілактика гіпоглікемії

Найпростіший профілактичний захід, який потрібно рекомендувати кожному хворому, — постійно мати при собі шматочки цукру та при появі перших ознак гіпоглікемії приймати їх по 10–20 г. Важливе значення має також регулярний контроль рівня глікемії крові, особливо в періоди змін режиму харчування та при значних фізичних навантаженнях. В цілому, будь-який епізод гіпоглікемії можна певною мірою розглядати як результат помилки лікаря або пацієнта або як наслідок неадекватності схеми інсулінотерапії. Необхідно обов'язково знайти причину розвитку гіпоглікемії та оцінити вірогідність розвитку її рецидивування. По можливості, слід направити пацієнта в школу діабету та порадити носити з собою картку із зазначеним діагнозом та описом заходів, які слід провести при розвитку гіпоглікемії. Пацієнт має постійно пам'ятати про ризик розвитку гіпоглікемії; лікар повинен нагадувати йому про це на кожній консультації.

## Література

1. Шлапак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. — К.: Книга-плюс, 2010. — 160 с.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
3. Маньковский Б.Н. Коматозные состояния при сахарном диабете // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2006. — №1. — С. 28–31.
4. Parmar M.S. Recurrent hypoglycaemia in a diabetic patient as a result of unexpected renal failure // BMJ. — 2004. — Vol. 328 (7444). — P. 883–884.
5. Уоткинс П.Дж. Сахарный диабет: пер. с англ. — М.: Изд-во БИНОМ, 2006. — 134 с.



# Превентивні смерті як індикатор якості надання екстреної медичної допомоги постраждалим

Надання екстреної медичної допомоги травмованим у всіх країнах світу приділяється значна увага. Система допомоги травмованим визначається як організований підхід до гостро травмованих пацієнтів, який забезпечується персоналом, приміщеннями і обладнанням для оптимальної допомоги в ургентних умовах у межах певного географічного регіону [2, 5, 8]. Так, у США географічне розміщення травматологічних систем залежить від щільності населення, топографії та доступності ресурсів [14]. Подібний підхід застосовується і в інших країнах, де системи підходу до травматологічної допомоги вивчаються і/або використовуються. Таким чином, травматологічна система може бути послідовно побудована як загальноміська система в одній місцевості, регіональна система з численними округами чи областями — в іншій та загальнодержавна/загальнонаціональна система залежно від розміру та потреб населення. Багаторегіональні системи можуть існувати всередині держави або області та координуватися відповідним законодавчим наказом; вони також повинні підпорядковуватися загальнодержавній системі травматологічної допомоги, яка визначена West та співавторами [1, 6].

Концепція «превентивних смертей» як критерій оцінки надання екстреної медичної допомоги постраждалим вперше виникла у США в 1960 році. Було розроблено критерії та визначено рівень превентивних смертей серед травмованих (Preventable Death Rate — PDR) (Baker S. et al., 1974). Відповідно до вказаної концепції превентивні смерті визначаються як такі, що не повинні виникати при якісному наданні екстреної медичної допомоги [2].

Стимулом розвитку системи були дослідження Root і Christensen; Van Wagoner; Perry і McCellan, які призвели до широкого визнання жакливого стану екстреної допомоги та зрештою до опублікування у 1966 році доповіді Національної академії наук та Національної дослідницької ради під назвою «Випадкова смерть і непрацездатність: знехтувана хвороба сучасного суспільства» [20]. Ця доповідь була єдиним за все століття найбільш

важливим стимулом до дії та безпосередньо чи опосередковано зумовила розробку сучасного стандарту травматологічної допомоги. Результатом цієї відвертої доповіді став розвиток і поширення систем травматологічної допомоги. Під час становлення інші автори підтримали результати цієї доповіді. В 1977 році Detmer і співавтори показали значні проблеми травматологічної допомоги Вісконсіна, а також пов'язаний з цим неприйнятний обсяг лікарняної допомоги у сільських регіонах і високою смертністю. В 1977 році Foley і колеги визначили показник смертності 26% від абдомінальних пошкоджень у Вермонті і назвали невиявлену та неліковану гіповолемію головним «кілером» [3, 17].

В 1979 році West і співавтори опублікували перше дослідження смертей від травми, які б можна було відвернути (превентивні смерті), за даними аутопсії. Ця важлива доповідь, яка описувала такі смерті у Каліфорнії, отримала ще більшу популярність, коли West продемонстрував вражаюче зменшення смертності з 73% без застосування системи до 9% — із застосуванням системи травматологічної допомоги. Деякі інші дослідження підтвердили дані West щодо смертності від травми, яку б можна було відвернути, і ще й досі інші автори вказують на зменшення смертності від травми при застосуванні травматологічної системи. Неймовірно, але показник превентивної смертності приблизно у 30% без системи травматологічної допомоги може бути зменшений приблизно до 5% при повному застосуванні травматологічної системи [4, 9, 21].

