

## ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Невідкладні стани при цукровому діабеті.  
Частина четверта: лактатацидемична кома

*О.А. Галушко* ..... 5

Порушення мікроциркуляції та розвиток ознак кишкової недостатності у постраждалих з тяжкою поєднаною травмою органів черевної порожнини

*В.О. Крилюк* ..... 8

## АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Послеоперационная дрожь — пути решения проблемы

*Е.В. Грижимальский, А.Г. Фесун, И.В. Иванов* ..... 15

Оксibuтират натрію: знайомий незнайомиць

*Д.О. Дзюба, С.М. Недашківський* ..... 18

## АНАЛГЕЗИЯ

Кеторол при острой боли в спине

*П.Р. Камчатнов, А.Ю. Казаков, А.В. Чугунов* ..... 22

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли ..... 26

## АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Возможности современных макролидов в стартовой терапии острого бактериального синусита

*А.И. Крюков, А.В. Гуров, Г.Н. Изотова* ..... 44

Почему макролиды сохраняют свои позиции при инфекции нижних дыхательных путей?

*Н.Г. Бердникова, Д.В. Цыганко, С.Н. Кудинова, Н.А. Мальцева, А.В. Дымова* ..... 51

## ДИАБЕТОЛОГИЯ

Диабетическая полинейропатия. Обзор современных рекомендаций

*В.Н. Храмлиш* ..... 59

## РЕВМАТОЛОГИЯ

Пневмонии в ревматологии: факты и проблемы

*Б.С. Белов, Е.Л. Насонов* ..... 62

## Поздравляем!

Ігорю Порфирійовичу Шлапаку — 70! ..... 68

# Медицинские журналы для врача-практика

Рациональная фармакотерапия  
96488  
<http://rpht.com.ua>



Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия  
96489  
<http://neuro.health-ua.com>



Практична ангиология  
94976  
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія  
94977  
<http://klai.com.ua>

Острые и неотложные состояния в практике врача  
95403  
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар  
37812  
<http://d-l.com.ua>

Медицинские аспекты здоровья женщины  
95404  
<http://mazg.com.ua>



Медицинские аспекты здоровья мужчины  
89519

Адреса:  
вул. Світлицького, 35а,  
м. Київ, 04123  
Тел.: 044 391-31-40

## НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

### **Зозуля Иван Саввич**

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### **Бабак О.Я.**

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

### **Березняков И.Г.**

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

### **Боброва В.И.**

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

### **Бутылин В.Ю.**

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

### **Верткин А.М.**

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

### **Вершигора А.В.**

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

### **Глумчер Ф.С.**

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

### **Денисюк В.И.**

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

### **Дзяк Г.В.**

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

### **Заболотный Д.И.**

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

### **Иванов Д.Д.**

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

### **Евтушенко С.К.**

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

### **Каложная Л.Д.**

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

### **Кузнецов В.Н.**

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

### **Маньковский Б.Н.**

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

### **Мищенко Т.С.**

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

### **Мостовой Ю.М.**

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

### **Пархоменко А.Н.**

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

### **Перцева Т.А.**

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

### **Поворознюк В.В.**

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

### **Радченко В.А.**

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

### **Рошин Г.Г.**

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

### **Снисарь В.И.**

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

### **Тронько Н.Д.**

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

### **Хилобок-Яковенко Е.В.**

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

### **Цымбалюк В.И.**

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

### **Шлапак И.П.**

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

### **Шуба Н.М.**

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

### **Шуцько Е.Е.**

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

### **Яворская В.А.**

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

Учредитель  
Иванченко И.Д.

Издатель  
ООО «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

Менеджер по рекламе  
Екатерина Панасевич  
panasevich@id-zu.com

Медицинский редактор  
Антон Вовчек

Литературный редактор/корректор  
Лесья 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 25.09.2013  
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



# Невідкладні стани при цукровому діабеті

## Частина четверта: лактатацидемична кома

**В** попередніх номерах журналу ми висвітлили особливості розвитку, перебігу, клінічної картини, діагностики та лікування діабетичної та гіперосмолярної коми. В попередньому номері ми звернули увагу читача на гіпоглікемічну кому, а в цьому номері часопису зупинимося на питанні лактатацидемичної коми.

Незважаючи на те, що останні два стани дуже відрізняються за клінікою, перебігом і результатами лікування, їх об'єднує одне — цим ускладненням цукрового діабету (ЦД) приділяється невідповідно мало уваги в підготовці лікарів загального профілю та спеціалістів з інтенсивної терапії. Такий підхід пояснюється розхожим уявленням про те, що гіпоглікемічна кома діагностується просто, а лікується — ще простіше; лактатацидоз — зустрічається вкрай рідко. Нижче ми спробуємо показати, що такий підхід не може розглядатися як раціональний, а лактатацидоз потребує своєчасної, точної та адекватної терапії.

Лактатацидоз (синоніми: гіперлактатацидемична кома, лактатацидотична кома, молочнокисла кома) — неспецифічний синдром, що розвивається при низці тяжких патологічних станів (у тому числі, при ЦД), коли утворюються умови для підвищеного утворення та накопичення в крові та тканинах надлишку молочної кислоти та пов'язаного з цим глибокого ацидозу.

Лактатацидемична кома асоціюється з найбільшою частотою летальних наслідків — смертність може сягати 80% [1]. Стан лактатацидозу (ЛА) констатується при підвищенні рівня молочної кислоти в плазмі крові вище 5 ммоль/л та зниженні рН артеріальної крові нижче 7,2. Лактатацидемична кома не є специфічним гострим ускладненням ЦД та може розвинути при ряді станів, за яких відзначаються прояви аноксії та шоку, отже — виникають передумови для підвищеного утворення та накопичення молочної кислоти в крові та тканинах. Серед таких станів варто відзначити інфаркт міокарда, захворювання нирок, лейкемію, отруєння чадним газом, феохромоцитому, ферментативні розлади тощо. Провокувати розвиток лактатацидозу можуть серцева, легенева, ниркова недостатність, захворювання печінки

з порушенням її функції, шок, крововтрата, сепсис, лейкози, хронічний алкоголізм, синдром тривалого здавлення тощо [2]. Лактатацидоз може розвинути при отруєннях саліцилатами, метиловим спиртом, після парентерального введення фруктози. Особливий тип лактатацидозу описано у хворих з пухлинами за рахунок надмірного метаболізму з високою продукцією лактату, а також за рахунок порушення системного метаболізму у хворих з пригніченням кісткового мозку внаслідок хіміотерапії [3]. Серед причин лактатацидозу називають також дефіцит тіаміну, судоми, печінкову недостатність та напади бронхіальної астми. До ЛА різного ступеня вираженості може призводити вживання деяких медичних препаратів: парацетамолу, метформіну, пропופолу, нітропрусиду натрію тощо [4].

### Патогенез

У здорових людей співвідношення молочної та піровиноградної кислот у сироватці крові становить приблизно 10:1. При гіпоксії активується анаеробний гліколіз, утворюється надлишок молочної кислоти. До того ж, при нестачі інсуліну зменшується активність піруватдегідрогенази, внаслідок чого піруват не переходить в ацетил-КоА, а перетворюється на лактат (рисунок). Крім того, гіпоксія гальмує ресинтез у печінці лактату в глікоген.

Таким чином, співвідношення лактат/піруват зсувається в бік лактату. Особливо небезпечним таке порушення метаболізму є у хворих, що приймають

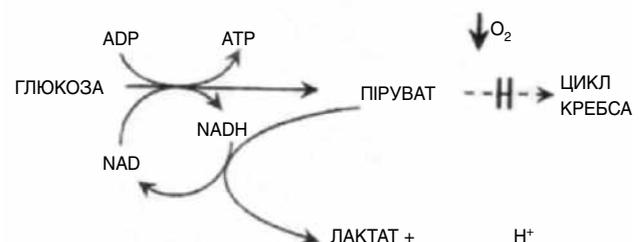


Рисунок. Утворення лактату з ПВК в умовах гіпоксії



бігуаніди. Раніше відзначалися випадки ЛА у хворих, що отримували терапію фенформіном і меншою мірою — буформіном. Однак при застосуванні сучасного препарату з групи бігуанідів — метформіну — це ускладнення виявляється вкрай рідко [5]. На фоні прийому фенформіну може розвиватися блокада утилізації лактату печінкою та м'язами, що призводить до розвитку гіперлактатацидемії та важкого метаболічного ацидозу. Крім того, до розвитку ЛА у хворих, що приймають бігуаніди, може призвести виражена гіпоксія тканин, пов'язана з серцевою недостатністю, ураженням печінки, хронічними запальними процесами легень тощо.

Можливо, саме цим пояснюється та обставина, що половина випадків важкого лактатацидозу припадає на хворих із ЦД [3].

### Клінічна картина

Гіперлактатацидемічна кома хоча й виникає нечасто, однак є вкрай тяжким станом з високим рівнем летальності (від 50 до 90%). При ЦД зустрічається переважно у осіб похилого віку, що страждають на тяжкі захворювання серця, легень, печінки, нирок [3].

Кома розвивається швидко, протягом кількох годин. Передвісники, як правило, відсутні або не характерні. Хворі скаржаться на біль у м'язах, біль за грудниною, диспепсичні явища, прискорення дихання, апатію, сонливість чи навпаки — безсоння. Часто на фоні важкого загального стану цих хворих, зумовленого наявною у них супутньою патологією, вказані симптоми залишаються непоміченими.

Слідом за цими «малими» ознаками швидко наростають прояви серцево-судинної недостатності, зумовленої тяжким ацидозом, на фоні якого відбуваються зміни скоротливої здатності міокарда. Стан хворих прогресивно погіршується. Розвиваються брадикардія та брадиаритмія (рідше — тахікардія), гіпотензія, колапс. Виникають ознаки гіпоксії мозку, що призводить до порушення свідомості. У багатьох хворих спостерігається поліморфна неврологічна симптоматика — від арефлексії до спастичних парезів та гіперкінезів.

У зв'язку з тим, що лактатацидоз розвивається швидко — протягом кількох годин — зовнішні ознаки дегідратації (сухість шкіри, слизової оболонки, язика) можуть бути не виражені, вони не так характерні, як при діабетичному кетоацидозі.

Незважаючи на відсутність запаху ацетону в повітрі, що видихає пацієнт (кетонемії зазвичай немає), у хворого з молочнокислим ацидозом часто спостерігається дихання Куссмауля.

По мірі наростання ацидозу може з'являтися біль у животі, посилюється нудота та блювання. Як наслідок гіпотензії часто розвивається олігурія, в тяжких випадках — анурія.

На фоні такої тяжкої та різнобарвної клінічної картини виникає та прогресує синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Часто зустрічаються внутрішньосудинні тромбози з геморагічними некрозами пальців рук та ніг.

Рівень глікемії може значно варіювати, а у деяких пацієнтів відзначається гіпоглікемія.

### Діагностика

Оскільки симптоми ЛА неспецифічні, діагноз ЛА коми має бути запідозрений у хворого на ЦД з гіпотензією або в стані шоку у випадку, коли вираженість ацидозу не відповідає ступеню кетозу.

Кінцевий діагноз виставляють на основі визначення вмісту молочної кислоти в крові, який при нормі 0,4–1,4 ммоль/л часто досягає рівня в кілька разів вищого (більше 5 ммоль/л) при зниженні рН артеріальної крові нижче 7,2. Рівень глікемії нерізно підвищений або нормальний. При цьому співвідношення лактат/піруват різко зсувається в бік лактату. При дослідженні сечі виявляють глюкозурію та відсутність ацетону.

Гіперлактатацидемічну кому слід диференціювати з іншими формами метаболічного ацидозу, що можуть бути наслідком гіперхлоремії, отруєння оцтовою кислотою, саліцилатами, метанолом, етиленгліколем. Діагностиці допомагають анамнез, опитування рідних, вирішальне значення має визначення підвищеного рівня молочної кислоти в крові.

### Лікування

На даний момент не існує ефективних методів терапії лактатацидемічної коми. Першочергове значення в терапії лактатацидозу мають заходи з усунення ацидозу. Паралельно проводиться корекція інших метаболічних розладів, усунення гіпотензії, корекція порушень мікроциркуляції, анемії, гіпоксії [5].

Інсулінотерапія не є основним методом лікування ЛА. Її проводять дуже малими дозами інсуліну (1–2 ОД/год) внутрішньовенно крапельно в поєднанні з інфузією 5% глюкози у зв'язку з невисокими рівнями глікемії. Корекцію дози проводять за загальними правилами лікування хворих у коматозних станах з щогодинним визначенням рівня глікемії.

Провідне місце в терапії ЛА посідає усунення ацидозу за допомогою внутрішньовенного крапельного введення бікарбонату натрію. Доза останнього може перевищувати 1000 ммоль (2 літри 4% розчину!) [3, 5]. Такі надвисокі дози соди можуть, в свою чергу, мати низку небажаних ефектів. Можливий розвиток гіпернатріємії, гіперосмолярності, посилення внутрішньоклітинного ацидозу, особливо в нейронах головного мозку (за рахунок швидкого надходження  $\text{CO}_2$  до спинномозкової рідини та всередину клітини) [7, 8].

Попередити зазначені ускладнення можна, якщо врахувати, що бікарбонат є не просто джерелом лужних еквівалентів, а невід'ємною частиною потужної буферної системи організму. Крім бікарбонату, її складовою частиною є вуглекислий газ. Співвідношення цих двох компонентів описано рівнянням Гендерсена–Гессельбаха ( $\text{pH} = 6,11 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2}$ ) та визначає рівень рН. Перспективним, на нашу думку, виглядає використання буферованих розчинів натрію гідрокарбонату, таких як вітчизняний препарат сода-буфер. Він містить основні складові бікарбонатного буфера, а саме: гідрокарбонат натрію ( $\text{NaHCO}_3$ ) та вуглекислоту ( $\text{CO}_2$ ) у фізіологічному співвідношенні (20:1), що забезпечує підтримання показника рН на рівні 7,4. Внаслідок цього препарат є не просто розчином соди, а фізіологічним бікарбонатним буфером, тобто розчином, що дозволяє



підтримувати постійний рівень рН середовища, уникаючи при цьому різких його коливань [6].

У тяжких випадках показаний перитонеальний діаліз або гемодіаліз.

Ефективність застосування інших терапевтичних засобів, таких як дихлорацетат (активатор піруватдегідрогенази) чи метиленовий синій, залишається недоведеною.

### 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., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога (книга 2). — К.: ООО «ДСГ Лтд», 2005. — 140 с.

3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.

4. Марино Пол Л. Интенсивная терапия: пер. с англ. под общ. ред. А.П. Зильбера. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 768 с.

5. Маньковский Б.Н. Коматозные состояния при сахарном диабете // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2006. — №1. — С. 28–31.

6. Галушко О.А. Перший досвід застосування нового буферованого розчину натрію гідрокарбонату 4,2% («Сода-буфер») в лікуванні хворих з ускладненим перебігом цукрового діабету // Ліки України. — 2007. — Серпень. — С. 42–44.

7. Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трещинского, Ф.С. Глумчера. — К.: Вища школа, 2004. — 582 с.

8. Старостина Е.Г. Острая декомпенсация обмена веществ при сахарном диабете (лекция) // Проблемы эндокринологии. — 1998. — №6. — С. 32–39.

## Міністерство охорони здоров'я України

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Кафедра дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України»

Асоціація педіатрів України

Всеукраїнська громадська організація «Асоціація дитячої імунології»

ГУОЗ Київської міської державної адміністрації

Київський центр дитячої імунології

АНОНС

## XIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю

### «Питання імунології в педіатрії»

Київ, 31 жовтня — 1 листопада 2013 року

**Місце проведення** — НМАПО імені П.Л. Шупика,  
вул. Дорогожицька, 9 (зупинка метро «Дорогожичі»;  
тролейбус № 16 — зупинка «вул. Дорогожицька»)

**Реєстрація учасників конференції:** 31 жовтня 2013 р. — з 9:00

**Початок роботи конференції:** 31 жовтня 2013 р. — 10:00

#### НАУКОВА ПРОГРАМА

- Первинні та вторинні імунодефіцити
- Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей
  - Імуноterapia
  - Імунодефіцит-асоційовані (опортуністичні) інфекції
  - Антибактеріальна терапія інфекційного синдрому
  - Імунологічні механізми в розвитку захворювань у дітей
    - Значення харчування та вітамінів для нормального функціонування імунної системи
    - Вікові особливості імунної системи та проблема дітей, що часто хворіють

- Автоімунні захворювання
- Імунологічні методи в діагностиці інфекційних хвороб

**Контактні особи** з питань участі в конференції:  
професор Чернишова Людмила Іванівна, (044)412-26-98  
доцент Лапій Федір Іванович, моб. (050)38-10-892,  
(044)412-26-98

*Науково-практична конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2013 році.*

**До участі у конференції запрошуються** педіатри, дитячі імунологи, дитячі інфекціоністи, лікарі загальної практики — сімейної медицини, науковці.

У рамках конференції буде працювати виставка лікарських засобів та лабораторних тестів.

**Учасники отримають сертифікат**, зразки та інформаційні матеріали виставки.



# Порушення мікроциркуляції та розвиток ознак кишкової недостатності у постраждалих з тяжкою поєднаною травмою органів черевної порожнини

**П**оряд з проблемами хірургічного лікування постраждалих з поєднаною травмою органів черевної порожнини в науковій літературі все частіше розглядається питання про необхідність вивчення особливостей розвитку патологічних змін, що призводять до розвитку ускладнень [7]. Одним із невирішених питань, на думку науковців, є виникнення розладів травного каналу (ТК).

Розвиток дисфункції ТК є важливою проблемою у пацієнтів та постраждалих, що знаходяться в критичному стані. Численні дослідження вказують на те, що виникнення симптомів шлунково-кишкової недостатності (ШКН) має прямий зв'язок зі зростанням рівня летальності у такої групи пацієнтів [20]. Раніше дослідники неодноразово висловлювали гіпотезу про те, що кишківник є «мотором» розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН) [14]. Незважаючи на це, патофізіологічні особливості розвитку дисфункції ТК в клінічному перебігу СПОН у постраждалих достатньо вивчені не були. Про важливість проблеми свідчить створення робочої групи з проблем вивчення ШКН, що функціонує в рамках Європейського товариства інтенсивної терапії [21, 22]. Робочою групою проводяться дослідження розвитку ШКН у пацієнтів, що знаходяться в критичному стані та були прооперовані на органах черевної порожнини. Щодо постраждалих з поєднаною травмою органів черевної порожнини відповідні дослідження не проводилися, хоча про їх необхідність неодноразово вказувалося [24, 27–30].

Важливим патофізіологічним ланцюгом, який виникає при шокогенній травмі у постраждалих паралельно з порушеннями системної гемодинаміки, є порушення мікроциркуляції. Відомі дані численних експериментальних досліджень порушення мікроциркуляції, в яких зазначено, що на початку торпідної фази шоку виникає спазм судин, зменшення числа функціонуючих капілярів, з'являються плазматичні капіляри [1].

У торпідній фазі шоку відзначалося різке уповільнення кровообігу в усіх судинах, при артеріальному тиску 40–50 мм рт.ст. в посткапілярних венулах з'являлися агрегати формених елементів крові у вигляді грудочок

(Gelin L.E., Ledeefeldt B., 1961; Левін Ю.М., 1973). Це пов'язано з уповільненням кровообігу та змінами реологічних властивостей крові. Кількість функціонуючих капілярів зменшувалася, просвіт судин (артеріол, венул) збільшувався, чітко виявлялися артеріовенозні анастомози. Агрегація формених елементів крові змінює її реологічні властивості і таким чином впливає на основні параметри системної гемодинаміки, збільшуючи загальний периферичний опір судин [18].

По мірі поглиблення шоку кровообіг різко уповільнюється, іноді стає «маятникоподібним», а в деяких венулах — ретроградним, агрегати збільшуються в розмірах, з'являються не тільки в венулах, а й у артеріолах, що призводить до виникнення стазів.

Порушення мікроциркуляції (зменшення числа функціонуючих капілярів, уповільнення лінійної швидкості кровообігу, агрегація формених елементів крові в артеріолах і венулах, затримка крові в емнісних судинах, зміна гематокритного показника) змінюють реологічні властивості крові, що впливає на показники системної гемодинаміки, збільшуючи загальний периферичний опір судин. За даними Burton (1966), на частку термінальних артерій і артеріол у звичайних умовах доводиться близько 47% загального периферичного опору, а на частку капілярів — 27%. При травматичному шоку частка капілярного опору може збільшуватися.

Кров, будучи суспензією анізомерних часток, здатних до взаємодії, має властивості неньютонівської рідини, і важливо враховувати її реологічні властивості. Є чітка пряма залежність між в'язкістю крові та показниками гематокриту, що пояснюється типовою для шоку затримкою формених елементів крові в капілярах. Зменшення в'язкості крові при шоку може мати адаптивне значення, сприяючи збільшенню швидкості кровообігу при малих напругах зсуву (швидкостях потоку). Такий ефект було отримано в експерименті, коли введення низькомолекулярного полівінолу зменшувало в'язкість крові, що поєднувалося зі зменшенням гематокриту [12].