Окрім США впровадження системи екстреної медичної допомоги травмованим було запроваджено і в інших країнах. Так, у Німеччині в середині минулого століття розпочали розвивати загальнонаціональну травматологічну систему. В 1982 році Trunkey посилався на німецьку систему як на модель для наслідування її США. В 1988 році Королівська колегія хірургів Великобританії опублікувала «Доповідь про управління пацієнтами з тяжкими пошкодженнями». Ґрунтуючись на власних дослідженнях, вони показали, що понад 30% тяжко травмованих пацієнтів померло від причин, які б можна



було б вилікувати [7, 22]. Подібні дані було отримано в Нідерландах у 1989 році, де показник смертності від причин, які можна було усунути, становив 25%. Крім того, зв'язок між кінцевими результатами і розміром лікарні доводився їхніми даними, коли показник превентивної смертності становив 48% у невеличких загальних лікарнях і 14% — у великих загальних шпиталях [10, 18]. Акцент на лікарні як на місці запобігання превентивним смертям було зроблено Mullins і співавторами у США і трохи раніше — у дослідженні аутопсії Соорег і колег в Австралії, де вони навели загальний показник превентивних смертей — 36%. Підтверджуючи висновки Detmer, зроблені у середині 1960-х років, Соорег зі співавторами показав статистичний зв'язок між кінцевим результатом і розміром лікарні зі збільшенням виживання у травматологічному центрі (20% превентивних смертей) порівняно з 62% превентивних смертей у невеличких регіональних лікарнях [3, 11, 16, 22].

Таким чином, відсоток превентивних смертей став певним критерієм визначення якості функціонування системи екстреної медичної допомоги, в тому числі у постраждалих з поєднаною травмою органів черевної порожнини.

Останні дослідження в цьому напрямку було проведено у Польщі. Так, Lasek J. та колеги провели дослідження, що охопило результати лікування протягом 20 років (1977–1996) та ґрунтувалося на аналізі 681 летального наслідку в результаті травми, середній рівень превентивних смертей становив 11,16%; в першій декаді аналізованого періоду (1977–1986) показник превентивних смертей становив 16,05%, у другій (1987–1996) — 10,09% (Lasek J. et al., 1999; Jankowski Z. et al., 2002). В дослідженнях інших польських дослідників у період з 1996 до 2010 рр. показник превентивних смертей становив 9,8% (Brongel L. et al., 2011). Автори вказують, що цей показник може свідчити про покращення функціонування системи надання екстреної медичної допомоги постраждалим внаслідок травми [12, 13].

Для визначення превентивності смертей у постраждалих використовували класифікацію за результатами шкали Trauma Revised Injury Severity Score (TRISS). Вважається, що травма несумісна з життям в тому випадку, коли летальний наслідок виникає завжди, незважаючи на вчасну та якісну медичну допомогу, і при якій можливість виживання становить менше 25% (McDermott F.T. et al., 2007; Rosenfeld J.V. et al., 2009). Імовірність виживання в потенційно превентивних випадках смерті, які можна попередити шляхом негайного здійснення оптимальних діагностичних і лікувальних процедур, становить 25–75%. У випадку превентивних смертей, які не повинні виникати, імовірність виживання вище 75%. У випадках, коли клінічний стан потерпілого невідомий, вірогідність виживання може бути оцінена на основі шкал Injury Severity Score (ISS) або New Injury Severity Score (NISS) (Millham F. et al., 2004; McDermott F.T. et al., 2007) [7, 25].

При вивченні превентивних смертей більшість авторів брали до уваги результати розтину, тяжкість кожного пошкодження оцінювали за допомогою скороченої шкали ушкоджень (Abbreviated Injury Scale — AIS).

У подальшому для розрахунку використовувалися шкали ISS та NISS. У випадках, коли надавалася медична допомога, для аналізу використовували Revised Trauma Scale (RTS), з подальшою оцінкою за допомогою шкали TRISS [26, 27].

На даний час для оцінки тяжкості травм використовують три основні види шкал: анатомічні, фізіологічні та анатомо-фізіологічні. Анатомічні системи оцінки базуються на класифікації травми окремих органів, найбільш широко використовують скорочену шкалу ушкоджень (AIS), яка була створена в 1971 році та оновлювалася декілька разів. В оновленій AIS виділяють шість областей тіла і шість ступенів тяжкості травми, які ранжуються за шкалою від 1 до 6. Результати шкали AIS використовуються для подальшої оцінки за шкалою тяжкості травми ISS, введеної в 1974 році. ISS розраховується шляхом складання квадратів AIS позицій трьох найбільш тяжких травм у трьох різних областях тіла ( $ISS = AIS1^2 + AIS2^2 + AIS3^2$ ). Відповідно до шкали ISS максимальна кількість балів може бути 75; у випадку будь-якої травми, що оцінюється як без шансів на порятунок ( $AIS = 6$ ), ISS автоматично присвоюється максимальну кількість балів.

Подібно шкалі ISS, при обрахунку за шкалою NISS використовують три найвищі оцінки AIS з тією різницею, що вони можуть належати до однієї анатомічної області тіла (Lavoie A. et al., 2004) [23].