Зміна реологічних властивостей крові призводить до порушення капілярного кровообігу, сприяє затримці



формених елементів крові в емнісних судинах, що збільшує гіповолемію, зменшує венозне повернення до серця. Зменшення швидкості кровообігу при зміні її реологічних властивостей є одним із важливих факторів, що визначають падіння серцевого викиду і сприяють розвитку циркуляторної гіпоксії.

Е.С. Золотокриліна (1992) вивчала периферичний кровообіг (методом біполярної реовазографії) у 300 постраждалих із тяжкою механічною травмою. Середня оцінка шокогенних травми (Ю.М. Цибін, 1981) дорівнювала  $7,5 \pm 0,9$  бала, серед них у 63,8% випадків в перші 5–10 діб після травми спостерігалось ураження внутрішніх органів, не пов'язане з їх пошкодженням при травмі, що вона відносить на рахунок гіперперфузії тканин у цей період.

Зміни кровообігу по-різному реалізуються в тих чи інших органах. Для шоку характерна так звана централізація кровообігу, тобто інший розподіл серцевого викиду, зменшення ниркової, кишкової, м'язової та частково печінкової фракцій при деякому збільшенні серцевої та мозкової фракцій, що спостерігається в ранній період травматичної хвороби [4, 19].

Також слід зазначити, що порушення кровопостачання внутрішніх органів призводить до активації та вивільнення значної кількості медіаторів та ендотоксинів, що мають вторинну пошкоджуючу дію. Патолофізіологи сформували визначення осі виникнення патофізіологічних розладів «кишківник — печінка — легені».

Так, за даними дослідників, при шокогенній травмі кровообіг у синусоїдах печінки різко уповільнювався, а в деяких — припинявся зовсім, у воротних венулах і дрібних венах — різко уповільнювався; продовжували функціонувати печінкові артеріоли і венули, і зв'язують їх короткі шляхи, що підтверджує положення про перехід печінки в умовах шоку на переважно артеріальне кровопостачання (Селезньов С.А., 1969) [12].

У торпідній фазі шоку загальний обсяг, що протікає через печінку крові, зменшувався на понад 40% звичайної величини. Частка крові, що надходить в печінку через печінкову артерію при шоку, зростала з 20 до 60%, одночасно збільшувалася частка шунтування кровообігу печінкова артерія — печінкова вена. При розрахунку опору кровообігу в судинах різних відділів гепатопортальної системи встановлено, що опір термінального відділу ворітної вени зростає у понад 3 рази, тоді як в системі печінкової артерії — зменшується. Ці дані підтверджують положення, що артеріальний кровопостачання печінки збільшується [6].

У першій фазі травматичної хвороби, коли переважають тяжкі гемоциркуляторні розлади, значні зміни відзначаються і у тонкій кишці. Порушення гемоциркуляції характеризувалися переповненням венул і капілярів еритроцитами з утворенням складж і мікротромбів. Найбільш виражені зміни відзначалися у слизовій та підслизовій оболонках. Ворсини тонкої кишки в перші 3 доби від моменту травми були різко повнокровні з ділянками крововиливів. Як наслідок гіпоксії виникав некроз окремих груп клітин. У стінці артеріол відзначалися явища плазматичного просочування, спостерігався значний набряк слизової та підслизової оболонки. Базальна мембрана була набряклою, з ділянками фрагментації, при імпрегнації сріблом мала зернистий

вигляд. Відзначалися ділянки фібриноїдного некрозу і розплавлення аргентофільних волокон [16].

Все вищевказане призводить до розвитку мезентеріальної ішемії-реперфузії, що є серйозним та частим ускладненням шоку. Результати оперативного втручання на тонкому кишківнику безпосередньо залежить від ступеня і вираженості порушень при цьому синдромі. Проте слід зазначити, що результат ліквідації травматичних пошкоджень залежить від порушення процесів мікроциркуляції з розвитком у подальшому гіпоксії та всмоктуванням патологічних мікробів через стінку кишки, що призводить до розвитку ендотоксикозу.

Багато в чому рівень ендогенної інтоксикації пов'язаний, насамперед, із розвитком бактеріальної транслокації, а розвиток фінальної бактеріальної транслокації саме в післяопераційний період залежить не тільки від тяжкості ураження тонкої кишки [9].

Кишківник — це орган з надмірною перфузією по відношенню до його потреб; крім того, його інтестинальна судинна мережа може компенсувати зниження кровообігу шляхом збільшення екстракції  $O_2$ .

Отже, зниження кишкового кровообігу до 50% від початкового рівня не має суттєвого впливу на місцеве споживання  $O_2$ . Периферична вазоконстрикція є основним компенсаторним механізмом гіповолемії, що забезпечує зміну транспорту  $O_2$  в організмі за допомогою перемикання «зайвого» кровообігу від кишківника до серця і головного мозку. Якщо вазоконстрикція — тривала і виражена, можуть розвинутися гіпоксія слизової оболонки кишківника та його морфологічні ушкодження [31].

Кровопостачання слизової оболонки кишківника — доволі своєрідне, ось чому кінчики ворсинок дуже чутливі до зниження кровообігу і гіпоксії, тому в них виникають описані вище зміни. Кровопостачання ворсинчастого шару представлено мережею анастомозів між центрально розташованими артеріями і субепітеліальними невеликими венами і капілярами. Артеріоли і венули формують «шпилькоподібну петлю», яка сприяє дифузії  $O_2$  від артеріальної сторони до венозної. Таким чином, у ворсинці слизової оболонки кишківника утворюється кінцевий градієнт тиску  $O_2$  з його мінімальним значенням на верхівці «шпилькоподібної петлі». Ця анатомічна особливість робить слизову оболонку ТК дуже чутливою до зниження доставки  $O_2$ . Якщо тривалість гіперперфузії тканини кишківника невелика, інтестинальне споживання  $O_2$ , зниження якого викликане дефіцитом транспорту  $O_2$ , може бути відновлено після його корекції. Якщо гіперперфузія триває досить довго, реперфузія не забезпечує відновлення рівня споживання  $O_2$ . Більше того, реперфузія може сприяти збільшенню продукції активних радикалів  $O_2$ , що викликають додаткове ушкодження тканин [8].

З іншого боку, ішемія кишківника відома як одна із форм гострого запалення. Хоча відновлення кровообігу є істотним у пом'якшенні ішемічного ураження, реперфузія ініціює комплекс змін, які призводять до виникнення каскаду запальних реакцій, викликаючи локальну клітинну відповідь із включенням молекулярних механізмів. Після реперфузії відбувається відновлення доставки кисню до некробіотичних клітин.



Пошкоджені мітохондрії починають виробляти активні кисневі радикали, які призводять до ураження тканин. Клітини гинуть не на висоті ішемії, а після повного або часткового відновлення кровообігу, будучи не в змозі встояти перед окислювальним ударом активних форм кисню. Реактивні кисневі продукти за участі ксантиноксидази та іншими ферментами беруть активну участь в утворенні молекул адгезії на поверхні лейкоцитів і редукції сильнодіючого антиадгезивного агента — оксиду азоту. Як наслідок цих подій лейкоцити починають взаємодіяти з ендотелієм посткапілярних венул (лейкоцитарний роллінг). Якщо прозапальні стимули достатні, лейкоцити можуть щільно адгезуватися (стаціонарна адгезія) до веноулярного ендотелію. Ці лейкоцити можуть піддаватися діapedезу в периваскулярний простір. При цьому лейкоцити індукують пошкодження паренхіматозних клітин через пряме звільнення антиоксидантів і гідролітичних ферментів. До того ж, лейкоцити підсилюють ішемічне пошкодження шляхом руйнування мікроциркуляторного бар'єру. Як наслідок цього — відбувається транскапілярна фільтрація рідини і формується набряк [10].

Важливу роль у патогенезі порушень при ішемії-реперфузії кишківника відіграють цитокіни — низькомолекулярні поліпептиди. Таких речовин дуже багато, наприклад, інтерлейкінів (ІЛ) відомо більше 20. Відомо, що кишківник є цитокінпродукуючим органом. На різних етапах запалення переважають ті чи інші групи цитокінів. Необхідно відзначити, що цитокіни лише мала частина імунної відповіді і також мають своїх антагоністів, блокаторів тощо. Цитокіни є потенційними вазоконстрикторами. Вони також беруть участь у порушеннях, що мають місце при ішемії-реперфузії. Так, встановлено, що активація рецепторів цитокіну відіграє центральну роль у гемодинамічних порушеннях при ішемії-реперфузії і може відігравати роль тригера в процесах деструкції слизової кишки [3].

У формуванні відповіді при кишковій ішемії-реперфузії бере активну участь ІЛ-10, який збільшує ураження тканин. У м'язовій і серозній оболонках кишківника при ішемії-реперфузії підвищені рівні тумор-некротичного фактора і ІЛ-6. В експериментах показано, що ІЛ-1 сприяє зменшенню інтенсивності ішемії-реперфузії кишківника шляхом поліпшення мезентеріального кровообігу і збільшення оксигенації. ІЛ-1 також редукує бактеріальну транслокацію. ІЛ-11 покращує абсорбтивну функцію кишківника після ішемії-реперфузії [9].

Початок запального процесу в кишківнику пов'язаний з чотирма головними етапами:

- перший етап: активація ендотелію сигналами (цитокінами), які надходять від пошкоджених інтерстиціальних клітин, і поява на поверхні ендотелію молекул адгезії;
- другий етап: нетривка фіксація лейкоцитів до ендотелію в результаті оборотного взаємодії з П (Р) та І (Е)-селектину, молекулами адгезії-1 судинних клітин (VCAM-1) та гіалуронатом поверхні активованого ендотелію;
- третій етап: перебуваючи в стані нетривкого зв'язку з ендотелієм, лейкоцити самі отримують сигнали активації у вигляді хемокінів, що змінюють структуру поверх-

невих інтегринів таким чином, що вони вступають у міцний зв'язок з їх контрлігандами на ендотелії;

- четвертий етап: лейкоцити проникають крізь ендотелій (діapedез).

Таким чином, ключовими молекулами, що регулюють процес проникнення лейкоцитів у травмований орган, є цитокіни та молекули адгезії [5, 9].

Розпізнавання цих молекул відбувається внутрішньоклітинними механізмами, системами комплементу і згортання. При кишковій ішемії-реперфузії в крові збільшується рівень ферментів. Пошкодження стінки кишківника збільшує її проникність і сприяє бактеріальній транслокації, в тому числі *E. coli*. У процес ішемії-реперфузії кишківника залучається імунна система [11].

Результатом ішемії-реперфузії тонкого кишківника часто є апоптоз кишкового епітелію. При цьому доведено, що апоптоз не є наслідком впливу на кишковий епітелій біологічно активних речовин, зокрема гістаміну. В останні роки пропонуються гіпотези, що стосуються проблеми контрольованої загибелі клітин різних тканин. Як виявилось, фізіологічна загибель клітин, або апоптоз, може відігравати істотну роль у реперфузійному процесі, а також при розвитку патологічних станів кишкової стінки. Найбільш важливим прикладним аспектом концепції апоптозу в клініці є те, що даний процес вибірково моделюється як зовнішніми, так і внутрішніми регуляторними механізмами [2, 13].

Утворення вільних радикалів і реактивних метаболітів є важливим механізмом пошкодження клітин. Можна відмітити такі реактивні молекули, що відіграють роль у розвитку пошкодження еритроцитів: супероксидний радикал, гіпохлорит, хлораміни, синглетний кисень, пероксирадикали, гідроксильний радикал. Специфічні інгібітори апоптозу зменшують ураження тканин після ішемії-реперфузії. Передпідготовка до ішемії сприяє зменшенню апоптозу слизової оболонки шляхом інгібування активних форм кисню, що впливають на мітохондрії клітин тонкого кишківника.

Після відновлення внутрішньосудинного об'єму та перфузії органів і тканин розвиваються вторинні ушкодження клітин, що викликані вже реперфузією з утворенням великої кількості вільних кисневих радикалів, зокрема супероксиду, який, зв'язуючись з NO, утворює пероксинітрил — ще один фактор пошкодження мембран клітин. У результаті всіх цих процесів і розвиваються ушкодження, викликані ішемією-реперфузією, що супроводжуються масовою загибеллю клітин, розвитком СПОН і смертю організму [9].

Однією з гіпотез розвитку СПОН є ентєрогематична недостатність, яка відіграє ініціюючу роль, що і привело деяких дослідників до впровадження терміна «септичний стан кишківника». Хоча провідна функція ТК — засвоєння і поглинання поживних речовин, він також служить бар'єром, що запобігає системній контамінації мікроорганізмами і продуктами їхньої діяльності. Слизова оболонка ТК містить лімфоцити, макрофаги, еозинофіли та інші клітини; ця сукупність клітин представляє пов'язану зі слизовою оболонкою імунну систему. Пошкодження розриває цей важливий антиінфекційний бар'єр кишки, призводячи до транслокації патогенних бактерій та їх продуктів через стінку кишки



в лімфатичні судини, печінку, селезінку, легені і кров. При ішемічно-реперфузійному пошкодженні стінки кишки, яким супроводжується шок, воно може бути первинним джерелом утворення запальних цитокінів або місцем дії клітин імунної системи, особливо нейтрофілів, як джерела медіаторів відстроченого дії, що сприяють розвитку СПОН [11, 25].

Важливими чинниками, що збільшують процес, є обтяжений преморбідний фон, аномалії конституції і розвитку через недостатність резистентності для активної бактеріальної контамінації. Зниження в період шоку на 50% і більше кишкового кровообігу вже призводить до пошкодження тканин. Більше того, після відновлення кровообігу пошкодження тканин продовжується. Реперфузія зумовлює більш тяжкі пошкодження тканин, ніж ішемія. У патогенезі реперфузійного пошкодження важливу роль відіграють реактивні кисневі радикали. Ці реактивні метаболіти кисню і зумовлюють реперфузійне пошкодження слизової оболонки кишківника, що призводить до розвитку і прогресування синдрому системної запальної відповіді та ендотоксикозу [9, 11, 23].

Своєчасна ліквідація синдрому ішемії-реперфузії є ключовою умовою успіху терапії, оскільки запобігти прогресування патологічного процесу легше, ніж боротися з його наслідками. Рання діагностика і подальший прогноз післяопераційних ускладнень дозволить своєчасно оптимізувати хірургічну тактику на ранніх етапах післяопераційного періоду травмованих.

Проведений авторами аналіз вказав, що для оцінки розвитку СПОН у пацієнтів та постраждалих, що знаходяться на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії найчастіше використовується шкала SOFA [17]. Однак, як і в інших шкалах, при проведенні оцінки відповідно до SOFA показники ШКН не враховуються, незважаючи на те, що деякі дослідження вказують на важливість дисфункції ТК у визначенні результату лікування критично хворих пацієнтів [15, 32, 33].

Вищевказане зумовлює необхідність більш детального дослідження розвитку ознак ШКН у постраждалих з поєднаною травмою органів черевної порожнини. Це, безсумнівно, надасть можливість удосконалити лікувальну тактику та зменшити рівень летальності у цієї групи постраждалих.

## Література

1. Агаджанян В.В. Политравма: проблема и практические вопросы / В.В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – №1. – С. 5–8.
2. Апоптоз при критических состояниях / А.М. Голубев, Е.Ю. Москалева, С.Е. Северин [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, №5–6. – С. 184–190.
3. Гуманенко Е.К. Достижения в лечении тяжелой сочетанной травмы за последние 20 лет / Е.К. Гуманенко, А.Б. Сингаевский // Скорая мед. помощь. – 2004. – Т. 5, №3. – С. 153–154.
4. Гураль К.А. Стадии развития шока и травматической болезни / К.А. Гураль, К.С. Бразовский // Политравма. – 2007. – №3. – С. 17–24.
5. Долгих В.Т. Патопизиология обмена веществ / В.Т. Долгих. – М.: Медицинская книга; Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 153 с.

6. Лучанко Л.Д. Гістологічні та гістохімічні зміни печінки при експериментальній термічній травмі в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантатів / Л.Д. Лучанко, К.С. Волков // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2005. – №5. – С. 86–89.

7. Непроизводственный городской травматизм как медико-социальная проблема / А.Н. Косинец, В.П. Дейкало, М.А. Никольский, В.В. Сиротко // Новые технологии в военной полевой хирургии и хирургии поврежденных мирного времени: международная конференция: материалы конф. – СПб., 2006. – С. 336–337.

8. О влиянии антиоксидантов на выраженность эндотоксикоза при экспериментальном перитоните / А.П. Власов, Т.В. Тарасова, Г.Ю. Судакова [и др.] // Эксперимент. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, №6. – С. 58–61.

9. Пермяков П.Е. Патогенетические аспекты синдрома ишемии-реперфузии в прогрессировании системного воспаления и эндотоксикоза при кишечной непроходимости / Пермяков П.Е., Жидовинов А.А., Зурнаджянц В.А. и др. // Вестник Волгоградского государственного мед. университета. – 2010. – Вып. 3 (35). – С. 13–16.

10. Плеханов А.Н. Эпидемиологические, диагностические и лечебные аспекты сочетанной травмы в современных условиях (хирургия сочетанной травмы). Сообщение 1 / А.Н. Плеханов, И.А. Номоконов, В.А. Шагдуров // Политравма. – 2007. – №4. – С. 69–74.

11. Политравма. Септические осложнения / Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А. [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2005. – 391 с.

12. Селезнев С.А. Изменения функций внутренних органов при тяжелой механической травме / С.А. Селезнев, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапот // Нарушения функции мозга и внутренних органов при сочетанной механической травме и терминальных состояниях: материалы к «круглому столу». – СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2001. – 18 с.

13. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.

14. Carrico C.J., Meakins J.L., Marshall J.C. et al. Multiple-organ-failure syndrome // Arch. Surg. – 1986. – Vol. 121. – P. 196–208.

15. Clark J.A., Coopersmith C.M. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the «motor» of critical illness // Shock. – 2007. – Vol. 28. – P. 384–393.

16. Comparison of endothelial activation during endotoxic and post-traumatic conditions by serum analysis of soluble E-selectin in nonhuman primates / Kneidinger R., Bahrami S., Redl H. [et al.] // Lab. Clin. Med. – 1996. – Vol. 128, №5. – P. 515–519.

17. Ferreira F.L., Bota D.P., Bross A. et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 1754–1758.

18. Gatt M., MacFie J., McNaughton L. et al. Gut function is an independent indicator of patient outcome: proof of principle // Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 2 (Suppl. 2). – P. 108.



19. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.* – 1985. – Vol. 13. – P. 818–829.
20. Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A. et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions // *Int. Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1722–1732.
21. Mentec H., Dupont H., Bocchetti M. et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 1955–1961.
22. Montejo J.C. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study: The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1447–1453.
23. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma / Nast-Kolb D., Aufmkolk M., Rucholtz S. [et al.] // *J. Trauma.* – 2001. – Vol. 51, №5. – P. 835–841.
24. Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation // *Chest.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1222–1241.
25. Noordally S.O., Sohawon S., Semlali H. et al. Is There a Correlation Between Circulating Levels of Citrulline and Intestinal Dysfunction in the Critically Ill? // *Nutr. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 4. – P. 10–15.
26. Peres Bota D., Mélot C., Lopes Ferreira F. et al. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction // *Int. Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 1619–1624.
27. Piton G., Manzon C., Cypriani B. et al. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? // *Int. Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 911–917.
28. Reintam A., Parm P., Kitus R. et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 318–324.
29. Reintam A., Parm P., Kitus R. et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. R90.
30. Reintam Blaser A., Malbrain M.L., Starkopf J. et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems // *Int. Care Med.* – 2012. – Vol. 38. – P. 384–394.
31. Timsit J.F., Fosse J.P., Troché G. et al.; OUTCOMEREA Study Group, France. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 2003–2013.
32. Vincent J.-L. Organ dysfunction scores in critical illness / J.-L. Vincent // *J. of Organ Dysfunction.* – 2005. – Vol. 1, №1. – P. 18–24.
33. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // *Int. Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 707–710.



**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®(ОКТРА)**

**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 вільг. Код АТС Н01С В02.

**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 пригнічує патологічно підвищену секрецію гормону росту (ГР), а також пептидів і серотоніну, які продукуються в гастро-ентеро-панкреатичній ендокринній системі.

У здорових осіб октреотид пригнічує 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 тиротропіну, що стимулюється тиреоліберіном.

**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, холелітаз.

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

**Категорія отруєння.** 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, Klempa I, Hermánek 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, Javoring G, 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., Бурневич 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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією по застосуванню.

\*\*\*

## 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).

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

Стенові доповіді приймають українською, російською або англійською мовами.

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

**Органітет 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

Heaco. Профессионалы выбирают лучшее.



Health under the control\*

**Heaco**  
medical technology

Двухканальный шприцевой  
дозатор

**11 990 грн**

Инфузионный насос  
с функцией подогрева

**8 777 грн**



Ексклюзивно в Україні  
**zdavo**  
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕТИНГА

Київ, ул. Почайнинская, 70, офіс 2,  
тел. (044) 377-52-87



[www.heaco.com.ua](http://www.heaco.com.ua)



# Послеоперационная дрожь — пути решения проблемы

**А**нестезия как один из факторов материнской смертности в последнее время во многих странах имеет стойкую тенденцию к снижению. Ключевую роль в этом играет широкое как распространение регионарных методов обезболивания, так и использование динамичного мониторинга за состоянием больного в операционной. На фоне несомненных достоинств спинальной анестезии, включающих прекрасную антиноцицептивную защиту, миорелаксацию, простоту выполнения, малозатратность, существуют моменты, если и не омрачающие, то, по крайней мере, делающие менее комфортным данный вид анестезиологического пособия — как в глазах операционной бригады, так и с точки зрения пациента. Одним из них является дрожь, возникающая как во время операции, так и после ее завершения. Существующие теории развития послеоперационной дрожи разнообразны — от компенсации теплопотерь вследствие симпатической вазодилатации до раздражения спинномозговых терморепцепторов при местном или регионарном применении холодного раствора анестетика — и скорее не исключают, а взаимодополняют друг друга.

Последствия дрожи могут варьировать от субъективного дискомфорта до тяжелых метаболических расстройств с угрозой срыва витальных функций органов и систем. Во время дрожи увеличивается частота сердечных сокращений, следовательно, уменьшается длительность общей систолы, при этом ухудшается кровоснабжение, увеличивается минутный объем сердца на 0,5–1,5 л/мин, что говорит об увеличении метаболических потребностей, увеличиваются энергозатраты, при относительной гипоперфузии тканей нарастает ацидоз, что все вместе ведет к истощению компенсаторных возможностей организма. Потребление кислорода при выраженной дрожи увеличивается до 400%.

Предложено большое количество мероприятий и медикаментозных средств, предупреждающих, уменьшающих и устраняющих этот феномен [1, 3, 4]. Условно

их можно разделить на физические и фармакологические. К первым можно отнести поддержание температурного режима в операционной, согревание инфузионных растворов и местного анестетика.

Из фармакологических средств с целью купирования дрожи используют раствор сульфата магния, бензодиазепины, наркотические анальгетики, клофелин [2–4]. Однако использование наркотических анальгетиков и клофелина для ликвидации дрожи в акушерстве не нашло широкого применения. В нашей клинике для купирования послеоперационной дрожи используют 25% раствор сульфата магния.

Цель исследования — определить частоту возникновения послеоперационной дрожи при спинальной анестезии. Оценить эффективность препарата Акупан® (Асирап®) в лечении данного осложнения у пациенток после кесарева сечения.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 2012–2013 гг. в Винницком городском клиническом родильном доме №2. В рамках данного про- и ретроспективного исследования был проведен анализ результатов ведения родов с использованием спинальной анестезии у 164 беременных. При выполнении субарахноидального блока при кесаревом сечении использовали 0,5% гипербарический бупивакаин. Дозу рассчитывали в зависимости от роста пациентки: до 165 см — 2,0 мл (10 мг), от 165 см — 2,5 мл (12,5 мг). Пункцию выполняли в положении пациентки сидя — срединным доступом, с применением спинальных игл Sprotte 25G. Температура воздуха в операционной была в пределах 23–24 °С. Инфузионные среды подогревались на водяной бане до 32–35 °С. Длительность операции — в пределах 36±7 минут.

Все пациентки, у которых наблюдалась послеоперационная дрожь, были разделены на две группы. В первой группе (15 пациенток) с целью купирования дрожи использовали 25% раствор сульфата магния в дозе 5,0 мл с добавлением 15,0 мл физиологического раствора



внутривенно. У 17 пациенток второй группы с целью ликвидации послеоперационной дрожи использовали препарат Акупан (нефопам гидрохлорид 2,0 — 20 мг) в дозе 2,0 мл на 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. В группу контроля вошли 132 пациентки, которым было выполнено кесарево сечение под спинальной анестезией, и дрожь не развилась. Отличий в показателях гемодинамики в послеоперационный период между группами зафиксировано не было.

Данные, которые были собраны и обработаны в процессе исследования: стандартные параметры гемодинамики, контроль за центральной и периферической температурой тела, наличие дрожи в послеоперационный период, ее выраженность и продолжительность, эффективность лечения дрожи, удовлетворенность пациента анестезией.

### Результаты и их обсуждение

Первичной причиной послеоперационного озноба, как правило, выступает периоперационная гипотермия, обусловленная нарушением терморегуляции на фоне действия анестетиков. В таблице 1 представлены механизмы теплопотерь и пути их профилактики.

Как показывает практика, мероприятия, снижающие теплопотери организма, являются обязательными, уменьшающими частоту и выраженность, но не исключаяющими полностью периоперационную дрожь, индуцированную спинальной анестезией. Эффект от введения сульфата магния не всегда убедительный. Кроме того, сульфат магния может потенцировать артериальную гипотензию, в той или иной степени выраженную при спинальной анестезии. Бензодиазепины и наркотические анальгетики угнетают защитные рефлексы верхних дыхательных путей, что нежелательно у ургентных больных в свете проблемы «полного желудка». Использование их ведет к седации пациенток и ограничивает возможности раннего грудного вскармливания.

Учитывая вышеизложенное, поиск препаратов, обеспечивающих максимальный клинический эффект в купировании послеоперационной дрожи с минимальным риском возникновения побочных действий, однозначно является актуальной проблемой периоперационного периода ведения пациенток. Проведя литературный поиск [6–10], мы обратили внимание на новый на фармакологическом рынке Украины препарат — Акупан® (нефопам). Рекомендованный для применения с целью купирования болевого синдрома, препарат также используется для профилактики и лечения озноба, в том числе послеоперационного. Экспериментальное исследование по изучению механизма действия препарата показали, что его анальгетический эффект обусловлен ингибированием обратного захвата серотонина, норадреналина и допамина на уровне синапсов центральной нервной системы (ЦНС). Акупан® является сильным и быстродействующим ненаркотическим анальгетиком центрального действия, структурно отличается от других болеутоляющих наркотических препаратов, таких как морфин и промедол, не вызывает угнетения дыхания и привыкания. От препаратов группы НПВП нефопам выгодно

Таблица 1. Механизмы теплопотерь в операционной и их профилактика

Вид теплообмена	Механизм потери тепла	Меры профилактики
Кондукция	Прямой контакт с операционным столом	Согревающий матрас
	Холодные растворы для ирригации	Согревание растворов
	Холодные внутривенные растворы	Согревание растворов
Радиация	Потери в холодные стены операционной	Одеяло с теплообдувом или радиатор
Конвекция	Сквозняки	Одеяло с теплообдувом
	Холодные внутривенные растворы	Согревание растворов
Испарение	Невидимые потери через кожу	Теплая операционная, изоляция кожи
	Холодные растворы для обработки кожи	Теплая операционная
	Холодная, сухая дыхательная смесь	Увлажнение/согревание дыхательной смеси
	Высокий поток газа	Использование низких потоков (закрытый контур)

отличается отсутствием ulcerогенного и гипокоагуляционного эффектов. Из положительных моментов в свете решения проблемы периоперационной дрожи, индуцированной спинальной анестезией, привлекают следующие качества Акупана:

- не обладает седативным эффектом;
- не вызывает гипотензии;
- является сильным анальгетиком;
- как правило, достаточно одной дозы для купирования озноба.

В последнее время отмечается довольно стойкая тенденция к увеличению частоты кесарева сечения (КС) в Украине — с 9,58% в 1999 году до 16,1% в 2009 году [1]. По определению ВОЗ «идеальная частота» КС — 15%. Проведенное нами исследование на 164 пациентках, которым было выполнено КС под спинальной анестезией, показало, что возникновение послеоперационной дрожи наблюдалось у 32 (19,5%) пациенток и сопровождалось снижением центральной температуры тела на 2–2,5 °С (градиент между показателями центральной (ректальной) и периферической (кожной) температуры составлял 5–6 °С; p<0,05). Данные показатели свидетельствуют о том, что озноб является широко распространенным осложнением послеоперационного периода.

Через 6 часов после окончания оперативного вмешательства проводился опрос женщин с использованием шкалы (УПА) по удовлетворенности проведенным



Таблица 2. Удовлетворенность пациента анестезией (УПА), абс.ч. (%)

УПА	I группа: сульфат магния (n=15)	II группа: Акупан® (n=17)	III группа: контроль (n=132)	p между группами
Низкая	4 (26,6)	0 (0)	0 (0)	$P_{I,II,III} < 0,01$
Средняя	9 (60)	4 (23,5)	7 (5,4)	$P_{I,II} < 0,05$
Высокая	2 (13,4)	13 (76,4)	125 (94,6)	$P_{I,II} < 0,01$ $P_{I,III} < 0,01$

анестезиологическим обеспечением, где 1 балл (низкая удовлетворенность) — в послеоперационный период был сильный озноб, анестезия не удовлетворяет; 2 балла (средняя) — есть отдельные жалобы на озноб, но пациентка считает проведенную анестезию вполне допустимой; 3 балла (высокая) — жалоб нет, женщина в дальнейшем хотела бы получить аналогичную анестезию.

Результаты опроса представлены в таблице 2. Мы считаем, что фактически удовлетворенность пациента анестезией (шкала УПА) — это оценка работы анестезиолога и в целом организационных моментов клиники.

По нашему мнению, возникновение выраженного озноба в послеоперационный период является одним из ключевых факторов, снижающих удовлетворенность пациента анестезией [2]. Используя для купирования озноба препарат Акупан®, мы значительно поднимаем уровень удовлетворенности пациентки. Проведенные наблюдения также позволяют констатировать полное отсутствие признаков депрессии ЦНС и дыхания у пациенток II группы (Акупан®).

Изучая эффективность препарата Акупан®, мы обращали внимание на скорость наступления эффекта, его длительность, потребность в повторном использовании препарата, побочные действия (табл. 3).

Таблица 3. Клиническая эффективность использования препарата Акупан®,  $m \pm sd$  (%)

Показатель	I группа: сульфат магния	II группа: Акупан®
Время, через которое наступает эффект, мин	$3 \pm 1$	$6 \pm 2$
Длительность эффекта, мин	$27 \pm 10^*$	$> 240^*$
Потребность в повторном введении	7 (46,6)*	1 (5,8)*
Побочные действия препарата	9 (60)*	1 (5,8)*

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Следует отметить, что анализ состояния пациентов показал, что при использовании сульфата магния у 60% беременных возникало чувство сильного жара, что приносило им значительное беспокойство. В то время как ощущение тошноты, которое нами было расценено как побочное действие, во время инфузии Акупана® наблюдалось только у одной пациентки.

Таким образом, проведенное исследование позволяет констатировать, что кардинальное решение проблемы оптимизации термобаланса во время операции и в послеоперационный период заключается как в обеспечении комплексного подхода к уменьшению

неизбежных теплопотерь и устранению ряда возможных причин снижения температуры тела, так и в фармакологическом обеспечении адекватного обезболивания и профилактического введения препаратов, предупреждающих развитие послеоперационной дрожи. К ним можно отнести: обеспечение оптимальной температуры операционной, подогрев используемых растворов и жидкостей при проведении инфузионно-трансфузионной терапии, подключение подогревающих устройств к системам переливания крови и растворов, использование термоматраса как во время операции, так и с последующим продолжением режима активного согревания пациента в послеоперационный период. Применение препарата Акупан® сразу же после КС способствует минимализации риска возникновения послеоперационной дрожи, а при необходимости — способствует ее купированию.

### Выводы

1. Частота возникновения послеоперационной дрожи при спинальной анестезии составляет 19,5%, что говорит об актуальности данной проблемы.

2. Использование препарата Акупан® в дозе 20 мг при проведении кесарева сечения в условиях спинальной анестезии достоверно ( $p < 0,05$ ) эффективно при купировании озноба, что значительно улучшает качество оказания медицинской помощи роженицам.

### Литература

- Клінічний протокол з акушерської допомоги «Кесарів розтин». Наказ МОЗ України від 27.12.2011 р. №977.
- Вивчення впливу операційного стресу та анестезії на частоту післяопераційних ускладнень після кесарева розтину / Р.О. Ткаченко, Є.В. Гріжимальський, В.О. Рудь // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. — 2013. — №1Д. — С. 164–166.
- Беляев А.В., Рыжий С.М., Дубов А.М. Использование магния сульфата для купирования послеоперационного озноба // Клиническая хирургия. — 1990. — №6. — С. 42–44.
- Беляев А.В., Дубов А.М., Соколов С.В. Сравнительная оценка различных методов купирования послеоперационных ознобов. — Краснознаменный Киевский военный округ. Медицинская служба. Материалы научно-практической конференции врачей округа. — К., 1991. — С. 35–36.
- Manoir B. Du, Aubrun F., Langlois M. et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery // Br. J. Anaesthesia. — 2003. — Vol. 91, №6. — P. 836–841.
- Kapfer B., Alfonsi P., Guignard B. et al. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia // Anesth. Analg. — 2005. — Vol. 100. — P. 169–174.
- Dordoni P.L., Della Ventura M., Stefanelli A. et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function // Anaesthesia. — 1994. — Vol. 49. — P. 1046–1049.
- Gasser J.C., Bellville J.W. Respiratory effects of nefopam // Clin. Pharmacol. Ther. — 1975. — Vol. 18. — P. 175–179.
- Calmi D., Pagnoni B., Tiengo M. et al. Nefopam in postoperative pain // Arzneimittelforschung. — 1985. — Vol. 35 (6). — P. 981–983.
- Villier C., Mallaret M.P. Nefopam abuse // Ann. Pharmacother. — 2002. — Vol. 36 (10). — P. 1564–1566.

\*\*\*



## Оксибутират натрію: знайомий незнайомець

Оксибутират натрію відноситься до препаратів із складною та дивною долею. Майже 140 років минуло з того часу, коли речовина вперше була виділена. Вже більше 15 років, як помер його «хрещений батько», французький дослідник Анрі Лаборі (рис. 1), але до цього часу клінічне застосування оксибутирату натрію офіційно дозволене лише у Франції, Італії та на пострадянському просторі. В цій публікації автори намагалися не тільки викласти відомі факти про фармакодинаміку та фармакокінетику оксибутирату натрію, але й висвітлити деякі інші особливості дії та можливого застосування цього, без перебільшення, непересічного препарату.



Рис. 1. Анрі Лаборі  
(1914–1995)

Оксибутират натрію (за міжнародними назвами Охубате sodium, gamma-hydroxybutyrate: GHB) — натрієва сіль  $\gamma$ -оксимасляної кислоти (ГОМК) (рис. 2), яка за фармакологічними властивостями та хімічним складом споріднена з  $\gamma$ -аміномасляною кислотою (ГАМК), що є важливим гальмівним нейромедіатором центральної нервової системи (ЦНС). Зв'язуючись із ГАМК-А і ГАМК-В рецепторами, оксибутират натрію реалізує свої клінічні ефекти. В головному мозку найбільші концентрації оксибутирату натрію виявлено у гіпоталамусі та в базальних гангліях [4, 5].

ГОМК — гіпнотик метаболічної дії, що викликає седативну, снодійну, слабку наркотичну дію, має властивості центрального міорелаксанту. Він легко проникає до ЦНС, викликаючи у великих дозах стан наркозу. Посилює ефект анальгетиків (наркотичних/ненаркотичних), анестетиків та нейролептиків, не поглиблюючи їхню токсичність. Препарат підсилює резистентність організму (насамперед головного мозку, серця, сітківки ока) до гіпоксії, активує окислювальні процеси [1, 2].

Оксибутират натрію — водорозчинна біла або біла із жовтуватим відтінком кристалічна сіль. Препарат є

прозорим безбарвним розчином, стабільним при кімнатній температурі, з рН від 7,7 до 8,7. Випускається у вигляді 20% розчину в ампулах по 5 або 10 мл. Останнім часом був внесений до списку «А», відпускається за правилами відпуску наркотичних препаратів та засобів з вираженою психотропною дією.

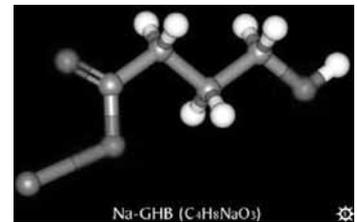


Рис. 2. Хімічна структура оксибутирату натрію

Вперше ГОМК було виділено в 1874 році, а методику синтезу опубліковано в 1929 році. Проте в той період препарат не викликав жодного інтересу клініцистів. Тільки в 1960 році непересічний французький науковець, батько гібернізації Анрі Лаборі почав застосовувати цей препарат у клініці. Він з'ясував, що оксибутират натрію має багато властивостей, що не притаманні ГАМК. Вчений так характеризував ГОМК: «Гіпнотик метаболічної дії. Засипання приємне, легке. Сон дуже повноцінний, надає відчуття свіжості, сили. Ми вважаємо, що оксибутират натрію як у теоретичному, так і в практичному плані відкриває новий спосіб досягнення хірургічного наркозу, який вперше відбувається шляхом регулювання метаболізму клітини, а не порушенням його» [3]. З того часу препарат почав широко застосовуватися як загальний анестетик, препарат для лікування психоневрологічних розладів, протисудомний засіб тощо.

### Фармакокінетика

Оксибутират натрію добре метаболізується в організмі людини. Перетворення відбувається у печінці до  $\gamma$ -бутиролактону та  $\text{CO}_2$  у циклі трикарбонних кислот. Кінцевими продуктами метаболізму є вода та вуглекислий газ. Вже через 5 годин ГОМК виявляється лише у сечі, оскільки близько 10% препарату виводиться через нирки. Загальний кліренс препарату — 14 мл/кг/хв.



Основним шляхом введення оксибутирату натрію є внутрішньовенний, однак ГОМК можна застосовувати внутрішньом'язово, перорально та ректально.

### Фармакодинаміка

Однозначної думки щодо механізму дії ГОМК на теперішній час немає. Вважається, що механізм дії оксибутирату натрію подібний до близького за хімічною структурою до природного гальмівного метаболіту головного мозку —  $\gamma$ -аміномасляної кислоти. ГОМК насправді частково повторює ефекти ГАМК як нейротрансмітер та нейромедіатор. Взаємодіє з пре- та постсинаптичними ГАМК-А і ГАМК-В рецепторами, змінює функціонування  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  каналів, пригнічує вивільнення активуючих медіаторів з пресинаптичних закінчень та викликає постсинаптичне гальмування. Однак існує гіпотеза, що оксибутират не є попередником ГАМК, а його дія зумовлена блокадою на постсинаптичному рівні ретикулярної формації та кори головного мозку. Це відбувається за рахунок пригнічення ГАМК-трансферази і накопичення  $\gamma$ -бутиролактату, що викликає гальмування нейронів [1, 5].

Оксибутират натрію здійснює потужний гальмівний вплив на дофамінергічну систему. Це може призвести до накопичення дофаміну у клітинах головного мозку. В подальшому, при припиненні дії ГОМК, виникає посилений його викид, з яким пов'язують «феномен нічного пробудження» після застосування великих доз препарату. Дофамінергічні ефекти ГОМК нерідко використовують у нейробіологічних дослідженнях, оскільки вона належить до невеликої групи речовин, що пригнічують викид дофаміну *in vivo*.

Існує теорія, за якою ГОМК є непрямим антагоністом опіатних рецепторів і діє опосередковано через рецептори енкефаліну та дінорфіну. Це підтверджується тим, що дія ГОМК частково блокується налоксоном.

Оксибутират натрію стимулює підвищення концентрацію соматотропного гормону (СТГ), а також нетривале збільшення рівнів кортизолу та пролактину. Введення дози препарату, достатньої для наркозу, супроводжується помірною гіперглікемією та зменшенням синтезу холестерину. ГОМК викликає активацію «пентозного шунта», за рахунок якого гальмується розпад білка в організмі людини. Такий ефект сприяв підвищенню уваги до препарату з боку спортсменів, зацікавлених у швидкому нарощуванні маси тіла.

### Вплив на центральну нервову систему

Оксибутират натрію має гіпнотичний, протисудомний, снодійний та транквілізуючий ефекти, слабку анальгетичну дію. При дотриманні методики введення він викликає сон без стадії збудження, але в разі швидкої індукції можливі спонтанні рухи, міоклонічні судоми та нудота.

Зміни електроенцефалограми під впливом оксибутирату натрію не мають однорідного характеру. В процесі індукції реєструється фаза епілептоїдного збудження, з поглибленням анестезії ритм хвиль уповільнюється, їх амплітуда знижується.

### Вплив на систему дихання

При використанні оксибутирату натрію в дозах, необхідних для хірургічної стадії анестезії, дихальний центр не пригнічується. На цій стадії частота дихання може зменшуватися, водночас збільшується його глибина. При використанні середніх та високих доз препарату чітко зменшується хвилинний об'єм дихання, хворий може потребувати респіраторної підтримки. Зберігається чутливість дихального центру до збільшення рівня  $\text{CO}_2$ .

### Вплив на серцево-судинну систему

Оксибутират натрію при використанні середніх терапевтичних доз не завдає значного впливу на серцево-судинну систему. Дещо зменшується частота серцевих скорочень за рахунок гальмівного впливу на центральну регуляцію діяльності серця. При збільшенні доз підвищується поріг фібриляції серця, стабілізується серцево-судинна діяльність та навіть збільшується артеріальний тиск. Тому є рекомендації використання оксибутирату натрію у пацієнтів з гіповолемією.