У фізіологічних системах оцінки враховують клінічні показники, такі як артеріальний тиск, пульс, частота дихання і рівень свідомості. Одна з таких систем є переглянута оцінка травми RTS (Balogh Z. et al., 2003), створена в 1989 році, де враховуються показник рівня свідомості Glasgow Coma Scale (GCS), систолічний артеріальний тиск і частота дихання.

В 1983 році було запропоновано методику TRISS, що поєднує ISS та RTS; крім того, в ній враховано вік постраждалого, що дозволяє розрахувати ймовірності виживання (Shanti C. et al., 2006) та виділити превентивні смерті.

Можливість виживання ( $P_s$ ) розраховується за формулою:

$$P_s = 1 / (1 + e^{-b}),$$

де  $e = 2.718282$ ; та

$$b = b_0 + (b_1 \times RTS) + (b_2 \times RTS) + (b_3 \times A)^2,$$

де  $A$  при цих розрахунках є індексом віку (молодше 54 років = 0, старше 54 років = 1).

Питання превентивних смертей тісно пов'язане з причинами смертей у травмованих. Необхідно зазначити, що понад 50% летальних наслідків у постраждалих з поєднаною травмою настає в 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 приходить на ускладнення раннього періоду травматичної хвороби, решта — на період пізніх ускладнень [6, 15].

Актуальність проблеми визначення превентивних смертей у постраждалих з тяжкою поєднаною травмою органів черевної порожнини в останні роки зумовлена як складністю пов'язаних з нею медичних проблем, так і соціальним значенням. Загальноприйнятою думкою,



що зустрічається у більшості публікацій, присвяченій цій тематиці, є тезис про високі показники летальності. Між тим, у конкретних цифрах, що характеризують летальність при тяжкій поєднаній травмі органів черевної порожнини, наведених в різних джерелах, існує значне розходження, особливо у тих, що відносяться до недавнього часу. Г.Н. Цибуляк повідомляє про міжнародну статистику — 1/3 летальних наслідків супроводжує травми, отримані при дорожньо-транспортних, залізничних аваріях та падіння з висоти. А.А. Пронських говорить про летальність при поєднаних пошкодженнях, що досягає 40% та інвалідності у 25–45% випадків. Н.В. Корнілов та співавтори вважають, що летальність при політравмі становить близько 30–40%. П.Г. Брюсов та співавтори повідомляють про цифри летальності в діапазоні 23–85%. Сучасні джерела, що характеризують летальність від механічної травми в США та західній Європі 1990-х роках, в основному наводять цифри 22–30% [17, 19, 24].

С.К. Van der Sluis вказує, що порівнювати наслідки лікування на основі даних літератури дуже складно, оскільки різні автори вкладають різне значення у поняття «тяжка травма» та використовують різноманітні методики оцінки наслідків лікування. Як критерій тяжкості травми різними авторами було використано різні шкали. Найчастіше зустрічається шкала ISS; в дослідні групи включали постраждалих з кількістю балів більше 15, більше 16 та більше 18 балів. Відповідно розрізнялась і середня тяжкість пошкоджень. В багатьох роботах приводяться дані, що характеризують причини летальних наслідків у різні терміни від моменту отримання травми. Є.А. Нечаев та І.А. Єрєхін вказують, що в перші 48 годин після травми головними причинами летального наслідку є шок, кровотеча, пошкодження життєво важливих органів, що в сумі становлять понад 95% випадків. У наступні 4–6 діб причинами смерті є різноманітні прояви поліорганної недостатності — РДС, коагулопатії, жирової емболії тощо, що складають у цей період 63%. В подальшому на перше місце виходить локальні та генералізовані форми ранової інфекції, які є причиною летального наслідку в 75–76% спостережень. Н.В. Корнілов та співавтори вказують, що в перші доби гине 72% від всіх постраждалих з летальними наслідками, основною причиною летальності є крововтрата (80%), шок та черепно-мозкова травма (15%), інші причини — 5% випадків.

А. Savaia та співавтори вважають, що в перші 2 доби гине 81% від всіх постраждалих з летальними наслідками, 6% — з 3-ї до 7-ї доби, 14% — у подальшому. За даними цих авторів, найбільш частою причиною смерті є травма центральної нервової системи (ЦНС) — 42%, крововтрата — 39%, поліорганна недостатність — 7%. Р. Peng та співавтори, вивчаючи причини летальних наслідків в центрах травми 1-го рівня, дійшли висновку, що протягом перших двох діб протягом першої години помирає 49% постраждалих від числа всіх померлих. Основною причиною смерті є крововтрата — 54%, в подальшому — травма ЦНС [6, 18].

І.А. Acosta та співавтори вивчили причини та термін летальності у 900 постраждалих, що померли протягом 11 років. За їх даними, протягом першої доби померло

70%. Протягом першої години основною причиною смерті були не сумісні з життям травми ЦНС, органів грудної клітки, в подальшому — РДС, пневмонія, інші прояви поліорганної недостатності. В цілому, найбільш поширеною причиною смерті була травма ЦНС — 43,6% від усіх летальних наслідків [16].