### Інші ефекти

Застосування оксибутирату натрію збільшує мезентеріальний, нирковий та печінковий кровотік. Збільшується клубочкова фільтрація та діурез.

ГОМК підвищує здатність організму переносити гіпоксію, внутрішньоклітинний ацидоз, підсилює надходження іонів внутрішньоклітинно. Препарат активує безкисневе окислення енергетичних субстратів у серці, головному мозку, печінці та нирках, зменшуючи потребу організму у кисні. Розпад ГОМК супроводжується утворенням енергії, що акумулюється у вигляді АТФ.

Тривале застосування препарату може викликати гіпокаліємію. В цих ситуаціях рекомендують контроль рівня калію в плазмі крові з відповідною корекцією порушень.

### Дозування

У разі внутрішньовенного введення доза оксибутирату натрію може коливатися від 70 до 200 мг/кг маси тіла. У ослаблених пацієнтів ця доза знижується до 50–70 мг/кг.

У разі внутрішньом'язового введення доза для мононаркозу становить 120–150 мг/кг та 100 мг/кг – при поєднанні з барбітуратами. При пероральному введенні рекомендована доза становить 100–200 мг/кг.

### Застосування у клініці

Оксибутират натрію знайшов досить широке використання у вітчизняній анестезіології як засіб для загальної неінгаляційної анестезії. Його використовують при позапорожнинних хірургічних втручаннях зі збереженим спонтанним диханням. Препарат також використовують для індукції та базисного наркозу у дорослих та дітей, а також в акушерстві та гінекології. Особливо доцільним вважається його застосування у ослаблених пацієнтів, хворих з нирковою та печінковою недостатністю, при значній крововтраті (Шифрін Г.А., 1993), також у пацієнтів похилого віку.

Вдалим вважається поєднання анестезії оксибутиратом натрію з регіонарними методиками.

Оксибутират натрію рекомендують до використання в акушерстві, враховуючи відсутність негативної дії



на скорочувальну активність матки та стан плоду [2]. Препарат сприяє розкриттю шийки матки, збільшує силу та частоту маткових скорочень, підвищує чутливість міометрію до окситоцину, підвищує витривалість новонародженого в умовах гіпоксії (Маркова І. В., 2001). У разі використанні ГОМК для лікувального акушерського наркотику препарат вводять повільно в дозі 50–60 мг/кг внутрішньовенно або призначають перорально в дозі 60–80 мг/кг. Такий дозовий режим забезпечує сон тривалістю 1,5–3 години. Якщо у пацієнтки ургентно виникають показання до кесаревого розтину, починають ендотрахеальний наркоз, додавши для індукції 60–70 мг/кг.

Препарат використовується для лікування глаукоми, невралгії трійчастого нерва, нарколепсії та інших порушень сну. Доведено, що ГОМК діє на всі фази сну при достовірному покращенні його якості.

Оксибутират натрію використовують в інтенсивній терапії післяреанімаційної хвороби, а також як компонент протоколу аналгезії та седації у пацієнтів у критичному стані.

Найпоширенішим способом використання оксибутирату натрію в країнах Європи є лікування наркотичної залежності (Caruto F. et al., 2007; Galldirs N. et al., 2011). За Кохранівськими підсумками, що об'єднують 13 рандомізованих досліджень, препарат вважається безпечним при лікуванні наркозалежних хворих і не поступається результатам, отриманим при терапії діазепамом.

ГОМК зарекомендувала себе як ефективний засіб лікування алкогольної залежності. В мультицентровому дослідженні було показано, що при її використанні скорочувався час проявів абстинентного синдрому, зменшувалися тремор, депресія, тривожність тощо. Слід зазначити, що в Європі цей препарат застосовують переважно для виведення з похмілля та абстиненції. Симптоми гострої відміни алкоголю (тремор, судоми, гіперакузія) ефективно блокуються протягом найближчих 2–7 годин після прийому ГОМК [6].

Оксибутират натрію має ряд небажаних ефектів, до яких відносяться амнезія, запаморочення, гіпотермія, порушення циркадних ритмів. Проте слід зауважити, що ці ефекти виникають дозозалежно та при тривалому використанні.

### Противопоказання

Застосування ГОМК протипоказане при міастенії, феохромоцитомі, тиреотоксикозі, тяжких гестозах, некоригованій гіпокаліємії. Щодо останнього застереження слід зауважити, що ГОМК вважається одним із найбільш потужних засобів, що знижують рівень калію в плазмі крові за рахунок переміщення його в клітини. Якщо до цього додати, що ГОМК має анаболічні ефекти та гальмує процеси катаболізму, стає зрозумілим, що цей препарат є дуже корисним у лікуванні гострої ниркової недостатності.

Через повідомлення про випадки гострих отруєнь оксибутиратом натрію (при позаклінічному використанні) в 1990 році він був заборонений на території США. Нині препарат застосовують у клініках пострадянських країн, а також у Франції та Італії.

### Позаклінічне використання

В країнах Європи та США у 1980-ті роки ГОМК входив до складу багатьох біоактивних харчових добавок, що реалізовувалися у звичайних вуличних кіосках. Його широко використовували спортсмени-бодибілде-ри для стимулювання швидкого зростання м'язової маси тіла. Це відбувається за рахунок здатності препарату стимулювати виділення СТГ. Японські вчені дослідили, що після прийому ГОМК через 30 і 60 хвилин концентрація гормону росту в плазмі зростала в 9 та 16 разів відповідно. Через три години рівень СТГ залишався вищим у 7 разів за норму. Інші дослідження не підтвердили цих результатів.

Однак в подальшому ГОМК почали використовувати як наркотичний засіб. Це пов'язано з його анксиолітичним, седативним, наркотичним ефектами. При пероральному використанні малих доз (1–3 г чистої речовини у вигляді 20% розчину) препарат викликає ейфорію, легке запаморочення, нестійкість психіки, які тривають 2–3 години і припиняються без будь-яких «похмільних» синдромів. Наркомани часто називають його «бутират», «буратино», «вода», «оксана», «ксюша», «оксик», «бутік». Залежно від місця та способу виготовлення сленгові назви оксибутирату натрію — «гель», «бельгика» тощо.

Завдяки м'якій ейфорії та стимулюючій дії на емоційну сферу використовується як афродизіак. Слід зазначити, що дослідники традиційно обходять властивості медичних препаратів виступати в ролі сексуальних стимуляторів (афродизіаків), хоча про сексуальні ефекти ГОМК писав ще Лабрі в 1972 році. Описано кілька просексуальних ефектів ГОМК:

- розгальмування;
- підвищення тактильної чутливості;
- підвищення здатності чоловіків до ерекції;
- збільшення інтенсивності та тривалості оргазму у чоловіків і жінок.

Можливо, основною просексуальною властивістю ГОМК є саме розгальмування, а інші ефекти — вторинні по відношенню до цього. Багато дослідників вважають, що розгальмування особливо виражене у жінок.

За рахунок всіх перелічених вище ефектів ГОМК у 2000-х роках привернув підвищену увагу як «клубний» наркотик. В підліткових колах йому дали прізвисько — «рідкий екстазі» через певну схожість в ефектах. Існують дані щодо кримінального використання ГОМК для приведення жертви у безпорадний стан. Це посприяло тому, що в 1990 році американська агенція з харчових продуктів та медикаментів (FDA) офіційно заборонила продаж цього медикаменту у США [7, 8], а у 2000 році — посилила заборону. Одна з причин заборони полягає в тому, що для кустарного виготовлення ГОМК використовують промисловий розчинник бутиролактон і каустичну соду. Їх залишки у готовому продукті досить токсичні та можуть викликати серйозне отруєння.

### Передозування

Передозування виникає дуже легко. Збільшення дози всього в 1,5 рази може викликати безконтрольну поведінку, що супроводжується провалами в пам'яті. При подальшому збільшенні дози виникає нудота та блювання, потім — глибокий сон. При поєднанні ГОМК



з іншими психотропними препаратами ситуація може швидко стати некерованою. Наприклад, ефекти оксидутирату в поєднанні з алкоголем взаємно посилюються, і нормальна доза в поєднанні з алкоголем легко може викликати передозування, включаючи втрату свідомості і розлади дихання.

### Допомога

При передозуванні чи отруєнні ГОМК допомога полягає у відновленні прохідності дихальних шляхів, налагодженні подачі постраждалому кисню. Призначення активованого вугілля не є ефективним, але його використовують у разі поєданого прийому оксидутирату натрію з іншими речовинами. Антидотів у разі передозування ГОМК не існує, хоча згідно з даними, за якими дія ГОМК частково блокується антагоністами опіатних рецепторів, введення налоксону (за загальноприйнятою схемою) може стати корисним.

### Висновки

Оксидутират натрію — препарат, який доцільно використовувати в деяких клінічних ситуаціях. За рахунок властивості препарату підвищувати здатність організму

переносити гіпоксію, внутрішньоклітинний ацидоз його доцільно застосовувати у ослаблених пацієнтів, хворих з нирковою та печінковою недостатністю, пацієнтів старших вікових груп та у хворих з гіпоксією.

### Література

1. Бунятян А.А. (ред.). Руководство по анестезиологии. — М.: Медицина, 1997. — 656 с.
2. Глумчер Ф.С., Трешинский А.И. (ред.). Руководство по анестезиологии. — К.: Медицина, 2008. — 608 с.
3. Лабори А. Регуляция обменных процессов. — М.: Медицина, 1970. — 249 с.
4. Линг Л.Д., Кларк Р.Ф., Эристон Т.Б., Трестрейл Д.Х. Секреты токсикологии: пер. с англ. — М.—СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Издательство Диалект», 2006. — С. 193–198.
5. Черный В.И. (ред.). Анестезиология: учеб. пособие. Т. 2. — К.: Здоров'я, 2004. — 660 с.
6. Шурьгин И.А. Оксидутират натрия: недокументированные свойства препарата // Медицина неотложных состояний. — 2008. — №2 (15). — С. 141–146.
7. Clin M.Y., Kreutzer R.A., Dyer J.E., Acute poisoning from gamma hydroxybutyrate in California // West. J. Med. — 1992. — Vol. 156. — P. 380–384.
8. Dyer J.E. Gamma hydroxybutyrate: A health-food product producing coma and seizurelike activity // Am. J. Emerg. Med. — 1991. — Vol. 9. — P. 321–324.



# Кеторол при острой боли в спине

**Б**оль в спине (дорсалгия) представляет собой одну из основных причин временной утраты трудоспособности. Согласно данным популяционных исследований примерно каждый десятый житель стран Европейского Союза и Северной Америки не менее одного раза в году испытывает болевые ощущения в области спины [1]. Возникновение эпизода боли и ее рецидивов сопряжено с колоссальными материальными потерями, которые складываются из непосредственных затрат на приобретение лекарственных препаратов, ортезов и расходов, сопряженных с утратой трудоспособности, невозможностью выполнять трудовые обязанности в привычном объеме [2].

Эффективное лечение данного контингента пациентов подразумевает своевременное купирование болевого синдрома (БС), устранение препятствий к проведению полного объема реабилитационных мероприятий, адекватное расширение двигательного режима. Установлено, что максимально раннее расширение двигательного режима (ходьба по ровной поверхности, выполнение привычных повседневных действий как дома, так и за его пределами) представляет собой важный фактор, связанный с ранним купированием боли и сокращением сроков нетрудоспособности.

Имеются данные о том, что соблюдение длительного постельного режима (иммобилизация более 7 суток), чрезмерное ограничительное поведение (как интуитивно выбираемое самим больным, так и рекомендуемое врачом) самым тесным образом связаны с высоким риском увеличения длительности обострения, трансформацией острой боли в хроническую, высокой вероятностью формирования депрессивных расстройств [3]. Исходя из этих соображений, представляется необходимым ориентировать пациента на максимально раннее включение в программу восстановительно-реабилитационных мероприятий, рекомендовать больному активное поведение в рамках курса восстановительного лечения, формировать позитивную мотивацию, обеспечивающую настрой

на достижение реконвалесценции и компенсацию существующего неврологического и ортопедического дефекта. Сам пациент должен стремиться к максимально раннему возвращению к привычному уровню повседневной физической активности по мере купирования БС. Попутно следует отметить, что факторами, негативно влияющими на эффективность лечебных мероприятий и сроки проведения восстановительной терапии, являются неполное понимание пациентом причины и сущности своего заболевания, нежелание принятия активной позиции в достижении выздоровления, ожидание значительного терапевтического эффекта от пассивных лечебных мероприятий (массаж, физиотерапия и др.). Важным условием, определяющим возможность проведения реабилитационных мероприятий, является раннее и максимально полное устранение БС. Существует очевидная связь между эффективностью противоболевой терапии и длительностью восстановления адекватного двигательного режима.

С целью купирования БС наиболее широко используются лекарственные средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Одним из эффективных НПВП, используемых в том числе для лечения пациентов с дорсалгией, является Кеторол (кеторолак) — производное арилуксусной кислоты. В клинической практике используется в виде трометаминовой соли, что обеспечивает высокую растворимость препарата в воде. В соответствии с результатами современных экспериментальных и клинических исследований кеторолак является эффективным ингибитором циклооксигеназы 1-го и 2-го типов, регулирующей синтез простагландинов, простаглицлина и тромбоксана А<sub>2</sub> из арахидоновой кислоты. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь S(-) и R(+) энантиомеров, при этом анальгезирующее действие обусловлено S-формой. Не взаимодействуя с опиоидными рецепторами, кеторолак не оказывает кардиодепрессивного действия, не угнетает дыхания и не вызывает парез гладких мышц кишечника.



Вызывают несомненный интерес представленные не так давно результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что кеторолак обладает способностью уменьшать активность клеточной глии спинного мозга, обеспечивающих болевую чувствительность, в частности, за счет ингибирования экспрессии протеазактивируемого рецептора-1 [4]. Как установили авторы исследования, именно благодаря указанным свойствам препарата его применение значительно уменьшало выраженность аллодинии в том случае, если кеторолак вводился через сутки после нанесения травмы. Необходимо отметить, что способность кеторолака устранять аллодинию, вызывавшуюся в модели первичной головной боли, была установлена и в ходе другого исследования [5].

Препарат характеризуется высокой биодоступностью (80–100%), быстро поступает в сосудистое русло как при пероральном, так и парентеральном введении, что обеспечивает быстрое наступление анальгезии. В практическом плане следует иметь в виду, что богатая жирами пища увеличивает время достижения максимальной концентрации препарата в крови на 1 час. Установлено, что после приема внутрь в дозе 10 мг препарата обезболивающий эффект развивается через 10–60 мин, а после внутримышечного введения в дозе 30 мг — через 15–75 мин. В клинических условиях продемонстрировано, что продолжительность действия кеторолака достигает 10 ч. До 95% поступившего в организм препарата связывается с белками плазмы, что обеспечивает стабильность концентрации кеторолака в крови.

Кеторолак метаболизируется главным образом в печени с образованием конъюгированных и гидроксильированных форм, которые выводятся почками. Учитывая, что значительная часть препарата выводится с мочой, нарушение почечной функции сопряжено с риском развития токсических эффектов. Период полувыведения кеторолака у пожилых пациентов несколько увеличен по сравнению с лицами молодого возраста (4,7–8,6 и 3,8–6,3 ч соответственно).

Как уже отмечалось выше, кеторолак характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов (порядка 3%). Наиболее частыми из них являются диспепсические расстройства. Ограничение сроков лечения достижением положительного эффекта способно быть надежным способом повышения безопасности терапии [6].

В настоящее время кеторолак в целом ряде стран широко применяется для купирования острого БС, обусловленного различными патологическими состояниями, в частности, для устранения послеоперационной боли. Целый ряд клинических исследований позволил установить высокую противоболевую эффективность препарата. Выявленный противоболевой эффект кеторолака привлек внимание анестезиологов и специалистов, сталкивающихся с необходимостью купирования острой боли при соматических заболеваниях и после оперативных вмешательств. Так, в одном из открытых пилотных исследований [7] внутримышечное введение кеторолака 22 больным с выраженным послеоперационным БС обеспечивало



# КЕТОРОЛ ГЕЛЬ

кеторолака трометамин 2%

ПЕРВЫЙ\* ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ГЕЛЬ С КЕТОРОЛАКОМ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ БОЛИ



## КОРОЛЬ В МИРЕ АНАЛЬГЕТИКОВ

**Состав:** действующее вещество: ketorolac; 1 г геля содержит кеторолака трометамин 20 мг; вспомогательные вещества: пропиленгликоль, диметилсульфоксид, карбомер, натрия метилпарабен (Е 219), натрия пропилпарабен (Е 217), трометамин, вода очищенная, ароматизатор Dreamtone Ind (триэтилцитрат, масло ризинное, изопропилмиристат, диглицилат), этанол безводный, глицерин.

**Лекарственная форма.** Гель 2%.

**Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные средства, которые используются местно при суставных и мышечных болях. Код АТС M02A A.

**Клинические характеристики.**

**Показания.** Посттравматические воспаления и боль в мышцах, связках, суставах, повреждениях мягких тканей, растяжения, вывихи, бурситы, тендиниты, эпикондилиты; воспаления синовиальной оболочки, остеоартриты поверхностных суставов.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к кеторолаку, ацетилсалициловой кислоте или других противовоспалительных лекарственных средств и/или других компонентов препарата.

**Способ применения и дозы.**

Применять наружно 3–4 раза в сутки. Перед нанесением Кеторола геля нужно вымыть и вытереть насухо пораженный участок. Выдавить из тубы гель на кончик пальца и легкими массажными движениями нанести на кожу, исключая область вокруг пораженного места. Желательно не прикрывать это место одеждой. Продолжительность терапии зависит от показаний и эффективности лечения.

**Побочные реакции.** Иногда в месте нанесения могут возникнуть реакции кожи (раздражение, эритема, дерматит).

**Особенности применения.** Следует с осторожностью начинать применение Кеторола геля пациентами, склонными к аллергическим реакциям. В случае возникновения раздражений лечение необходимо прекратить.

**Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Кеторолак трометамин — это нестероидный противовоспалительный препарат с выраженным обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Механизм фармакологического действия связан с блокадой фермента циклооксигеназы в периферических тканях, в результате чего происходит угнетение биосинтеза простагландинов — мо-

дуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления. Благодаря этому терапевтический эффект развивается непосредственно в месте поражения. В состав препарата входит диметилсульфоксид, транспортирующая способность которого усиливает проникновение кеторолака трометамин через кожу непосредственно к пораженным тканям.

**Упаковка.** По 30 г геля в тубе. По 1 тубе в коробе.

**Производитель.** Д-р Редди'с Лабтораторис Лтд, Индия. [www.drreddys.com](http://www.drreddys.com)

С полной информацией о лекарственном средстве ознакомьтесь в инструкции по медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:

Представительство компании "Д-р Редди'с Лабтораторис Лимитед", БЦ "Европа", 11 этаж, офис 11 Б, Столичное шоссе, 103, г. Киев, Украина 03131.

Материалы для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

\*По данным ООО "Проксима рисерч" за 2000–2013 г.



приемлемый уровень устранения боли, причем в 13 случаях было достигнуто полное купирование болевых ощущений. У 95% больных уменьшение интенсивности боли наблюдалось на протяжении первых 60 мин после введения препарата и нарастало в течение 2–4 ч, приводя к полному устранению боли у 50% больных через 3,7 ч. Авторами сделан вывод, что в течение первого часа после применения кеторолака дополнительное введение противоболевых препаратов нецелесообразно, учитывая высокую вероятность наступления отсроченного анальгетического эффекта. Важным свойством кеторолака, помимо купирования болевого синдрома, является противовоспалительное действие. Оказалось, что вводимый в послеоперационную рану в относительно небольших дозах кеторолак оказывает эффект, сопоставимый с таковым после системного применения НПВП, при том, что количество побочных эффектов оказалось несопоставимо меньшим [8]. Такое локальное применение препарата обеспечивало достоверное снижение потребности пациентов в приеме опиоидных анальгетиков. По мнению авторов исследования, эффективность препарата была обусловлена местным противовоспалительным действием, о чем свидетельствовало снижение содержания в раневом экссудате провоспалительных цитокинов.

Сходные данные были получены и в результате другого исследования, проведенного *in vitro*. Оказалось, что кеторолак, вводимый в культуру клеток, вызывал угнетение продукции ряда провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, несмотря на то, что эффект оказался менее выраженным, чем у кортикостероидов, он значительно превосходил таковой у плацебо [9]. По мнению авторов, кеторолак обладает способностью угнетать клеточное звено воспаления, что может найти свое практическое применение в клинике.