Таким чином, аналіз літератури, присвячений аналізу летальності та причин летальних наслідків при тяжкій поєднаній травмі, дозволяє зробити такі висновки: загальноприйняте положення про високу летальність при тяжкій поєднаній травмі підтверджується досить різними між собою конкретними цифрами. Одна з причин цього полягає в тому, що автори вкладають різний сенс у поняття «тяжка травма» та користуються різними шкалами для об'єктивізації тяжкості пошкодження. Більшість закордонних джерел констатують покращення результатів лікування тяжкої поєднаної травми в останні десятиліття. Великих аналогічних досліджень у вітчизняній літературі не було знайдено, а порівняння даних різних авторів різних років — малоінформативні. На думку більшості авторів, значна кількість летальних наслідків при тяжкій поєднаній травмі приходить на перші години та доби перебування в стаціонарі, основними причинами смерті зазвичай є крововтрата та тяжке пошкодження головного мозку. Водночас детального вивчення, присвяченого причинам та термінам настання смерті, в доступній літературі в останні роки не було. За даними зарубіжних авторів, значна частина летальних наслідків при тяжкій поєднаній травмі є потенційно превентивною. Ця категорія постраждалих розглядається як основний резерв для покращення наслідків лікування.

## Література

1. Al Darrab A., Fan J., Fernandes C. et al. How does fast track affect quality of care in the emergency department // Eur. J. Emerg. Med. — 2006. — Vol. 13. — P. 32–35.
2. Baker S., O'Neill B., Haddon W. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care // J. Trauma. — 1974. — Vol. 14. — P. 187–196.
3. Balogh Z., Varga E., Tomka J. et al. The new injury severity score is a better predictor of extended hospitalization and intensive care unit admission than the injury severity score in patients with multiple orthopaedic injuries // J. Orthop. Trauma. — 2003. — Vol. 17. — P. 508–512.
4. Biewener A., Aschenbrenner U., Rammelt S. et al. Impact of helicopter transport and hospital level on mortality of polytrauma patients // J. Trauma. — 2004. — Vol. 56 (1). — P. 94–98.
5. Bochicchio G.V., Joshi M., Bochicchio K. et al. Incidence and impact of risk factors in critically ill trauma patients // World J. Surg. — 2006. — Vol. 30 (1). — P. 114–118.
6. Brongel L., Kunz J., Dolecki M. Zgony przedszpitalne i szpitalne w mnogich obrazeniach // Jubileuszowego Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich. — 2011. — T. I. — P. 204–209.
7. Buduhan G., McRitchie D. Missed Injuries in Patients with Multiple Trauma // J. Trauma. — 2004. — Vol. 49. — P. 600–605.
8. Chawda M., Hildebrand F., Pape H. et al. Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? // Injury. — 2008. — Vol. 35. — P. 347–358.
9. Gilroy D. Deaths from blunt trauma, after arrival at hospital: plus ca change, plus c'est la meme chose // Injury. — 2005. — Vol. 36. — P. 47–50.
10. Haut E.R., Chang D.C., Efron D.T. Injured patients have lower mortality when treated by «full-time» trauma surgeons vs. surgeons who cover trauma «part-time» // J. Trauma. — 2006. — Vol. 61 (2). — P. 272–278.

*Повний перелік літератури, що містить 27 пунктів, знаходиться в редакції.*

АНОНС

22 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА

# ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



## УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ТИЖДЕНЬ



В рамках виставки:

### «УКРАЇНСЬКИЙ САМІТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я»

Організатори Саміту: Euro Convention Conferences (Брюссель)

із залученням представників охорони здоров'я Європейської Комісії та держав, які нещодавно приєдналися до Єврозони.

За підтримки: Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації, Національної академії медичних наук України

ВИСТАВКИ В РАМКАХ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

- >> Медика
- >> Оптика
- >> Лабораторія
- >> Стоматологія
- >> Фарма
- >> Медицина катастроф
- >> ТехФарм
- >> Краса та здоров'я

**NEW:** >> Медичний Туризм  
>> Інноваційний менеджмент в медицині

# 22-25

## ЖОВТНЯ 2013

МВЦ • Київ • Україна

Організатори:



Прем'єр Експо

Тел.: +380 44 496-86-45

e-mail: PH@pe.com.ua

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS



WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA

АНОНС

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

# IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

## 15–17 квітня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi  
Київ, вул. Салютна, 2-6 (ст. метро «Нивки») Міжнародний форум інновацій

**За підтримки:**

- Кабінету Міністрів України
- Конітегу Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

**Організатори:**

Национальна академія медичних наук України



**Співорганізатори:**



**Генеральний партнер:** TOSHIBA  
Leading Innovation

**Офіційний партнер:** Mercedes-Benz

**Соціальний партнер:** Українська Федерация Ізба

**Партнери:**



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОГРАМИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ

УВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ

НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

### СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі:

+380 (44) 526-93-09

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі в науково-діловій програмі:

+380 (44) 526-92-89

@ marketing@lmt.kiev.ua

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



# Опоясывающий герпес: клиника, диагностика, принципы терапии

**О**поясывающий герпес (синоним «опоясывающий лишай», «герпес зостер») вызывается вирусом *Varicella Zoster*, который является одновременно и возбудителем ветряной оспы. Заражение возможно первично, а может быть обусловлено реактивацией латентного вируса, находящегося в организме после перенесенной ветряной оспы. Оно происходит под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов, снижающих иммунитет, среди которых переохлаждение, системные заболевания, нарушения обмена, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция и др.