Несколько позже была проведена целая серия рандомизированных, как правило, плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности применения кеторолака с целью купирования острого БС, обусловленного различными патологическими состояниями. Задачей указанных работ было сравнение эффективности кеторолака и представителей других групп противоболевых препаратов, в частности опиоидов и НПВП. У пациентов с БС, обусловленным обширным хирургическим вмешательством, внутривенное введение 30 мг кеторолака по противоболевой активности оказалось сопоставимым с введением 4 мг морфина [10]. Сходным образом кеторолак оказался сопоставим по анальгетическому эффекту с другим опиоидным производным — меперидином (50 мг) при применении у пациентов с острой печеночной коликой, причем необходимость в повторном обезболивании реже возникла после применения кеторолака [11]. Результаты данной работы были подтверждены несколько позже в ходе аналогичного двойного слепого рандомизированного исследования, включавшего 324 пациента с печеночной коликой [12]. Оказалось, что через 2 ч после введения кеторолака ослабление БС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составило  $6,2 \pm 3,6$  см, а после введения меперидина —  $6,7 \pm 3,6$  см (отличия не были

достоверными;  $p=0,25$ ). Авторы отметили лучшую переносимость кеторолака, о чем свидетельствовало меньшее число пациентов, отмечавших тошноту, рвоту, ощущение общей слабости.

Еще в одном многоцентровом двойном слепом исследовании, включавшем 125 пациентов, перенесших артроскопическую операцию по аутопластике передней крестовидной связки коленного сустава, сравнивали эффективность кеторолака (20 мг перорально однократно) и комбинации 10 мг гидрокодона и 1000 мг парацетамола [13]. Эффективность кеторолака через 1, 2 и 3 ч после приема оказалась достоверно выше, что позволило авторам рекомендовать препарат с целью устранения БС в послеоперационный период.

Рассматривая обезболивающий эффект и переносимость кеторолака в сравнении с опиоидами, следует отметить, что существует опыт применения препарата и в педиатрической практике: у детей от 6 до 18 лет, подвергшихся хирургическому ортопедическому или артрологическому вмешательству на крупных костях [14]. Результаты открытого исследования показали, что применение кеторолака (1,0 мг/кг парентерально — нагрузочная доза, в последующем — 0,5 мг/кг каждые 6 ч на протяжении суток) позволяет устранить болевые ощущения и достоверно снизить потребность в дополнительном приеме обезболивающих препаратов. Представляют интерес результаты сравнительного исследования эффективности субакромиального введения триамцинолона или кеторолака с целью купирования локального БС [15]. Кеторолак продемонстрировал свое несомненное преимущество в качестве противоболевого средства при лучшей переносимости. В рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 102 ребенка, однократное введение кеторолака не уступало по противоболевому действию морфину [16]. Необходимо отметить, что в России препарат разрешен к медицинскому применению у пациентов не моложе 16 лет.

Практически все исследователи, изучавшие противоболевую эффективность кеторолака, отмечали и его хорошую переносимость. Несомненным преимуществом кеторолака по сравнению с наркотическими обезболивающими препаратами является отсутствие угнетающего влияния на функцию дыхания и сердечно-сосудистую систему, а также седативного действия. Важно отметить и отсутствие риска возникновения зависимости. Также необходимо упомянуть об отсутствии гастротоксичности при проведении коротких курсов лечения кеторолаком с целью устранения острого БС.

Учитывая эффективность применения кеторолака при купировании послеоперационного БС, были приняты попытки его использования у пациентов с острой болью, обусловленной дегенеративными поражениями суставно-связочного аппарата. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность внутримышечного введения меперидина (1 мг/кг) и кеторолака (60 мг) в качестве средств купирования острой скелетно-мышечной боли в нижней части спины у 155 больных в возрасте старше 18 лет [17]. Анальгетический эффект препаратов



по ВАШ был сопоставимым: уменьшение интенсивности боли на 30% было зарегистрировано у 63% больных, получавших кеторолак, и 67% пациентов в группе меперидина; дополнительный прием обезболивающих средств потребовался 35% больных, получивших кеторолак, и 37% — меперидин. Авторы отмечают, что при сопоставимом обезболивающем эффекте переносимость лечения оказалась существенно лучше у пациентов, получавших кеторолак, у них достоверно реже возникали нежелательные побочные эффекты (тошнота, повторная рвота, сонливость).

В Москве было проведено масштабное исследование, посвященное изучению эффективности применения кеторолака у больных с острым БС, обусловленным воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (артралгии, люмбаго, ишалгии) и некоторыми другими патологическими состояниями [18]. Исследование было проведено в условиях оказания догоспитальной медицинской помощи в амбулаторных условиях. Всего в исследовании приняли участие 1011 больных (средний возраст —  $54,1 \pm 0,46$  года), получавших кеторолак (30 мг внутримышечно) или иные анальгетические препараты, в частности, метамизол натрия (2 мл 50% раствора внутримышечно). Согласно результатам оценки динамики БС с использованием ВАШ обезболивающий эффект кеторолака в 1,3 раза превосходит таковой метамизола натрия. Показательно, что необходимость в повторном обращении за медицинской помощью (вызов бригады СМП) по поводу скелетно-мышечной боли оказалась в 3 раза выше у больных, получивших метамизол (18% против 6,2%). Наступление обезболивающего эффекта после введения кеторолака наблюдалось в среднем через  $12,4 \pm 0,33$  мин, тогда как после применения метамизола — через  $26,9 \pm 0,47$  мин (отличие было достоверным), причем выраженность и скорость наступления эффекта существенно не зависели от возраста больных.

Полученные данные позволили авторам сделать заключение о том, что использование кеторолака на догоспитальном этапе лечения острого БС различной этиологии является эффективным и клинически обоснованным при различных патологических состояниях, в частности, при острой скелетно-мышечной боли.

Необходимо отметить, что согласно результатам цитируемого исследования применение кеторолака имеет определенные фармакоэкономические преимущества: значение такого параметра, как затраты на единицу эффективности, оказались в 3 раза меньшими, чем при применении метамизола (отличия носили достоверный характер), и значительно ниже, чем при использовании иных НПВП.

Практически одновременно было проведено открытое неконтролируемое клиническое исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности применения парентеральной и пероральной форм кеторолака (Кеторола) при купировании умеренной и выраженной боли в спине (не менее 940 мм по ВАШ) [18]. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте 30–65 лет (средний возраст — 49,4 года, мужчин — 17) с дегенеративными поражениями поясничного отдела позвоночника. Диагнозы

были верифицированы на основании результатов клинического и рентгенологического исследований. Длительность лечения пациентов не превышала 5 дней. В начале терапии кеторолак назначался в виде внутримышечных инъекций по 60 мг в сутки (30 мг 2 раза в сутки) на протяжении 2 дней, а затем в таблетированной форме по 20 мг в сутки. В период проведения исследования исключался прием иных НПВП.

В ходе проведенного исследования установлено, что в результате 5-дневного курса применения кеторолака интенсивность БС по ВАШ достоверно снижалась, причем после парентерального введения первой дозы препарата она уменьшилась с 65,4 до 22,1 мм ( $p < 0,05$ ). Одновременно нарастал объем активных движений в поясничном отделе позвоночника, что нашло свое отражение в результатах выполнения тестов Томайера (увеличение объема движений на 33% от исходных показателей) и Шобера (увеличение на 25%). На основании полученных данных авторы сделали вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости кеторолака. Представляется важным, что при оценке безопасности препарата только у 16% пациентов были выявлены побочные эффекты (гастралгия, чувство переполнения желудка, головная боль, сопровождающаяся подъемом артериального давления). Указанные побочные явления не были выраженными и не потребовали отмены препарата или изменения схемы его дозирования.

На протяжении последних лет накоплен значительный опыт применения кеторолака не только у пациентов с болевыми скелетно-мышечными синдромами, но и другими патологическими состояниями в неврологии, связанными с интенсивным болевым синдромом. Несомненный интерес представляет возможность применения препарата для купирования острого приступа мигрени. Результаты мета-анализа 8 рандомизированных клинических исследований (включен 321 пациент, из них 141 получал кеторолак парентерально), отобранных из 32, посвященных возможности его применения при приступе мигрени, показали, что препарат способен эффективно купировать приступ гемикрании [20]. Оказалось, что по способности устранять приступ боли кеторолак превосходил суматриптан, вводимый перорально, при этом применение его не ассоциировано с риском развития зависимости, что может наблюдаться при применении некоторых опиоидов, в частности меперидина.

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что кеторолак (Кеторолак) является эффективным и безопасным препаратом для лечения синдрома острой боли в нижней части спины. Применение у таких пациентов кеторолака (Кеторолак) по своей эффективности не только превосходит многие НПВП, но и не уступает слабым опиоидам. При соблюдении режима приема препарат хорошо переносится больными и не вызывает серьезных побочных эффектов.

*Список литературы находится в редакции.  
Впервые статья была опубликована  
в РМЖ, 2013, №10.*



# Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли

## Клинические рекомендации Федерального государственного бюджетного учреждения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, г. Москва, 2011

**Учреждение-разработчик:** «ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России».

**Авторы:** Н.А. Осипова, д. мед. н., профессор; Г.Р. Абузарова, к. мед. н.; В.В. Петрова, к. мед. н.

*Представленные клинические рекомендации посвящены основам системной фармакотерапии острой и хронической боли. Приведены все основные группы современных опиоидных и неопиоидных анальгетических средств: описаны их свойства, показания и противопоказания к применению, технологии клинического использования, разработаны эффективные и безопасные методы анальгетической терапии при хроническом болевом синдроме у онкологических больных и при острой боли, связанной с хирургическими или другими медицинскими инвазивными вмешательствами. Рассмотрен единый подход к лечению острых и хронических болевых синдромов, основанный на дифференцированном назначении анальгетиков в зависимости от типа и интенсивности боли. При боли, требующей применения опиоидного анальгетика, последний рекомендуется сочетать с неопиоидными и адъювантными средствами. Это повышает эффективность обезболивания и уменьшает возможные побочные эффекты и осложнения анальгетической терапии. Указывается на ответственность врачей и главных врачей медицинских учреждений, лицензированных на право участия в легальном обороте наркотических средств, за своевременное назначение и выписывание опиоидных анальгетиков пациентам с сильными болевыми синдромами для облегчения боли и страданий.*

*Клинические рекомендации предназначены для анестезиологов-реаниматологов, онкологов, хирургов, участковых врачей и врачей других специальностей, имеющих дело с болевыми синдромами; могут быть использованы в онкологических, хирургических и других лечебных медицинских учреждениях, лицензированных на право участия в легальном обороте наркотических и других контролируемых лекарственных средств.*

### Введение

Многие острые и хронические заболевания, медицинские вмешательства и травмы сопряжены с болью,

требующей применения анальгетических средств. Боль подразделяют на острую (ОБ) и хроническую (ХБ).

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1994) под острой (преходящей) болью следует понимать боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием, продолжается от 1–3 месяцев до многих лет.

Неустранимая ОБ приводит к разнообразным осложнениям (сердечно-сосудистым, респираторным, тромбоэмболическим и др.), связанным с болевой рефлекторной импульсацией и иммобилизацией пациента и может также стать причиной развития хронической боли.

В то время как ОБ представляет собой симптом, имеющий физиологическое сигнальное значение для организма, длительно существующую боль при хронических заболеваниях следует рассматривать как хронический болевой синдром (ХБС), характеризующийся структурными и функциональными изменениями болевой (ноцицептивной) нервной системы и серьезными психологическими проблемами. Комплекс симптомов, характеризующих ХБС и резко нарушающих качество жизни пациентов (снижение иммунитета, повышенная заболеваемость, расстройства сна, аппетита, нутритивного статуса, зависимость от лекарств, членов семьи, медицинского персонала, потеря работы и социального статуса, страх, депрессия, суицидальные настроения), является основанием для отнесения ХБС к разряду самостоятельного заболевания, что провозглашено декларацией Европейской федерации членов Международной ассоциации по изучению боли (European Federation of IASP Chapters. EFICs declaration on pain as a major health care problem, a disease in its own right; [www.efic.org](http://www.efic.org)).

Этим объясняется особая медико-социальная и экономическая значимость ХБС для здравоохранения всех стран мира. Миллионы людей в мире страдают от ХБС



разного происхождения и не получают полноценной терапии. В развивающихся странах, к которым в этом аспекте принадлежит и Россия, в среднем 20% всей популяции взрослого населения живут с персистирующей болью, причем только у 1–2% ХБС вызван злокачественными заболеваниями; у 30–40% он обусловлен скелетно-мышечной патологией и заболеваниями суставов, 30% — отмечают боль в спине и шее, остальные — головную и другие виды боли.

Наиболее распространенным и удобным методом лечения ОБ и ХБС является системная фармакотерапия, т.е. терапия, при которой анальгетическое средство оказывает свое действие после всасывания в кровь при различных способах введения (внутрь, ректально, при аппликации на слизистую оболочку рта, носа, на кожу, а также путем инъекций).

Выбор средств обезболивания определяется рядом факторов, к основным из которых относятся этиология, интенсивность, тип боли, индивидуальные особенности пациента.

По этиологическому признаку следует, прежде всего, выделять онкологическую и неонкологическую боль. Боль, обусловленная прогрессированием онкологического процесса, имеет место у больных с плохим прогнозом для жизни, носит хронический характер, почти всегда достигает высокой интенсивности и, как правило, требует длительной терапии наркотическими анальгетиками. Разнообразные широко распространенные неонкологические ХБС в ревматологии, неврологии и др. чаще всего подлежат назначению неопиоидных анальгетиков, назначаемых на фоне соответствующей патогенетической терапии, модулирующей течение основной болезни, сопровождающейся болью. Однако тяжелые неонкологические хронические заболевания, особенно в периоды обострений, могут также сопровождаться сильным ХБС, не купируемым неопиоидными анальгетиками и потому требующим подключения опиоидной терапии.

Интенсивность боли определяет выбор средства обезболивания соответствующего анальгетического потенциала. Традиционная тактика, рекомендуемая ВОЗ (1986, 1990) для лечения хронической раковой боли, заключается в назначении при слабой боли неопиоидных анальгетиков (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, парацетамол), при умеренной боли — опиоида средней анальгетической потенции типа трамадола и кодеина, при сильной боли — мощного опиоидного анальгетика морфинового ряда. При этом для повышения эффективности и переносимости обезболивающей терапии анальгетики следует сочетать с адьювантными и/или симптоматическими средствами по индивидуальным показаниям. Этот принцип ступенчатой анальгетической терапии в зависимости от интенсивности боли применим и к разным видам неонкологической, в том числе острой боли. Устранение слабой боли обычно не представляет сложности, учитывая доступность широкого круга безрецептурных неопиоидных анальгетиков разных фармакологических групп (НПВП, препараты на основе парацетамола, метамизола/анальгина).

При боли от умеренной до сильной, которая не устраняется неопиоидными анальгетиками, требуется опиоидный анальгетик, выписываемый врачом на специальном

рецептурном бланке для сильнодействующих или наркотических средств (в зависимости от принадлежности конкретного опиоида к той или иной группе). Больным, находящимся в стационаре, запись о назначении опиоида делается врачом в истории болезни пациента.

Наиболее распространенная сильная ОБ, требующая применения опиоидов, связана с хирургическими и другими инвазивными вмешательствами, травмами, почечной или печеночной коликой, ишемией (при инфаркте миокарда и др.).

Назначение больному опиоидного анальгетика при сильном неонкологическом ХБС может потребоваться как в связи с обострением хронического заболевания (сильная суставная боль, боль в спине, тяжелая периферическая нейропатия при сахарном диабете и др.), так и при противопоказаниях или осложнениях терапии вышеуказанными неопиоидными анальгетиками. Назначение и выписывание опиоидного анальгетика во всех перечисленных случаях неонкологической острой и хронической боли может осуществляться врачами-специалистами разного профиля (после обоснования такой тактики в амбулаторной карте или истории болезни пациента) согласно правилам, определенным нормативными документами Минздрава РФ.

В процессе лечения ОБ и ХБС не следует допускать так называемых прорывов боли, дестабилизирующих терапию, поэтому важен не только правильный выбор анальгетика, но и назначение его в адекватной дозе и с интервалами, не допускающими возврата боли.

Тип боли влияет на выбор анальгетического средства (или нескольких средств) определенных фармакологических групп в зависимости от патогенеза болевого синдрома. Выделяют ноцицептивную (простую, неосложненную) и нейропатическую (патологическую) боль. Ноцицептивная боль связана с раздражением периферических нервных окончаний (ноцицепторов) при наличии очага повреждения или патологического процесса в тканях или органах, сопровождающегося нарушением клеточных мембран и выделением периферических медиаторов боли и воспаления (главные из них — простагландины и кининоподобные пептиды). Боль этого типа поддается действию традиционных неопиоидных и опиоидных анальгетиков. Нейропатическая боль формируется на фоне персистирующего болевого очага в результате нарастающего перевозбуждения или повреждения периферических и/или центральных болевых структур и характеризуется особо тяжелыми болевыми ощущениями и расстройствами разных видов чувствительности. В основе нейропатической боли лежат сложные механизмы: нарушение функционирования нейрональных ионных каналов, перевозбуждение нейронов за счет избыточного поступления ионов  $Ca^{2+}$ , простагландинов; освобождение в спинальных болевых структурах особых болевых нейротрансмиттеров (глутамат, оксид азота, нейрокинин, простагоиды и др.). Нейропатический болевой синдром может быть следствием онкологических и неонкологических заболеваний, тяжелых травм и оперативных вмешательств (фантомный, посттравматический, постхолецистэктомический и др.). Он может развиваться из простого ноцицептивного болевого синдрома вследствие его неэффективной терапии. При нейропатическом ХБС традиционные неопиоидные и даже опиоидные



анальгетики малоэффективны, требуется сложная комплексная терапия с использованием специальных патогенетических средств (антагонисты глутамата,  $Ca^{2+}$ , нейрокинина, ГАМК-позитивные препараты и др.), а также применение инвазивных методов (регионарные, симпатические блокады и др.), что возможно только в специализированном центре лечения боли. Отсюда важный вывод: во избежание трудно купируемого нейропатического ХБС терапия должна начинаться сразу при его появлении, а при прогнозируемой боли (например, плановое оперативное вмешательство) необходимо обеспечение превентивной анальгезии и ее непрерывное поддержание во время и после операции по системе, описываемой в данных методических указаниях.

Индивидуальные особенности пациента имеют большое значение в выборе средств обезболивания, которые должны быть не только эффективными, но и безопасными для больного. Анальгетики всех фармакологических групп обладают, наряду с анальгетическим, различными побочными свойствами, которые необходимо учитывать при назначении конкретного препарата пациенту. Каждой группе опиоидных и неопиоидных анальгетиков присущ свой спектр побочных эффектов, которые могут создавать противопоказания для лиц с определенными ограничениями функций и осложненным анамнезом. Во избежание ятрогенных осложнений выбор как опиоидного, так и неопиоидного анальгетика для конкретного пациента должен быть индивидуальным, с учетом сопутствующих заболеваний и возможности их обострения под влиянием средств обезболивания.

В настоящих методических указаниях систематизированы и обоснованы механизмы и проявления острых и хронических болевых синдромов (с акцентом на острый послеоперационный и хронический онкологический) и принципы их фармакотерапии у взрослых пациентов с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и условий российского здравоохранения.

### Показания и противопоказания к применению метода

**Показания:** лечение острой боли и хронических болевых синдромов.

**Показания к назначению неопиоидных анальгетиков:** острая и хроническая боль слабой интенсивности.

**Противопоказания и ограничения к назначению неопиоидных анальгетиков:**

- для НПВП — язвенная болезнь, бронхиальная астма, почечная недостаточность, гиповолемия, тромбоцитопения, геморрагические проявления;
- для парацетамола — печеночная и почечная недостаточность;
- для метамизола — нейтропения, почечная недостаточность, гиповолемия.

**Показания к назначению опиоидных анальгетиков:** острая и хроническая боль средней и высокой интенсивности, не устраняемая неопиоидными анальгетиками.

**Противопоказания к назначению опиоидных анальгетиков:**

- угнетение центральной нервной системы (ЦНС) любого генеза;
- нарушения дыхания и кровообращения;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;

- одновременный прием ингибиторов МАО (и 2 недели после их отмены);
- эпилепсия, не контролируемая лечением;
- повышенное внутричерепное давление.

**Противопоказанием к назначению любого из неопиоидных и опиоидных анальгетиков:** известная непереносимость больным конкретного препарата.

### Материально-техническое обеспечение

Все представленные в данных методических указаниях лекарственные средства (табл. 1–3) разрешены к медицинскому применению в России, и их использование не сопряжено с какими-либо сложностями.

Анальгетические лекарственные средства подразделяют на неопиоидные, комбинированные (включают неопиоидный и опиоидный компоненты) и опиоидные. Важным дополнительным элементом анальгетической фармакотерапии являются применяемые по соответствующим показаниям адъювантные и симптоматические средства, повышающие эффективность терапии и нивелирующие или предотвращающие ее побочные эффекты. Все неопиоидные анальгетики являются ненаркотическими и отпускаются в аптеке свободно или по обычному рецепту врача. Среди опиоидных анальгетиков большая часть относится к разряду наркотических средств, на которые распространяются специальные правила учета, назначения, выписывания, отпуска, отчетности. Некоторые опиоиды не причислены к наркотическим средствам ввиду их низкого наркотического потенциала, т.е. способности вызывать пристрастие (психическую зависимость) и относятся к числу «сильнодействующих», система работы с которыми более проста. Эти особенности важны для правильного назначения, выписывания и медицинского использования анальгетических препаратов.

Важным условием эффективности и безопасности системной фармакотерапии острой и хронической боли является знание врачами не только ее клинических основ, но и правил работы с сильнодействующими и наркотическими средствами, установленных соответствующими нормативными и регламентирующими документами, приказами Минздравсоцразвития РФ, имеющимися в распоряжении администрации каждого медицинского учреждения, лицензированного на право участия в легальном (медицинском) обороте наркотиков и других контролируемых государством лекарств.

### 1. Неопиоидные анальгетики

Неопиоидные анальгетики (табл. 1 — п.п. 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5) включают препараты пяти фармакологических групп: НПВП, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), производные пиразолона, производные параацетаминофенола и флупиртин.

Неопиоидные анальгетики являются ненаркотическими препаратами. Отпускаются без рецепта (кроме флупиртина). Однако это не означает, что они полностью безопасны и могут применяться бесконтрольно. При назначении больному любого из неопиоидных анальгетиков разных фармакологических групп необходимо информировать его об опасности превышения рекомендуемых доз, так как все эти препараты обладают определенными побочными эффектами. Флупиртин отпускается



**Таблица 1. Средства лекарственной терапии боли (неопиоидные и комбинированные анальгетики, ненаркотические)**

№ п/п	Международное название	Форма выпуска
<b>1. Неопиоидные анальгетики</b>		
<i>1.1. Нестероидные противовоспалительные препараты</i>		
1	Ацетилсалициловая кислота [N02BA01]	Таблетки 250 мг, 500 мг; таблетки шипучие 500 мг
2	Декскетопрофен [M01AE17]	Таблетки 25 мг
3	Диклофенак [M01AB05], [M02AA15]	Таблетки 50 мг, таблетки ретард 100 мг, суппозитории ректальные 100 мг, раствор для инъекций (ампулы) 25 мг/5 мл; 75 мг/3 мл, гель для наружного применения 1%, 5%
4	Ибупрофен [M01AE01]	Таблетки 200 мг, таблетки 400 мг
5	Кетопрофен [M0A03]	Капсулы 50 мг, 320 мг, таблетки форте 100 мг, таблетки ретард 150 мг, суппозитории 100 мг, 160 мг; раствор для инъекций (ампулы) 100 мг/2 мл, 160 мг/2 мл; лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора 100 мг (с растворителем), гель для наружного применения 2,5%, крем 5%
6	Кеторолак [M01AB15]	Раствор для инъекций (ампулы) 30 мг/мл, таблетки 10 мг
7	Лорноксикам [M01AC05]	Таблетки 4 мг, 8 мг; таблетки рапид 8 мг, лиофилизированный порошок для инъекций с растворителем 8 мг
<i>1.2. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2)</i>		
8	Мелоксикам [M01AC06]	Таблетки 7,5 мг, 15 мг; субстанция порошок
9	Нимесулид [M01AX17]	Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг — 2 г
10	Целекоксиб [M01AH01]	Капсулы 100 мг, 200 мг
<i>1.3. Производные пиразолона</i>		
11	Метамизол натрия [N02BB02]	Таблетки 500 мг, раствор для инъекций (ампулы) 25%, 50% — 1 мл, 2 мл
<i>1.4. Производные пара-ацетаминофенола</i>		
12	Парацетамол [N02BE51]	Таблетки 500 мг, таблетки растворимые 500 мг, раствор для инфузий — 10 мг/1 мл; флакон 1000 мг/100 мл
<b>2. Препараты комбинированного состава (неопиоидный + опиоидный компоненты)</b>		
13	Парацетамол + Трамадол [N02AX52]	Таблетки: парацетамол 325 мг, трамал 37,5 мг
14	Парацетамол + Кодеин + Кофеин [N02BE71]	Таблетки: парацетамол 500 мг, кодеина фосфата полугидрат 8 мг, кофеин 30 мг

по обычному рецепту врача. В случае неэффективности назначенного неопиоидного анальгетика в максимальной рекомендуемой дозе пациент должен обратиться к врачу для коррекции терапии, а не превышать дозу.

Все неопиоидные анальгетики имеют ограниченную анальгетическую активность и не способны устранять сильную боль, но могут ослаблять ее и уменьшать потребность в опиоидах.

### 1.1. НПВП

Основной механизм действия НПВП связан с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и торможением образования простагландинов (ПГ). Избыточная продукция ПГ происходит при нарушении клеточных мембран в результате травмы, воспалительных и опухолевых заболеваний. ПГ являются основным медиатором, возбуждающим периферические нервные окончания

и центральные сенсорные нейроны, пусковым фактором боли и воспаления. НПВП оказывают выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие за счет угнетения продукции ПГ в очаге боли и воспаления.

НПВП относятся к неселективным ингибиторам ЦОГ, т.е. ингибируют не только ЦОГ-2, ответственную за продукцию медиатора боли и воспаления ПГ-E2, но и ЦОГ-1, участвующую в регуляции некоторых важных физиологических процессов (почечный кровоток, агрегация тромбоцитов, защита слизистой оболочки желудка). Поэтому наряду с анальгетическим и противовоспалительным действием НПВП могут приводить к побочным явлениям и осложнениям: раздражению и эрозированию слизистой оболочки желудка, снижению функции почек, задержке воды в организме, повышенной кровоточивости. Возможны аллергические реакции



Таблица 2. Средства лекарственной терапии боли (опиоидные анальгетики)

№ п/п	Международное и торговое названия [код АТС]	Форма выпуска
<i>1. Опиоидные анальгетики группы сильнодействующих лекарственных средств</i>		
1	Буторфанол [N02AF01]	Раствор для инъекций 2 мг/мл (ампулы); раствор для в/м введения 2 мг/мл (шприц-тюбик)
2	Налбуфин [N02AF02]	Раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл – 1 мл, 2 мл
3	Трамадол [N02AX02]	Капсулы 50 мг; раствор для инъекций (ампулы): 50 мг/1 мл, 100 мг/2 мл; таблетки ретард 100 мг, 200 мг
<i>2. Опиоидные анальгетики наркотические</i>		
4	Бупренорфин [N02AE01]	Трансдермальная терапевтическая система 35 мкг/ч, 52,5 мкг/ч, 70 мкг/ч
5	Дигидрокодеина тартрат, ДГК-континус [N02AA08]	Таблетки пролонгированные 60 мг, 90 мг, 120 мг
6	Морфина гидрохлорид [N02AA01]	Раствор для инъекций 1% – 1 мл, шприц-тюбик 1% – 1 мл, таблетки 10 мг;
7	Морфина сульфат континус [N02AA01]	Таблетки пролонгированные 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг
8	Смесь гидрохлоридов морфина и других алкалоидов опия [N02AX]	Раствор для подкожных инъекций (ампулы) 1%, 2% – 1 мл
9	Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин [N02AD01]	Таблетки буккальные 10 мг, 20 мг
10	Тримеперидин [N01AH]	Раствор для инъекций 1%, 2% (ампулы) – 1 мл, таблетки 25 мг, субстанция-порошок
11	Фентанил [N01AH01]	Раствор для инъекций (ампулы) 0,005% 1 мл, 2 мл; трансдермальная терапевтическая система 12,5, 25, 50, 100 мкг/ч
<i>3. Антагонисты опиоидных рецепторов</i>		
12	Налоксон [V03AB15]	Раствор для инъекций (ампулы) 0,4 мг/1 мл

на НПВП разной степени тяжести, включая бронхоспазм. Противопоказаниями к назначению НПВП являются анамнестические данные об аллергических проявлениях на какой-либо препарат этого ряда, язвенная болезнь, нарушение функции почек или печени, беременность и кормление грудью. Ограничением служат бронхиальная астма, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания

Указанные побочные эффекты менее выражены у препаратов, обладающих более селективным ингибирующим действием на ЦОГ-2 (табл. 1: целекоксиб, нимесулид, мелоксикам, рофекоксиб), однако эти препараты тоже не лишены побочных свойств, опыт их клинического применения пока невелик, стоимость весьма высока. Они могут индуцировать повышение артериального давления, отеки, тенденцию к тромбообразованию. НПВП в настоящее время продолжают занимать главное место как эффективные анальгетические и противовоспалительные средства с предсказуемыми побочными эффектами и более доступные в экономическом отношении.

Традиционные рекомендации ВОЗ (1999) предусматривают применение из числа НПВП одного из трех так называемых эссенциальных (образцовых) препаратов как наиболее изученных — аспирин, ибупрофен, индометацин. Однако в последние годы в мировой медицине широко используется ряд новых НПВП с лучшими свойствами. Выбор НПВП следует осуществлять с учетом особенностей препарата, клинической ситуации и факторов риска.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является анальгетиком с противовоспалительным компонентом действия, у них также значительно выражены побочные эффекты (раздражение и эрозирование слизистой оболочки желудка, потеря крови с калом и др.). Не следует превышать суточные дозы АСК 4 г в связи с повышением опасности указанных неблагоприятных явлений. Ибупрофен (максимальная суточная доза 1,2 г) имеет менее выраженное гастротоксическое действие, чем аспирин и индометацин. Каждый из этих традиционных анальгетиков уступает по своим основным свойствам (анальгетическому и противовоспалительному) НПВП последнего поколения, таким как диклофенак, кетопрофен, лорноксикам, получившим широкое применение в современной медицине. Эти препараты представлены в разнообразных лекарственных формах (табл. 1), их анальгетические дозы при системном применении (внутрь, ректально, парентерально) составляют для диклофенака 150–200 мг/сут, кетопрофена 200–300 мг/сут, лорноксикама 16–24 мг/сут. Препараты диклофенака и кетопрофена имеются также в виде геля и мази для наружного применения при болезненных воспалительных процессах в тканях. Наличие у лорноксикама инъекционной формы для внутривенного введения особенно важно при необходимости быстрого достижения обезболивания, а также для длительного его поддержания путем внутривенной инфузии с помощью дозирующих устройств в хирургии. При часто встречающихся вариантах воспалительной боли (обострение боли



Таблица 3. Средства лекарственной терапии боли (адьювантные и симптоматические лекарственные препараты)

№ п/п	Международное и торговое названия [код АТС]	Форма выпуска
<i>Глюкокортикостероиды</i>		
1	Дексаметазон [N02AB02]	Таблетки 0,5 мг, раствор для инъекций (ампулы) 4 мг и 5 мг — 1 мл
<i>Антидепрессанты</i>		
3	Амитриптилин [N06AA09]	Таблетки 10, 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл
<i>Противосудоржные средства</i>		
7	Карбамазепин [N03AF01]	Таблетки 200 мг, 100 мг; таблетки ретард 200 мг, 400 мг, субстанция-порошок
10	Прегабалин [N03AX16]	Капсулы 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 мг
11	Габапентин [N03AX12]	Капсулы 100, 300, 400 мг, субстанция-порошок
12	Ламотриджин [N03AX09]	Таблетки 25, 50, 100 мг; таблетки жевательные/растворимые 5, 25, 100 мг; субстанция-порошок
<i>Транквилизаторы</i>		
13	Диазепам [N05BA01]	Таблетки 5 мг; раствор для инъекций (ампулы) 0,5% 2 мл
14	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин [N05BX]	Раствор для инъекций (ампулы) 3% и 0,1% — 1 мл; таблетки 0,5, 1,0, 2,5 мг; субстанция-порошок
<i>Агонисты адренергических <math>\alpha_2</math>-рецепторов</i>		
17	Клонидин [C02AC01]	Таблетки 0,075 и 0,15 мг; раствор для инъекций (ампулы) 100 мкг/мл — 1 мл; субстанция-порошок
<i>Миорелаксанты центрального действия</i>		
22	Толперизон [M03BX04]	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 150 мг; раствор для в/м введения 10% (ампулы) 1,0 мл; субстанция-порошок
23	Тизанидин [M03BX02]	Таблетки 2 мг, 4 мг; субстанция-порошок
<i>Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов</i>		
24	Дифенгидрамин [R06AA02]	Таблетки 30, 50, 100 мг; раствор для инъекций (ампулы) 1% — 1 мл
25	Хлоропирамин [R06AC03]	Таблетки 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл — 1 мл
26	Клемастин [R06AA04]	Раствор для инъекций (ампулы) 1 мг/мл — 2 мл; таблетки 1 мг
<i>Противорвотные средства</i>		
28	Метоклопрамид [A03FA01]	Таблетки (блистеры) 10 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг — 2 мл
29	Ондансетрон [A04AA01]	Таблетки лингвальные 4 мг, 8 мг; таблетки 4 мг, 8 мг; раствор для инъекций (ампулы) 4 мг/2 мл, 8 мг/4 мл; суппозитории ректальные 16 мг
<i>Антипсихотические средства (нейролептики)</i>		
30	Галоперидол [N05AD01]	Раствор для инъекций (ампулы) 5 мг/мл; таблетки 1, 5, 10 мг
<i>Спазмолитические средства</i>		
39	Дротаверин [A03AD02]	Раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл — 2 мл; таблетки 40 мг
<i>M-холиноблокаторы</i>		
40	Атропина сульфат [A03BA01]	Раствор для инъекций (ампулы) 0,1% — 1 мл; 0,05% — 1 мл; таблетки 0,5 мг
41	Платифиллин [A03A]	Раствор для инъекций (ампулы) 0,2% — 1 мл; таблетки 5 мг
<i>Местноанестезирующие средства</i>		
44	Бензокаин [D04BC04]	Таблетки 300 мг; субстанция-порошок
45	Прокаина гидрохлорид [N01BA02]	Раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл 10 мл; 0,5%, 1,0%, 2,0% — 1 мл
46	Лидокаина гидрохлорид [N01BB02]	Раствор для инъекций: 100 мг/мл 2 мл; 20 мг/мл 2 мл; 10 мг/мл 10 мл; спрей для местного применения дозированный 100 мг/мл 25 г; гель интрауретральный 12,5 г, шприцы одноразовые гофрированные полипропиленовые; ТТС (лидокаин 700мг), саше 5 пачки; крем для наружного применения, лидокаин 25 мг/1 г, прилокаин 25 мг/1 г, тубы 5 и 30 г



в спине, суставах, зубная боль, постманипуляционная боль) хорошее обезболивание быстро достигается при использовании новой лекарственной формы лорноксикама (таблетки рапид). При острой боли (послеоперационной, травматической, зубной) эффективен также НПВП кеторолак (60–90 мг/сут внутримышечно). Продолжительность терапии этим препаратом не должна превышать 5 суток ввиду возможных гастротоксических проявлений и других побочных эффектов. Препарат не следует назначать для длительной терапии ХБС.

Опасно проводить терапию любым НПВП у пациентов с дефицитом жидкости в организме (гиповолемия) разного генеза из-за возрастания вероятности токсического повреждения почек.

### 1.2. Селективные блокаторы ЦОГ-2

Селективные блокаторы ЦОГ-2: мелоксикам, до 15 мг/сут, нимесулид до 200 мг/сут, целебрекс до 400 мг/сут в пероральных лекарственных формах, несколько уступающие по эффективности лучшим неселективным НПВП, имеют преимущество перед последними благодаря менее выраженному гастротоксическому действию, но могут способствовать повышению артериального давления, задержке жидкости в организме, возможны аллергические реакции. Широкое применение препаратов этой группы сдерживается их высокой стоимостью.

### 1.3. Производные пиразолона

Метамизол натрия оказывает анальгетическое действие, сопоставимое с действием НПВП, и отличается от последних слабо выраженным противовоспалительным эффектом и наличием небольшого спазмолитического компонента. Препарат широко применяется в России и во многих других странах благодаря эффективности при различных видах боли и доступности для населения. В некоторых странах метамизол исключен или ранее был временно исключен из клинического применения. В отдельных странах он является рецептурным препаратом ввиду возможного гематотоксического действия, что является очень редким осложнением (1 случай на 1 млн пациентов), связанным с генетическими особенностями индивидуума. Тяжелые осложнения, в том числе со смертельным исходом, известны и при применении НПВП (перфоративная язва желудка, желудочное кровотечение, почечная недостаточность, анафилактический шок) и парацетамола (печеночная недостаточность, анафилаксия). Отказ от клинического применения метамизола на данном этапе следует считать преждевременным, поскольку он расширяет возможности неопиоидной терапии острой и хронической боли, особенно при противопоказаниях к назначению НПВП (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тромбоцитопения, склонность к кровотечениям) и парацетамола (нарушение функции печени, локальные некрозы печени).

Побочные эффекты метамизола могут проявляться аллергическими реакциями разной степени выраженности, угнетением кроветворения (гранулоцитопения, особенно при длительной терапии значительными дозами), нарушением функции почек (особенно у дегидратированных пациентов). Препарат отличается хорошей растворимостью и биодоступностью, представлен в виде таблеток

для приема внутрь и растворов для инъекций в ампулах для внутримышечного и внутривенного введения (табл. 1). Наличие быстродействующих инъекционных форм определяет применение метамизола (в том числе в комбинации со спазмолитиками) в хирургии, урологии, травматологии и других областях медицины, сопряженных с болевыми синдромами и инвазивными вмешательствами. Дозы метамизола при длительном приеме внутрь не должны превышать: разовая — до 1 г, суточная — 3 г. При кратковременной (несколько дней) терапии острого болевого синдрома (послеоперационная боль, почечная, печеночная колики), при отсутствии противопоказаний и при хорошей переносимости дозы метамизола в виде инъекций могут составлять: разовая — 1,0–1,5 г, суточная — до 4,0 г (применительно к баралгину — соответственно 2–3 мл и 8 мл). Противопоказаниями к такой терапии являются отсутствие сведений о состоянии гемограммы, наличие у пациента нейтропении, обезвоживания, почечной недостаточности, бронхиальной астмы, беременности. Лечение метамизолом следует проводить на фоне достаточного приема жидкости через рот или (в условиях стационара) внутривенного введения инфузионных растворов. При длительной терапии ХБС метамизолом необходим периодический контроль показателей крови (общий анализ крови ежемесячно). Существует также широкий перечень поликомпонентных анальгетических препаратов, содержащих метамизол, которые следует назначать с учетом изложенных правил использования метамизола. Не следует назначать больному одновременный прием НПВП и метамизола из-за опасности сочетанного нефротоксического действия. При правильном применении метамизол эффективен и вполне безопасен.

### 1.4. Производные пара-ацетаминофенола

Парацетамол оказывает анальгетическое действие без существенного местного противовоспалительного компонента, так как имеет центральный механизм действия (в частности, тормозит продукцию ПГ на уровне спинальных структур ЦНС). В связи с этим он не обладает свойственным НПВП побочным действием на слизистую оболочку пищевого канала (ПК) и не влияет на свертываемость крови. Парацетамол относится к числу неопиоидных анальгетиков, рекомендуемых ВОЗ для лечения онкологического ХБС, и широко применяется как безрецептурный препарат при разных других видах боли. Препарат метаболизируется в печени, выводится почками в течение 24 ч. Разовая доза парацетамола для взрослых составляет 500–1000 мг, безопасная суточная — 4000 мг. В больших дозах парацетамол может оказывать гепатотоксическое действие. Противопоказан при нарушении функции печени и тяжелой почечной недостаточности. При длительном применении следует ежемесячно проводить биохимический контроль функционального состояния печени.

Среди неопиоидных анальгетиков парацетамол является одним из наиболее безопасных при соблюдении рекомендуемых правил клинического применения.

Неинвазивные формы парацетамола для приема внутрь представлены таблетками, растворимыми таблетками, капсулами, сиропом (табл. 1).

Новая лекарственная форма парацетамола в растворе для внутривенной инфузии предназначена для устранения

# ІНФУЛГАН<sup>®</sup>

paracetamol

АНАЛЬГЕТИК, ЩО НАЙБІЛЬШЕ  
ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ В ЄВРОПІ:

- Призначається **78%** післяопераційних хворих<sup>1</sup>



- **СИЛЬНИЙ НЕОПІОЇДНИЙ АНАЛЬГЕТИК<sup>2</sup>**
- **БАЗИСНИЙ КОМПОНЕНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ<sup>2,3</sup>**
- **ІНГІБІТОР ЦОГ-3<sup>4,5</sup>**

**ЮРІЯ·ФАРМ**

[www.uf.ua](http://www.uf.ua)

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



Лідер ринку  
інфузійних препаратів  
України



1. PharmaSavvy market research 2009; 2. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 2010; 3. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice (ESRA); 4. Timothy D Warner et al, Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? PNAS October 15, 2002, Vol 99, No.21: 13371-13373; 5. Chandrashekar N.V et al, COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. PNAS, Oct 15, 2002, Vol 99, No.21, 13926-13931  
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України № UA/11955/01/01 від 03.01.12 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці. Склад: діюча речовина: парацетамол; 1 мл розчину містить парацетамолу 10 мг.

\*\*\*

Спосіб застосування та дози для дорослих та дітей з масою тіла 50 кг та більше. Максимальна разова доза становить 1000 мг парацетамолу. Максимальна добова доза – 4 г. Інтервал між введенням препарату повинен становити не менше 4 годин. Можливі побічні реакції. Нездужання, реакції гіперчутливості, анафілактичний шок, артеріальна гіпотензія, зростання рівня печінкових трансаміназ, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, просте або уртикарне висипання на шкірі. Застосування в період вагітності або годування груддю. Даних стосовно негативного впливу парацетамолу для внутрішньовенного застосування на розвиток плода або фетотоксичні ефекти немає, однак перед застосуванням препарату слід уважно оцінити співвідношення користь/ризик та протягом застосування препарату за вагітною жінкою потрібно встановити ретельне спостереження. Діти. Застосовують дітям віком від 1 року з масою тіла більше 10 кг тільки для симптоматичного лікування болю та гіпертермії у післяопераційних хворих. Категорія відпуску. За рецептом.