Клинически заболевание проявляется общими инфекционными симптомами (повышение температуры тела, озноб, интоксикация), кожными поражениями (пузырьковые высыпания) и выраженным болевым синдромом, который объясняется тем, что *Varicella Zoster*, являясь дерматонейротропным вирусом, проникает через кожу и слизистую оболочку, поражает спинальные и церебральные ганглии, в тяжелых случаях — передние и задние рога спинного мозга и головной мозг.

Заболеемость опоясывающим лишаем носит спорадический характер и возникает чаще в осенне-зимний период года. Заболевают преимущественно лица старшего возраста, имеющие в анамнезе перенесенную ветряную оспу. Индекс заболеваемости составляет 12–15 на 100 тысяч населения. У небольшой части больных герпес возникает повторно. У детей при контакте с больными может развиваться ветряная оспа.

Патогистологическая картина кожи такая же, как при простом герпесе. В ганглиозных клетках, нервных волокнах, задних корешках и задних рогах спинного мозга развивается воспалительная инфильтрация, отмечаются кровоизлияния с последующей дистрофией нервных волокон; в цереброспинальной жидкости выявляется повышенное содержание белка. Патогистологические изменения при опоясывающем лишае представлены на рисунке 1.

Инкубационный период при опоясывающем герпесе может составлять несколько лет от момента заражения.

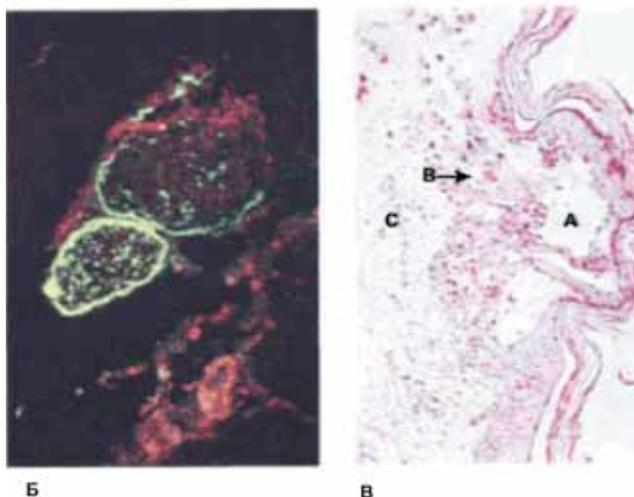
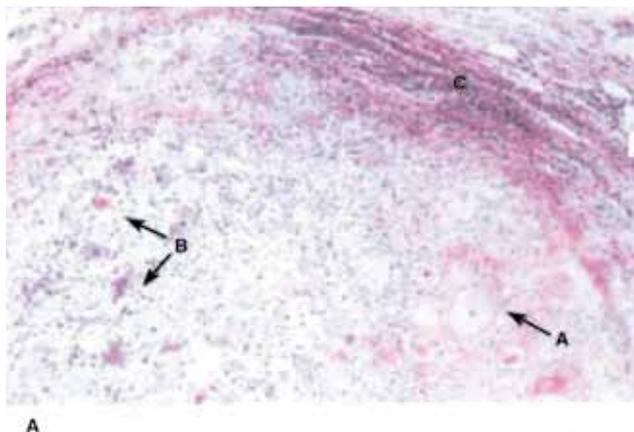
В клиническом течении выделяют продромальный период, период клинических проявлений и период остаточных явлений. Развитию клинических симптомов предшествуют продромальные явления: повышение температуры тела, вялость, недомогание, головная боль, нередко невралгия (чаще межреберных нервов).

На коже по ходу чувствительных нервов появляются гиперемизированные пятна, в пределах которых формируются сгруппированные пузырьки с серозным содержимым, которое затем мутнеет, с дальнейшим образованием пустул, затем на их месте формируются эрозии и корки (рис. 2).

Чаще по ходу нервов возникает несколько отечных эритематозных пятен с везикуляцией, которые могут оставаться изолированными или сливаться между собой, образуя лентовидные очаги поражения, располагающиеся линейно и сопровождающиеся болевым симптомом. Боль может быть тупой, тянущей, стреляющей, ограниченной только очагом поражения или иррадирующей. Очаги при опоясывающем лишае имеют различную локализацию по ходу ветвей тройничного нерва, на туловище по ходу межреберных нервов, в виде одностороннего поражения, на лице, шее, волосистой части головы. Характерной особенностью заболевания является постгерпетическая невралгия — сохранение болевого симптома, в ряде случаев очень длительно — до нескольких лет, несмотря на адекватную терапию, после разрешения патологического процесса на коже.