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
- >> Лабораторія
- >> Фарма
- >> ТехФарм
- >> Оптика
- >> Стоматологія
- >> Медицина катастроф
- >> 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





боли, связанной с хирургическим и другим инвазивным вмешательством или травмой. Инфузия парацетамола может быть также применена при необходимости быстрого устранения любой другой боли, а также для купирования гипертермического синдрома, особенно при невозможности приема парацетамола внутрь. Парацетамол выпускается в виде стерильного раствора 1000 мг в 100 мл во флаконах. Однократная доза у взрослых составляет 1000 мг, максимальная суточная — 4000 мг. Болеутоляющее действие парацетамола более выражено и быстрее проявляется, чем при пероральном приеме аналогичной дозы парацетамола (к 15-й минуте против 40–60 мин). Период полувыведения препарата у взрослых равен в среднем 2,7 ч. Указанные фармакологические характеристики препарата делают целесообразным его использование в хирургии для превентивной базисной послеоперационной аналгезии, начиная с момента окончания операции или даже с этапа вводной анестезии с последующим ее продолжением после окончания операции (табл. 4, 5), что улучшает качество послеоперационного обезболивания и уменьшает потребность в опиоидном анальгетике.

Следует подчеркнуть, что неопиоидные анальгетики имеют разный спектр побочных свойств, что позволяет врачу в конкретной клинической ситуации подобрать и назначить больному наиболее безопасный из них с учетом индивидуальных особенностей организма и сопутствующих заболеваний.

При неэффективности неопиоидного анальгетика или сочетания анальгетиков двух разных групп (например, НПВП и парацетамола, метамизола и парацетамола) показано дополнительное назначение опиоидного анальгетика или одного из официальных комбинированных анальгетиков.

## 2. Комбинированные анальгетики

Для лечения ХБС разной этиологии определенный интерес представляют комбинированные препараты на основе парацетамола в сочетании с малыми наркологически безопасными дозами слабых опиоидных анальгетиков — кодеина или трамадола. Эти комбинированные препараты превосходят по эффективности парацетамол в чистом виде и не относятся к наркотическим средствам.

*Комбинация парацетамола (500 мг), кодеина (8 мг) и кофеина (30 мг) повышает качество аналгезии, достигаемой при изолированном применении такой же дозы парацетамола. Препарат представлен в виде таблеток и растворимых таблеток. Разовая доза составляет 1–2 таблетки (0,5–1,0 г в расчете на парацетамол), суточная — до 6–8 таблеток (максимально 4 г парацетамола, 64 мг кодеина и 240 мг кофеина).*

*Комбинированный препарат в таблетках для приема внутрь, включающий безопасные дозы парацетамола (325 мг) и трамадола (37,5 мг). Первый обеспечивает быстрое начало анальгетического эффекта, второй усиливает и пролонгирует его. Разовая доза комбинации парацетамола и трамадола составляет 1–2 таблетки (максимально — 650 мг парацетамола и 75 мг трамадола), суточная — максимум 8 таблеток (2600 мг парацетамола и 300 мг трамадола). У пациентов старше 75 лет интервал между приемом разовых доз анальгетика должен быть не менее 8 ч. Препарат*

эффективен при острых и хронических болевых синдромах средней интенсивности разного генеза, о чем свидетельствуют данные мировой литературы и результаты применения комбинации парацетамола и трамадола в амбулаторных медицинских учреждениях России у более 10 тысяч пациентов с разными видами боли. Противопоказаниями к назначению препарата являются печеночная и дыхательная недостаточность, эпилепсия, беременность, кормление грудью, одновременный прием алкоголя (усиливает токсическое действие на печень), седативных средств, препаратов, содержащих парацетамол и трамадол. Отнесен к средствам, подлежащим предметно-количественному учету, и выписывается врачом на рецептурном бланке формы 148-1/у-88 со штампом медицинского учреждения «Для рецептов». Условия выписывания средств этой группы льготным категориям граждан определяются новым Приказом Минздравсоцразвития РФ №110 от 12.02.2007 г.

## 3. Опиоидные анальгетики

Опиоидные анальгетики (табл. 2) являются основным средством лечения болевых синдромов средней и высокой интенсивности в разных областях медицины. По анальгетическому эффекту они значительно превосходят все известные неопиоидные анальгетики. Опиоидные анальгетики имеют центральный механизм действия, реализующийся путем взаимодействия с опиоидными рецепторами разных отделов ЦНС.

Класс современных опиоидных анальгетиков включает в себя средства с различной анальгетической активностью и разным спектром других дополнительных свойств, что имеет большое значение для правильного выбора опиоида в конкретных клинических ситуациях. Различия в свойствах у разных опиоидов обусловлены их разными взаимоотношениями с опиоидными рецепторами:

- а) сродством к определенному типу рецепторов ( $\mu$ -;  $\kappa$ -;  $\delta$ -рецепторы);
- б) степенью связывания с рецептором (сила и продолжительность эффекта);
- в) конкурентной способностью (антагонизмом) к определенному типу рецепторов.

В соответствии с этим опиоиды могут быть агонистами или антагонистами тех или иных рецепторов, что и определяет присущий каждому опиоиду спектр свойств.

Основное клиническое значение имеют агонисты опиоидных  $\mu$ -рецепторов — истинные наркотики (морфин, фентанил, тримеперидин и др.) препараты с морфиноподобными свойствами, так как именно они обладают наиболее сильным анальгетическим действием. Принципиально важно, что опиоидные рецепторы неспецифичны, и при их активации опиоидным анальгетиком развивается не только аналгезия, но и целый ряд побочных эффектов, включая опасные (угнетение дыхания и сознания, тошнота, рвота, нарушение моторики ЖК, моче- и желчевыводящих путей, слабость, головокружение, иногда психическая дезориентация, галлюцинации). Наряду с перечисленными типичными опиоидными агонистами существует единственный препарат, относящийся к разряду частичных опиоидных агонистов  $\mu$ -рецепторов — бупренорфин. Этот сильный опиоид несколько уступает морфину по анальгетическому



эффекту, имеет менее выраженное дозозависимое депрессивное действие на ЦНС и меньший потенциал толерантности и зависимости, чем у морфина. Как частичному агонисту бупренорфину в отличие от морфина и его аналогов присущ так называемый потолочный эффект (ceiling-effect), т.е. при достижении определенной дозы анальгезия и центральная депрессия перестают нарастать. Бупренорфин обладает также свойством агониста κ-рецепторов, поэтому его относят также к агонистам-антагонистам. В России он причислен к наркотическим средствам.

Соблюдение правил клинического применения наркотических анальгетиков является необходимым условием предотвращения возможных осложнений.

Агонистам κ-рецепторов (буторфанол, налбуфин) присущ несколько иной спектр свойств: менее выраженная, чем у агонистов μ-рецепторов, анальгезия, значительный седативный эффект (сонливость), слабо выраженные депрессия дыхания и другие свойственные морфиноподобным препаратам побочные явления. Важной отличительной особенностью агонистов κ-рецепторов является их антагонизм по отношению к μ-рецепторам, поэтому они являются одновременно антагонистами морфина и его аналогов и относятся к разряду смешанных агонистов-антагонистов. Недопустимо комбинированное применение опиоида μ-агониста и смешанного агониста-антагониста.

Свойствами агонистов δ-рецепторов обладают дериват фенциклидина — кетамин и агонист κ-рецепторов — буторфанол. Кроме умеренно выраженной анальгезии, они могут вызывать дозозависимую активацию кровообращения (артериальная гипертензия, тахикардия), психомоторное возбуждение, эйфорию, галлюцинации.

Опиоиды разных групп отличаются также степенью выраженности таких специфических свойств, как способность вызывать толерантность и зависимость.

Толерантность, т.е. устойчивость к опиоидной анальгезии, связана с «привыканием» рецепторов к применяемой дозе опиоида и снижением анальгетического эффекта при длительной терапии (у морфина толерантность начинает проявляться спустя 2–3 недели), что требует постепенного увеличения анальгетической дозы опиоида.

Зависимость от наркотика (физическая и/или психическая) может формироваться в разные сроки от начала терапии. Физическая зависимость проявляется при внезапном прекращении приема наркотика характерным абстинентным синдромом (психомоторное возбуждение, озноб, спастическая боль в животе, тошнота, рвота, слюнотечение и др.) и требует специальной терапии. Психическая зависимость (пристрастие или наркомания) характеризуется непреодолимой психологической потребностью в получении наркотика (даже при отсутствии боли) для избежания тяжелых эмоциональных переживаний и резкого дискомфорта при прекращении приема наркотика.

Способность вызывать зависимость (наркогенный потенциал) по-разному выражена у опиоидов разных групп. Некоторые опиоиды (трамадол, буторфанол, налбуфин) ввиду минимального наркогенного потенциала не причислены к наркотическим средствам и отнесены к разряду сильнодействующих средств (табл. 2, п. 1), подлежащих предметно-количественному учету, с менее строгими в отличие от наркотиков правилами

выписывания рецептов. В большей степени способностью вызывать зависимость обладают агонисты μ-рецепторов (кроме трамадола). В связи с высокой социальной значимостью этого опасного свойства опиоидных анальгетиков во всех странах существует специальная система контроля за использованием наркотических средств для предотвращения возможных злоупотреблений. Эта система отражена в Единой международной Конвенции о наркотиках (1961), Федеральном законе «О наркотических средствах и психотропных веществах» (1998, №3-ФЗ) и ряде Постановлений Правительства и приказов Минздрава РФ и Минздравсоцразвития РФ. Различия между разными опиоидами по наркогенному потенциалу определяют особенности их учета, назначения, отпуска, использования. Порядок назначения и выписывания опиоидных анальгетиков, входящих в Списки II и III, определяется новым Приказом Минздравсоцразвития РФ от 12.02.2007 г. №110 (вместо прежнего Приказа от 20.08.1999 г. №328).

Большинство опиоидов подвергаются биотрансформации в печени, а их метаболиты выводятся почками, поэтому действие опиоидов может усиливаться у пациентов с нарушенной функцией этих органов и проявляться депрессией ЦНС (седация, угнетение дыхания).

Необходима осторожность при назначении опиоидов больным пожилого и старческого возраста (безопасная анальгетическая доза может быть в 1,5–2 раза ниже, чем у людей среднего возраста).

### 3.1. Опиоиды — группа сильнодействующих лекарственных средств предметно-количественного учета

Опиоиды ряда сильнодействующих: трамадол, буторфанол и налбуфин следует выписывать на рецептурных бланках для сильнодействующих средств №148-1/у-88, заверенных печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов» за подписью врача, выписывавшего рецепт. Условия назначения и выписывания этих лекарственных средств, в том числе льготным категориям граждан, определяются Приказом Минздравсоцразвития РФ от 12.02.2007 г. №110.

*Трамадол* — синтетический опиоид средней анальгетической потенции (0,15 от потенциала морфина), имеет второй — неопиоидный механизм центрального действия (тормозит обратный захват норадреналина и серотонина в структурах ЦНС). Трамадол в терапевтических дозах не вызывает угнетения дыхания и кровообращения, нарушения моторики ЖКТ и мочевыводящих путей; при длительном применении рекомендуемых клинических доз не приводит к развитию психической и физической зависимости, свойственной истинным наркотикам. Может вызывать побочные эффекты (преходящая сонливость/седация, тошнота, головокружение, сухость во рту, редко — рвота), нивелирующиеся в процессе терапии.

Препарат представлен в разных формах: раствор для внутримышечных и внутривенных инъекций (50 мг в 1 мл), капсулы 50 мг, таблетки внутрь пролонгированного действия 100 мг, 200 мг. На современном этапе трамадол является опиоидом выбора в лечении любых ОБС и ХБС средней интенсивности благодаря эффективности,

# Налбуфин инъекции® Rusan Pharma LTD (NALBUPHINE INJECTIONS®)

NALBUPHINUM N02A F02



## Состав и форма выпуска:

р-р д/ин. 10 мг/мл амп. 1 мл, № 10  
Налбуфина гидрохлорид..... 10 мг/мл  
№ UA/9424/01/01  
р-р д/ин. 20 мг/мл амп. 1 мл, № 5  
Налбуфина гидрохлорид..... 20 мг/мл  
№ UA/9424/01/02

## Налбуфин —

опиоидный анальгетик группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов (является агонистом  $\kappa$ -рецепторов и антагонистом  $\mu$ -рецепторов).

**Показания:** болевой синдром сильной и средней интенсивности; как дополнительное средство при проведении анестезии, для снижения боли в пред- и послеоперационный период, обезболивание во время родов.

**Применение:** препарат назначают п/к, в/в и в/м.

Для обезболивания обычная рекомендованная доза составляет 10 мг на 70 кг массы тела, при необходимости введение можно повторять каждые 3–6 ч. Максимальная разовая доза для взрослых — 20 мг, максимальная суточная доза — 160 мг. Продолжительность применения налбуфина зависит от состояния пациента и должна быть по возможности наиболее короткой во избежание психической или физической зависимости.

При применении налбуфина как вспомогательного средства для анестезии необходимы более высокие дозы, чем для обезболивания. Начальная доза — 0,3–3 мг/кг в/в на протяжении 10–15 мин с применением дальнейшей, в случае необходимости, поддерживающей дозы 0,25–0,5 мг/кг в/в медленно.

С осторожностью людям пожилого возраста — применение минимально эффективных доз!

**Побочные эффекты:** головокружение, седация, плаксивость, ощущение усталости, парестезии, сухость во рту, диспепсия, повышенная влажность кожи, приливы, частые позывы к мочеиспусканию. Полный перечень возможных побочных эффектов указан в инструкции для медицинского применения.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к налбуфина гидрохлориду или любому из ингредиентов препарата. Возраст до 18 лет. Препарат не следует применять при угнетении дыхания или выраженном угнетении ЦНС, повышенном внутричерепном давлении, черепно-мозговой травме, остром алкогольном опьянении, алкогольном психозе, выраженном нарушении функции печени и почек.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Во время лечения налбуфином следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами. Специфическим антидотом является налоксона гидрохлорид. В случае интоксикации проводится симптоматическая терапия.

Подробную информацию Вы сможете получить по адресу:

04070, Украина, г.Киев, ул.Почайнинская 70, офис 2,  
телефон/факс +38 (044) 503-78-68



Индивидуальная информация для специалистов здравоохранения

\*\*\*

# CITO TEST

Ш В И Д К І Т Е С Т И

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)



хорошей переносимости как инвазивной, так и разных неинвазивных форм, наркологической безопасности в терапевтических дозах. Терапия трамаолом безопасна при назначении его в дозах: разовая 50–100 мг до 4 раз в сутки, суточная — максимально 400 мг, независимо от способа введения, при соблюдении изложенных выше противопоказаний и ограничений к применению опиоидных анальгетиков. Средняя продолжительность действия введенной дозы обычных лекарственных форм — 6 ч, таблеток ретард — 10–12 ч. Таблетки ретард — специально предназначены для длительной терапии ХБС умеренной интенсивности с приемом дважды в сутки по 100–200 мг. При лечении ХБС трамадол имеет преимущества перед другим опиоидом средней потенции кодеином, так как в отличие от последнего не является наркотиком и не вызывает упорных запоров.

*Буторфанол и налбуфин* являются синтетическими смешанными опиоидными агонистами-антагонистами. Как анальгетики они уступают бупренорфину, морфину и фентанилу. Эти опиоиды в анальгетических дозах оказывают менее выраженное, чем у морфина, угнетающее действие на дыхание, не нарушают моторику ЖКТ, мочевыделительных и желчевыводящих путей. Побочные эффекты обоих препаратов дозозависимы и могут проявляться седацией, тошнотой, головокружением.

Буторфанол также может оказывать активирующее действие на систему кровообращения (повышение артериального давления преимущественно в системе малого круга) и психоэмоциональную сферу (дисфория, редко галлюцинации).

Оба препарата представлены в виде раствора для инъекций в ампулах: буторфанол — 2 мг/мл, налбуфин — 10 мг/мл. Они могут применяться для послеоперационного обезболивания (предпочтительно в абдоминальной хирургии). Разовая доза буторфанола составляет 2–4 мг, продолжительность действия — 8 ч, суточная доза — 6–8 мг внутримышечно. Налбуфин назначают в разовой дозе 10–20 мг, суточная доза составляет 30–60 мг внутримышечно. Основное побочное действие этих опиоидов — седация — может затруднять активизацию оперированного пациента. Эти препараты, как и опиоиды наркотического ряда, не следует применять для монотерапии боли, а сочетать с неопиоидными анальгетиками (по показаниям), позволяющими повысить эффективность обезболивания и уменьшить дозу опиоида и его побочные эффекты.

В лечении онкологического ХБС буторфанол и налбуфин играют вспомогательную роль в связи с отсутствием неинвазивных форм и антагонизмом по отношению к опиоидным агонистам, являющимся основой опиоидной терапии раковой боли.

### 3.2. Опиоиды-наркотики

В нашей стране запрещен оборот некоторых наркотических опиоидных анальгетиков, используемых для обезболивания в других странах мира (метадон, оксикодон, гидроморфон).

Опиоиды наркотического ряда, применяемые в нашей стране, включают препараты кодеина, морфина, тримеперидина, бупренорфина, фентанила, а также пропионилфенилэтоксиперидин (табл. 2). Они выписываются на специальном рецептурном бланке на наркотическое

средство, имеющем штамп лечебно-профилактического учреждения, серийный номер и степень защиты. Этот рецепт должен быть написан рукой врача, подписавшего его, заверен его личной печатью и дополнительно подписан главным врачом поликлиники или его заместителем, несущим ответственность за назначение наркотических средств; рецепт заверяется круглой печатью поликлиники. Детально порядок назначения и выписывания рецептов на наркотические анальгетики, в том числе льготным категориям граждан, представлен в Приказе Минздрава от 12.02.2007 г. №110. Врачи-специалисты и лечащие амбулаторные врачи, занимающиеся лечением сильных ОБС и ХБС, требующих применения наркотических анальгетиков, должны располагать текстом этого Приказа и детально его изучить, чтобы уверенно и правильно работать с документацией по наркотикам. Это является необходимым условием адекватной помощи пациентам, страдающим от сильной боли, не купируемой ненаркотическими средствами обезболивания.

*Кодеин* — синтетический опиоид средней анальгетической потенции (0,1 потенциала морфина), относится к разряду наркотических средств. Применяется при боли умеренной интенсивности. Основные побочные проявления — запоры, возможны тошнота и рвота. Не исключена возможность развития физической и психической зависимости. В связи с кратковременным действием кодеина фосфат (таблетки, порошок) вводится каждые 4 ч в дозах 10–30 мг (максимальная суточная доза — 100 мг).

В России зарегистрирована ретардная форма дигидрокодеина — ДГК-континус, которая имеет продолжительность действия до 12 ч. Аналогично кодеину, дигидрокодеин оказывает анальгезирующее (наркотическое) и противокашлевое действие. Возбуждает  $\mu$ -опиатные рецепторы ЦНС, активирует антиноцицептивную систему, изменяет эмоциональную окраску болевого синдрома, повышает порог болевой чувствительности, тормозит условные рефлексы, вызывает сонливость и эйфорию. По обезболивающему эффекту уступает морфину и несколько превосходит кодеин. При приеме 1 таблетки обезболивающий эффект развивается через 2–4 ч и продолжается в течение 12 ч. Обычная разовая доза ДГК — 60 мг, максимальная суточная — 240 мг.

Дигидрокодеин применяется для лечения ХБС средней интенсивности, но менее предпочтителен, чем трамадол, так как вызывает упорные запоры и менее доступен ввиду принадлежности к наркотикам.

*Морфин* является традиционным опиоидом для лечения сильной острой и хронической боли и применяется в разных лекарственных формах (табл. 2) в зависимости от ситуации. Раствор морфина гидрохлорида для инъекций (10 мг/1 мл) используют подкожно, внутримышечно и внутривенно при сильной острой боли в хирургии, анестезиологии-реаниматологии, травматологии, при сильной кардиальной и других видах ишемической и спастической боли, неустраняемой этиологическими средствами (нитраты, спазмолитики, неопиоидные анальгетики и др.).

При инъекционном (особенно внутривенном) введении морфин может вызвать депрессию дыхания, поэтому за больным необходимо непрерывное наблюдение и при необходимости — обеспечение дыхательной поддержки.