Различают несколько клинических разновидностей опоясывающего герпеса:

- буллезная (несколько сгруппированных пузырьков сливаются между собой, образуя пузырь с неровными очертаниями);
- геморрагическая (пузырьки с геморрагическим содержимым, иногда оставляют поверхностные рубчики);
- гангренозная (развивается у ослабленных и лиц пожилого возраста, характеризуется тяжелым общим состоянием больных, длительно незаживающими гангренозными язвами, с последующим формированием



**Рис. 1. Патогистологические изменения при опоясывающем лишае**

Примечания: А — спинномозговой ганглий: гистологический препарат. Опоясывающий лишай (Herpes zoster) возникает вследствие реактивации вируса Varicella Zoster, сохраняющегося в латентном состоянии в спинномозговых и черепных ганглиях. На ранней стадии в ганглиях развивается острое воспаление, которое распространяется на задний корешок, а также на оболочки и вещество спинного мозга. В гистологическом препарате (рис. 1А) хорошо видны лимфоциты, в то время как нейтрофилы отсутствуют (А — непораженные нейроны, В — нейроны в состоянии дистрофии, С — лимфоциты).  
 Б — Периферический нерв: иммунофлуоресцентное окрашивание. Из клеток спинномозгового ганглия вирус распространяется по ходу волокон чувствительного нерва в кожу, где проникает в клетки эпителия. На этом этапе вирусы обнаруживают в ядрах и цитоплазме нейронов, периневрии, а также в ядрах и цитоплазме шванновских клеток и клеток эпидермиса. На снимке представлен гистологический препарат лобного нерва. При иммунофлуоресцентном окрашивании в двух пучках нервных волокон обнаружены вирусные антигены, сконцентрированные преимущественно в периневрии.  
 В — везикула: гистологический препарат. Везикулы при опоясывающем лишае и ветряной оспе идентичны. Они образуются вследствие дистрофии клеток эпидермиса. Клетки при этом набухают и отделяются друг от друга, некоторые из них впоследствии разрушаются. Характерные признаки: отек и образование гигантских клеток. Выраженная воспалительная реакция в дерме может привести к рубцеванию. В гистологическом препарате (рис. 1В) на фоне слабой воспалительной реакции обнаруживаются гигантские многоядерные клетки (А — внутриэпидермальная везикула, В — гигантская многоядерная клетка, С — дерма).

рубцов. Проявлением гангренозной формы может быть синдром Ханта, для которого характерно сочетание опоясывающего герпеса ушной раковины и наружного слухового прохода с параличом лицевого нерва и симптомами болезни Меньера);

- генерализованная (возникает у ослабленных больных, а также у лиц с угнетенным иммунитетом на фоне длительного приема глюкокортикостероидов, цитостатиков). Клинически наряду с типичными очагами на различных участках кожи появляются отдельные пузырьки, напоминающих элементы ветряной оспы.

Диагноз, как правило, не представляет затруднений — одностороннее расположение герпетических элементов



**Рис. 2. Опоясывающий герпес**

по ходу иннервации на отечном, гиперемированном основании, болезненность.

Опоясывающий герпес дифференцируют от экземы, ветряной оспы, простого герпеса, стрептококкового импетиго. Признаками, на основании которых опоясывающий герпес отличают от экземы, являются асимметричность поражения (при экземе — симметричность), наличие боли (при экземе — зуд), герпетическое расположение пузырьков в отличие от рассеянного при экземе. Гистологически выявляют баллонизирующую дистрофию при герпесе и спонгиоз при экземе.

От ветряной оспы опоясывающий герпес отличается как характером основных первичных элементов, так и их расположением: при герпесе они локализируются по ходу нерва, при оспе наблюдается диссеминированное поражение. При ветряной оспе первичными элементами являются мелкие узелки, превращающиеся в пузырьки с центральным вдавлением, а не герпетические пузырьки. Высыпания покрываются тонкими корочками, при отпадении которых остаются слегка розоватые пигментные пятна и атрофические рубчики. Высыпания появляются толчкообразно, на фоне температурной реакции организма, поэтому на лице и туловище можно встретить высыпания в различных стадиях развития, что не характерно для опоясывающего герпеса.

Лечение опоясывающего герпеса проводят амбулаторно, оно должно быть комплексным и включать как этиологические, так и патогенетические средства. Показаны противовирусные и иммуномодулирующие препараты: алпизарин, ацикловир, изоприназин, интерферон, дезоксирибонуклеаза и др. Эффективность перечисленных препаратов во многом зависит от сроков начала лечения: чем раньше оно начато — тем эффективнее. Наряду с противовирусными препаратами назначаются витамины группы В: В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, аскорбиновая кислота, рутин, антигистаминные препараты, при болевом симптоме — НПВП, анальгетики.

При гангренозных и распространенных формах опоясывающего лишая, а также при поражении глаз, уха лечение проводят в стационаре. Показаны также ангиопротекторы, ганглиоблокаторы. При тяжелых формах опоясывающего герпеса, осложненных вторичной инфекцией или отягощенных сопутствующими заболеваниями, применяют антибиотики широкого спектра действия.



**Октра®**  
Octreotide



Реєстраційне посвідчення № UA/11626/01/01 від 03.08.2011

- Найбільш активний і безпечний інгібітор панкреатичної секреції<sup>3</sup>
- Патогенетично обґрунтований механізм дії<sup>1,2</sup>
- Стійкий знеболювальний ефект<sup>4,5</sup>

Витяг з інструкції до медичного застосування препарату ОКТРА®(ОСТРА)

**Склад:** діюча речовина: octreotide;

1 мл розчину містить октреотиду ацетату 0,1 мг в перерахуванні на 100 % речовину;

**допоміжні речовини:** маніт (Е 421), натрію гідрокарбонат, кислота молочна, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування. Гіпоталамічні гормони. Гормони, що гальмують ріст. Код АТС N01C B02.

**Показання.**

— Акромегалія — для контролю основних проявів захворювання і зниження рівнів гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) у плазмі у тих випадках, коли відсутній достатній ефект від хірургічного лікування і променевої терапії.

— Полегшення симптомів, пов'язаних з ендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і підшлункової залози: карциноїдні пухлини з наявністю карциноїдного синдрому; Рефрактерна діарея у хворих на СНД.

— Профілактика ускладнень після операцій на підшлунковій залозі.

— Зупинка кровотечі і профілактика рецидивів кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки (у комбінації зі специфічними лікувальними заходами, наприклад з ендоскопічною склерозуючою терапією).

**Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до октреотиду або інших компонентів препарату.

**Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Октра® — синтетичний октапептид, який є похідним природного гормону соматостатину і має подібні фармакологічні ефекти, але значно більшу тривалість дії. Препарат притуплює патологічно підвищену секрецію гормону росту (ГР), а також пептидів і серотоніну, які продукуються в гастро-ентеро-панкреатичній ендокринній системі.

У здорових осіб октреотид притуплює секрецію гормону росту, що стимулюється аргініном, фізичним навантаженням та інсуліновою гіпоглікемією; секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину та інших пептидів гастро-ентеро-панкреатичної ендокринної системи, що стимулюється прийомом їжі, а також секрецію інсуліну і глюкагону, що стимулюється аргініном; секрецію тиреотропіну, що стимулюється тиреотропіном.

**Побічні реакції.**

**Порушення з боку нервової системи:** дуже часто — головний біль; часто — запаморочення, астенія.

**Порушення з боку ендокринної системи:** часто — гіпотиреоз, дисфункція щитовидної залози (наприклад знижений рівень тиреостимулюючого гормону, знижений рівень загального Т4, знижений рівень вільного Т4).

**Загальні порушення і порушення у місці введення:** дуже часто — біль у місці ін'єкції.

**Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:** дуже часто — діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, холелітіаз.

На відміну від соматостатину, октреотид притуплює гормон росту більше, ніж інсулін, його введення не супроводжується рикошетною гіперсекрецією гормонів (тобто гормону росту у хворих на акромегалію).

**Категорія отпуска.** По рецепту.

**Продукт виробництва.** ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження.** Україна, 04080, г. Київ, ул. Фрунзе, 63.

1. Ревтович М.Ю., Климович В.В. Октреотид в хирургической гастроэнтерологии // РМЖ. 2003. № 3.
2. Imperiali TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2-antagonists and placebo in the management of acute non variceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. AnnInternMed 1997;127:1062-71.
3. Fless H, Klemm I, Hermanek P, et al. Prophylaxis of complications after pancreatic surgery: results of a multicenter trial in Germany. Digestion 1994;55(suppl.1):35-40.
4. Friedler F, Jauernig C, Keim V, et al. Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis and pulmonary failure. Intensive CareMed 1996;22:909-15.
5. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурявич С.З., Орлов Б.Б., Саганов В.П. Опыт применения октреотида при деструктивном панкреатите. Опыт клинического применения октреотида. Сборник статей № 2. <http://www.pharm-sintez.ru/links/ContOk.htm>



Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Тел.: (044) 531-96-75. [www.farmak.ua](http://www.farmak.ua)

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією по застосуванню.

\*\*\*



Из физиотерапевтических средств используют микроволновое облучение очагов поражения, ультразвук паравертебрально, ультравысокочастотную терапию, ультрафиолетовое облучение, электрофорез с новокаином, адrenaлином и др.

Не стоит забывать и про местное лечение: точечная обработка анилиновыми красителями, примочки с интерфероном, противовирусные мази (в частности, алпизариновая), которые в комплексном лечении способствуют более быстрому выздоровлению. Алпизарин — противовирусный препарат, получаемый из листьев манго (*Mangifera indica L.*) семейства сумаховых (*Anacardiaceae*). По химической структуре алпизарин является индивидуальным соединением ксантоновой природы состава  $C_{19}H_{18}O_{11}$  (мангиферин). Алпизариновая мазь оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антибактериальное (бактериостатическое) действие. Препарат ингибирует репродукцию ДНК-содержащих вирусов (*Herpes simplex* 1-го и 2-го типа, *Herpes zoster*, цитомегаловирус); индуцирует продукцию гамма-интерферона клетками крови. Алпизарин производят в 3 лекарственных формах: мазь 2%, 5% и таблетки. При опоясывающем герпесе применяется комбинированная терапия, включающая пероральный прием (таблетки) и местное применение мази на пораженный очаг в течение 5–21 суток; 2% мазь

применяют на слизистую оболочку детям (с 1 года) и взрослым, 5% мазь — на кожу взрослым. Применение таблеток разрешено с 3 лет, учитывая твердую лекарственную форму. Таблетки эффективны в комплексе с мазью, особенно при частых рецидивах. Также возможно проведение противорецидивной терапии вне обострения заболевания (таблетки).

После разрешения кожных высыпаний лечение проводят невропатологи до исчезновения неврологической симптоматики. Прогноз при опоясывающем герпесе — благоприятный, за исключением гангренозных форм и форм, осложненных менингоэнцефалитом.

### Литература

1. Баткаев Э.А., Кицак В.Я., Корсунская И.М., Липова Е.В. Вирусные заболевания кожи и слизистых: Уч. пособие РМАПО. — М.: Пульс, 2001.
2. Картамышев А.И. Кожные и венерические болезни. — М.: Медгиз, 1954.
3. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова. — М.: Медицина, 1997.
4. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). — М.: Медицина, 2004.

*Полный список литературы, включающий 12 пунктов, находится в редакции. Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2012, № 34.*

### АНОНС

#### ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ ЕЛЕКТРОННИХ ПОСТЕРІВ

Постери повинні бути у стандартному форматі презентацій, розміром не більше 10 Мб і 10 слайдів.

Структура постера: заголовок (назва доповіді, прізвище та ініціали доповідача, організація, місто, країна) — перший слайд. На наступних — повідомлення про наукову роботу: вступ, мета дослідження, матеріал і методи, результати дослідження, їх обговорення, висновки, за необхідності додати список літератури (не більше 10 джерел).

**Оргкомітет не публікуватиме матеріали, які неправильно оформлені або надіслані після 1 червня 2013 р.**

Стендові доповіді приймають українською, російською або англійською мовами.

Електронні постери надсилати на адресу: [ipps-noo@ukr.net](mailto:ipps-noo@ukr.net).

**Оргкомітет з'їзду не бере на себе витрат, пов'язаних з проїздом та проживанням учасників.**

Забронювати номер у готелі можна за телефонами:

«МИР», пр. Леніна, 27а,  
Тел./факс: +38 (057) 340-22-17, 720-55-43,  
e-mail: [hotel-mir@mail.ru](mailto:hotel-mir@mail.ru)

«НАЦІОНАЛЬ», пр. Леніна, 21,  
Тел./факс: +38 (057) 702-16-24, 349-53-85  
e-mail: [national@national.kharkov.ua](mailto:national@national.kharkov.ua)  
[www.national.kharkiv.com](http://www.national.kharkiv.com)

«ХАРКІВ», пл. Свободи, 7,  
Тел./факс: +38 (057) 758-00-08, 719-46-15  
+38 (057) 758-01-53 (бронювання)  
e-mail: [reservation@hotel.kharkov.com](mailto:reservation@hotel.kharkov.com)  
[info@hotel.kharkov.com](mailto:info@hotel.kharkov.com)

«АЕРОПОРТ», вул. Аерофлотська, 16,  
Мобил. (057) 775-35-05, (099) 050-15-37  
e-mail: [hotel.airport.kh@gmail.com](mailto:hotel.airport.kh@gmail.com)

«ДИНАМО», вул. Динамівська, 3,  
Тел. моб.: (057) 702-62-46, (093) 370-47-08  
Факс: (057) 702-38-36  
e-mail: [hotel@dinamo.kharkov.ua](mailto:hotel@dinamo.kharkov.ua)  
[www.hotel-dinamo.com.ua](http://www.hotel-dinamo.com.ua)

«ТУРИСТ», пр. Московський, 144,  
Тел: (057) 757-80-14  
e-mail: [hoteltourist55@gmail.com](mailto:hoteltourist55@gmail.com),  
[www.hotel-turist.kh.ua](http://www.hotel-turist.kh.ua)

«Експрес», пл. Привокзальна, 1,  
Тел. (057) 724-24-14, 712-52-76

Додаткову інформацію по цим та іншим готелям див. на сайтах:

[www.booking.com](http://www.booking.com),  
[www.hrs.com](http://www.hrs.com),  
[www.hotel.kharkov.ua](http://www.hotel.kharkov.ua)

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів»  
ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»  
Харківська обласна державна адміністрація



### XVI З'їзд ОРТОПЕДІВ-ТРАВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

3-5 жовтня 2013 р.  
Харків

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