При подкожном введении разовая доза морфина не должна превышать 20 мг, суточная — 50 мг. Раствор морфина гидрохлорида используют также для регионарной (эпидуральной) анальгезии в анестезиологии, а также для длительной спинальной анальгезии у онкологических больных путем постоянной (через имплантированный спинномозговой катетер) инфузии с помощью специальных компактных дозирующих устройств. Эти технологии терапии морфином осуществляются персоналом, прошедшим соответствующую подготовку, при наличии необходимого оснащения. Для длительной терапии сильного ХБС у онкологических больных существуют неинвазивные формы морфина: таблетки морфина гидрохлорида 10 мг и таблетки ретард морфина сульфата в широком диапазоне доз (10, 30, 60, 100 мг). Все формы морфина гидрохлорида при пероральном и парентеральном введении имеют продолжительность действия в среднем 4 ч, т.е. для поддержания анальгезии требуется вводить наркотик 5–6 раз в сутки, действие может удлиняться при нарушении функции печени, у старых и ослабленных пациентов.

Для лечения ХБС следует применять таблетки морфина сульфата пролонгированного действия, длительность их обезболивающего эффекта достигает 12 ч, поэтому достаточно приема препарата 2 раза в сутки. В процессе лечения ХБС дозы морфина сульфата могут достигать: разовая — 500 мг, суточная — 1000 мг. Безопасность в применении высоких доз морфина обеспечена постепенным, искусственно замедленным высвобождением препарата (в течение 12 часов) из оригинальной лекарственной формы таблетки-ретард, где морфин размещен на матрице гидроксилалкильной целлюлозы и поступает из этого депо с постоянной скоростью, независимо от приема пищи и уровня кислотности желудочного и кишечного содержимого. При этом исключаются пиковые токсические концентрации морфина в крови, являющиеся причиной развития опасных побочных эффектов морфина. Таблетку морфина-ретард нельзя делить и нарушать целостность таблеток во избежание быстрого всасывания избыточной дозы опиоида и развития опасных побочных эффектов (угнетения дыхания, сознания). Назначенная врачом доза должна быть принята в виде одной или нескольких целых таблеток.

При применении морфина, как правило, не удается избежать его побочных эффектов, свойственных всем опиоидным агонистам. Чаще всего в начале лечения наблюдаются сонливость, тошнота, головокружение, сухость во рту. Возможна рвота, связанная с ухудшением опорожнения желудка на фоне нарушения под влиянием опиоида моторики ЖКТ, а также тошнота центрального генеза. Наиболее постоянным симптомом являются запоры, требующие одновременного назначения слабительных. Проявлением спастического действия морфина на гладкие мышцы могут быть также затруднение мочеиспускания и дискинезия желчевыводящих путей. В отдельных случаях возможны симптомы, связанные с высвобождением гистамина (кожный зуд, бронхоспазм). Наиболее опасное побочное действие морфина, являющееся, как правило, следствием передозировки, — глубокая общая депрессия ЦНС с угнетением сознания, дыхания (брадипноэ, апноэ), кровообращения

(брадикардия, гипотензия). Этого не происходит при соблюдении правил дозирования препарата с учетом не только интенсивности боли, но и состояния пациента (факторы риска: старческий возраст, печеночная недостаточность, истощение и ослабление организма). Депрессия жизненно важных функций более вероятна при парентеральном введении значительных доз морфина для лечения острого (например, послеоперационного) болевого синдрома. Обязательным условием обеспечения безопасности пациента в подобных случаях является непрерывный мониторинг жизненно важных функций, наличие возможности обеспечения искусственной вентиляции легких и применения опиоидного антагониста налоксона (обычная доза — 0,2–0,4 мг внутривенно или внутримышечно).

*Смесь гидрохлоридов морфина и других алкалоидов опия.* Смесь алкалоидов опия более чем наполовину представлена морфином; включает также спазмолитик папаверин гидрохлорид. Менее чем у морфина выражено спастическое действие на гладкие мышцы. Выпускается в виде раствора для инъекций (10 или 20 мг/мл). Применяется по тем же показаниям, что и раствор морфина гидрохлорида. При боли спастического характера может быть более эффективным, чем морфин. Разовая доза — 10–20 мг подкожно, при необходимости — внутривенно. Максимальные дозы: разовая — 30 мг, суточная — 100 мг (при очень сильной боли).

*Тримеперидин* — синтетический опиоид с сильным анальгетическим действием, но менее выраженным, чем у морфина и омнопона. Быстро всасывается при парентеральном введении. Выпускается в растворе для инъекций в ампулах (10 и 20 мг в 1 мл), в таблетках по 25 мг. Действует непродолжительно — 3–4 ч. Побочные эффекты промедола менее выражены, чем у морфина. Применяется для послеоперационного обезболивания в разных областях хирургии, при травмах, печеночной и почечной коликах (обладает некоторым спазмолитическим действием), других видах сильной острой боли. Обычная разовая доза — 10–20 мг подкожно, максимальная — 30 мг. Высшая суточная доза — 160 мг. При сочетании с неопиоидными анальгетиками доза значительно снижается. Не показан для длительной терапии хронической боли ввиду опасности кумуляции токсичных метаболитов.

*Пропионилфенилэтоксипиридин* — синтетический оригинальный отечественный анальгетик, близкий к тримеперидину по химической структуре и анальгетическому эффекту. Особенностью этого опиоида является защищенная таблетированная форма в виде таблеток по 10 и 20 мг. Характеризуется быстро наступающим (в течение 15–30 мин) действием за счет быстрого всасывания через слизистую оболочку ротовой полости. Продолжительность анальгезии — 3–4 ч. Разовая доза — 20–40 мг, суточная — 100–160 мг. Максимальная доза — 240 мг/сут. Может применяться при острой боли в хирургии, в травматологии, в неотложной медицине при катастрофах, ранениях и т.д. Для лечения хронической боли у онкологических больных назначается в защищенных таблетках как при самостоятельной терапии, так и при «прорывах» боли на фоне лечения ХБС наркотическими анальгетиками пролонгированного действия.



Побочные эффекты, свойственные опиоидным анальгетикам, менее выражены, чем у морфина, и несколько меньше, чем у тримеперидина. В отличие от последнего — малотоксичен.

*Бупренорфин* является полусинтетическим производным алкалоида тебаина, обладающим мощным анальгетическим действием, сопоставимым с морфином. Как частичный опиоидный агонист проявляет аналогичные морфину свойства, но отличается от морфина более длительным действием — в среднем 8 ч. Аналгезия может сопровождаться седацией, тошнотой (редко — рвотой), головокружением, сухостью во рту, менее выраженными, чем у морфина запорами и нарушением мочеиспускания; у ослабленных пациентов возможна депрессия дыхания. При длительном применении физическая зависимость от бупренорфина менее выражена, чем у морфина и других опиоидных агонистов (симптомы абстиненции не имеют столь тяжелых проявлений). Бупренорфин отличается от морфина также наличием «потолка анальгетического действия», т.е. после достижения определенной дозы (в среднем 3 мг/сут) его анальгетический эффект перестает нарастать, что может ограничивать сроки эффективной терапии этим препаратом ХБС. Бупренорфин отличается от всех других опиоидных анальгетиков тем, что его центральные эффекты плохо купируются налоксоном ввиду его прочной связи с рецепторами. В случае передозировки бупренорфина могут потребоваться повторные дозы налоксона, в несколько раз превышающие обычно применяемые (до 2–4 мг).

В России на данном этапе отсутствуют препараты бупренорфина в растворе для инъекций и сублингвальных таблетках, которые могут применяться для лечения сильной острой (послеоперационной) боли, а сублингвальные таблетки также для длительной неинвазивной терапии хронической боли.

*Трансдермальная терапевтическая система бупренорфина*, созданная по специальной технологии и представляющая собой накожный пластырь с бупренорфином, инкорпорированным в специальную матриксную основу. Бупренорфин, как и фентанил, обладает необходимыми для трансдермального введения физико-химическими свойствами, в частности, высокой липофильностью. При аппликации на кожу бупренорфин постепенно диффундирует из матрикса через все слои кожи, попадая в капиллярный, а затем в системный кровоток и оказывает свое анальгетическое действие. ТТС представлена в трех дозировках: 35, 52,5 и 70 мкг/ч, что соответствует количеству бупренорфина 0,8, 1,2 и 1,6 мг за 24 ч. Срок анальгетического действия апплицированного на кожу пластыря — 72 ч (3 суток). Эффективна при умеренной и сильной боли любого происхождения. Применяется для лечения хронической боли не только онкологического, но и неонкологического генеза, благодаря длительному действию, удобству терапии и низкому риску зависимости. Клиническая эффективность, как и других лекарственных форм бупренорфина, может лимитироваться свойством «потолка аналгезии», что может потребовать перехода на терапию морфина сульфатом или фентанилом трансдермальным. ТТС бупренорфина не предназначена для острой и эпизодической боли ввиду постепенного (в течение 1 сут)

развития аналгезии и длительно продолжающегося действия. Терапия в большинстве случаев хорошо переносится пациентами, хотя могут возникать побочные эффекты, характерные для опиоидов (седация, головокружение, тошнота, иногда рвота); запоры очень редки.

*Фентанил* — мощный опиоидный агонист, широко применяемый в составе общей анестезии в хирургии путем внутривенного введения 0,005% раствора. В умеренной анальгетической дозе (0,1–0,2 мг внутривенно) может вызвать депрессию дыхания, требующую проведения пациенту вспомогательной или искусственной вентиляции легких, которая осуществляется специалистом анестезиологом-реаниматологом. Инъекции фентанила не должны выполняться в неподготовленных условиях. Побочные эффекты фентанила могут проявляться также ригидностью мышц грудной клетки, шеи, брадикардией, гипотензией и другими симптомами, присущими сильным опиоидам.

Новым достижением является создание специальной трансдермальной терапевтической системы (ТТС) фентанила, предназначенной для длительной терапии хронической боли у онкологических больных. ТТС резервуарного представляет собой легкий пластиковый пластырь, содержащий депо фентанила в виде геля с гидроксипропилцеллюлозой и спиртом. При аппликации пластыря на кожу пациента фентанил постепенно диффундирует через все слои кожи, поступая в системный кровоток и создавая длительную аналгезию: действие одного пластыря продолжается 72 ч (3 суток). Количество высвобождаемого фентанила зависит от площади пластыря; объем высвобождаемого фентанила может составлять 25, 50, 75 или 100 мкг/ч. ТТС не рекомендуется применять для лечения послеоперационной и другой острой боли из-за опасности депрессии дыхания, которая может наступить после устранения боли (активного стимулирующего фактора) на фоне продолжающегося всасывания фентанила в кровь. ТТС фентанила матриксного (нерезервуарного) типа высвобождает фентанил с относительно постоянной скоростью, определяющейся сополимерной мембраной и диффузией через кожу. Имеет более широкий диапазон доз: 12,5, 25, 50, 75, 100 мкг/ч, что расширяет возможности терапии ХБС фентанилом, в том числе у пациентов с сильными неонкологическими болевыми синдромами (нейропатическая боль разного генеза, включая фантомную, ХБС при артрозо-артритах и др.).

Побочные эффекты фентанила трансдермального не отличаются от присущих другим опиоидам и могут проявляться седацией, тошнотой, рвотой, головокружением, при передозировке — угнетением дыхания, сознания. В сравнении с вводимыми внутрь морфином и другими наркотическими анальгетиками дюрогезик реже приводит к запорам.

При назначении терапии ТТС фентанила следует руководствоваться подробной инструкцией к препарату по расчету начальной дозы, правилам ее титрования с учетом предшествующей противоболевой терапии, тактики поддержания аналгезии (при необходимости — с использованием дополнительного опиоида на этапе подбора анальгетической дозы фентанила) и коррекции побочных эффектов.



### 3.3. Антагонисты опиоидных анальгетиков

Антагонистом всех опиоидных анальгетиков является налоксон, применяемый в случае выраженного центрального токсического действия опиоида при его передозировке (угнетение дыхания и сознания). Налоксон (0,2–0,4 мг внутривенно или внутримышечно) быстро устраняет опиоидную депрессию ЦНС. Он мало эффективен только при передозировке бупренорфина, отличающегося прочной связью с опиоидными рецепторами. При этом могут потребоваться повторные дозы антагониста.

Все рассмотренные опиоидные анальгетики зарегистрированы, разрешены к применению, имеются в России и могут быть назначены пациенту врачом по конкретным показаниям и в соответствии с существующими правилами.

В последние годы во многих странах мира показания к опиоидным, в том числе наркотическим анальгетикам — морфина сульфату, бупренорфину, фентанилу трансдермальному и др. — расширяются. Наркотики применяют не только у онкологических больных, но и при тяжелых неонкологических ХБС, не поддающихся терапии неопиоидными анальгетиками или при противопоказаниях к последним. Речь идет о некупируемой «простыми» анальгетиками тяжелой хронической боли в спине, суставах, при диабетической нейропатии, остеопорозе, орофациальном, разных висцеральных ХБС. Несмотря на высокую эффективность наркотической терапии при разных видах неонкологической боли, широкое ее внедрение нельзя признать оправданным как по медицинским, так и по социальным соображениям. Последствия длительного применения наркотиков известны: толерантность (и как следствие — постепенное нарастание дозы, обеспечивающей аналгезию), формирование физической и психической зависимости, изменение личности человека, его интеллектуальных, эндокринных функций. Вместе с тем, врач обязан облегчить боль, «связанную с заболеванием или медицинским вмешательством доступными способами и средствами» (Законодательство РФ об охране здоровья граждан 1993 г.), и при невозможности устранения боли и страданий пациента неопиоидными анальгетическими средствами допустимо предложить больному временное назначение опиоидного анальгетика на период обострения заболевания, ассоциированного с болью, до стабилизации состояния с последующим переходом на соответствующую неопиоидную терапию.

Следует подчеркнуть, что вопрос о вынужденном переходе на опиоидную терапию при неонкологическом ХБС встает в связи с неполноценностью патогенетической профилактики и терапии вышеуказанных хронических заболеваний, сопровождающихся болью, неэффективностью неопиоидных анальгетиков, нередко вызываемыми ими серьезными осложнениями и многочисленными противопоказаниями к назначению неопиоидных анальгетиков разных групп.

**Общие рекомендации по оптимизации ведения больных с хроническими болевыми синдромами любого происхождения состоят в следующем:**

- раннее назначение патогенетической профилактики и терапии заболеваний, ассоциированных с болью,

чтобы не допустить или максимально отсрочить развитие ХБС;

- назначение пациенту неопиоидного анальгетика при появлении первых признаков боли; на этом этапе выбор осуществляется из препаратов парацетамола (средство первого выбора согласно рекомендациям ВОЗ и тактике, используемой во многих странах мира), НПВП или метамизола — в соответствии с индивидуальными показаниями и противопоказаниями;

- при неэффективности неопиоидных анальгетиков, в том числе комбинации парацетамола с НПВП или метамизолом, терапию следует дополнить «малым» опиоидом трамаолом в неинвазивной форме или использовать готовые препараты, представленные комбинацией парацетамола с трамаолом, или кодеином и кофеином;

- использовать по показаниям адьювантные средства, способствующие снижению интенсивности боли, повышению эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков, коррекции нарушенного психоэмоционального состояния больного, усугубляющего течение ХБС (табл. 3);

- для улучшения результата фармакотерапию ХБС следует сочетать с немедикаментозными методами (по индивидуальным показаниям для каждого типа ХБС), в том числе инвазивными (невральные или центральные блокады);

- в случае неэффективности всех перечисленных мер, в период обострения заболеваний и высокой интенсивности ХБС допустимо в дополнение к неопиоидной терапии назначить больному наркотический анальгетик в тщательно подобранной минимальной дозе, вызывающей облегчение боли без существенных побочных эффектов. Может быть назначен бупренорфин (трансдермально), отличающийся среди других наркотических анальгетиков меньшим потенциалом зависимости и толерантности, а при его неэффективности — таблетки морфина сульфата или фентанил трансдермально; следует стремиться к стабилизации состояния больного в течение 2 недель, после чего постепенно уменьшать дозу наркотика, сохраняя неопиоидную терапию.

В условиях отечественного здравоохранения существенным препятствием к назначению наркотических анальгетиков больным с неонкологическими ХБС даже при наличии веских показаний является отсутствие у врачей разного профиля необходимой подготовки по проблемам боли и обезболивания, особенно в области наркотической терапии, проведение которой недопустимо при отсутствии достаточных знаний.

Назначение специалистом и выписывание участковым терапевтом рецепта на наркотический препарат ограничивается по указанной причине даже для incurable онкологических больных с тяжелым ХБС, хотя это предусмотрено соответствующими приказами Министерства здравоохранения, направленными на улучшение помощи страдающим от боли онкологическим больным и обязательными для исполнения. Врачи всех специальностей, имеющие дело с острыми и хроническими болевыми синдромами, обязаны знать правила работы с контролируруемыми (сильнодействующими, наркотическими, психотропными) средствами. Пакет



таких нормативных документов имеется в каждом медицинском учреждении, лицензированном на право деятельности, связанной с оборотом контролируемых лекарств. Эти знания являются обязательным условием профессионализма врача-онколога, анестезиолога-реаниматолога, участкового терапевта, травматолога, невролога, ревматолога и других специалистов и амбулаторных врачей, причастных к назначению и выписыванию наркотических и других контролируемых препаратов. Незнание основ этой деятельности не освобождает врача от ответственности за неоказание помощи страдающему от боли пациенту, а руководители медицинских учреждений обязаны ознакомить персонал, участвующий в легальном обороте наркотических и других контролируемых лекарственных средств, с соответствующей законодательной и нормативной документацией.

### Общие принципы медикаментозного лечения болевых синдромов

1. *Выбор средств* лечения острой и хронической боли зависит, прежде всего, от ее интенсивности. При этом следует ориентироваться на действующую до настоящего времени схему ВОЗ ступенчатой фармакотерапии хронической раковой боли. ВОЗ выделяет 3 степени интенсивности боли: слабая, умеренная, сильная. В соответствии с этой простой для практического использования градацией традиционная трехступенчатая схема лечения хронической боли у онкологических больных предполагает применение традиционных анальгетических средств:

- на 1-й степени терапии (слабая боль) — неопиоидный анальгетик (парацетамол или НПВП) в сочетании с адьювантными средствами по показаниям;
- на 2-й степени (умеренная боль) — слабый опиоид (трамадол, кодеин) в сочетании со средствами 1-й степени;
- на 3-й степени — сильный опиоид (морфин) в сочетании с адьювантными средствами.

На данном этапе традиционная схема ВОЗ претерпевает критическую оценку специалистами с попытками ее пересмотра, учитывая расширившиеся за 20-летний период знания о механизмах и типах боли, появление новых опиоидных и неопиоидных анальгетиков, усовершенствованных технологий их клинического использования. Однако ВОЗ считает преждевременным изменение существующего простого принципа трехступенчатой терапии боли, позволяющей достичь обезболивания у 77–100% с прогрессирующим раком, пока нет доказательных данных в пользу преимуществ других предлагаемых подходов: например, упразднение 2-й степени терапии (т.е. слабых опиоидов — кодеина, трамадола) и непосредственный переход от неопиоидной терапии 1-й степени (при ее неэффективности) к сильному опиоиду (морфин, фентанил, бупренорфин) либо отказ от всех других анальгетических средств, кроме сильного опиоида как препарата первой линии, применяемого от начала боли до момента смерти больного раком. Следует согласиться с официальной точкой зрения Международной ассоциации по изучению боли (IASP) о целесообразности сохранения на современном этапе простого и понятного принципа трехступенчатой терапии ХБС, рекомендованного ВОЗ.

Этот принцип применим и при лечении разных видов острой боли.

2. *Лечение и профилактика* боли должны быть по возможности этиопатогенетическими (т.е. направленными на устранение причин, вызывающих боль), а не симптоматическими. Это наиболее радикальный подход, заключающийся в воздействии на сам патологический процесс, ассоциированный с болью (например, паллиативная лучевая терапия с целью уменьшения объема опухоли, вызывающей боль). Во многих случаях этиология сильной боли, например ишемической или спастической, не требует применения наркотиков и устраняется средствами противоишемической, антиангинальной, спазмолитической терапии.

3. *Назначаемое врачом* пациенту средство обезболивания должно быть адекватно интенсивности боли и безопасно для пациента, т.е. должно устранять боль, не вызывая серьезных побочных эффектов.

В случае назначения анальгетика, недостаточного для устранения боли, последняя сохраняется и начинает быстро нарастать за счет суммации болевых стимулов и перевозбуждения проводящих боль нервных структур; в результате формируется гипералгезия и трудно купируемый болевой синдром.

Не следует назначать сильное наркотическое средство при слабой или умеренной боли. Известны случаи глубокой медикаментозной депрессии ЦНС, остановки дыхания и кровообращения у пациентов в ранние сроки после малых оперативных вмешательств в результате назначения им для обезболивания морфина, бупренорфина и других сильных опиоидов.

Важными условиями адекватной терапии боли являются: назначение анальгетиков «по часам», а не по потребности (т.е. с опережением возобновления боли), «по восходящей» (от менее сильного к более сильному анальгетику), индивидуально (с учетом эффективности и переносимости).

Монотерапия наркотиками любых болевых синдромов (в том числе самых сильных) нецелесообразна. В целях повышения эффективности и безопасности обезболивания наркотик следует сочетать с ненаркотическими анальгетическими и адьювантными компонентами, избираемыми в соответствии с патогенезом конкретного болевого синдрома, что позволяет уменьшить дозу наркотика.

Продолжительность назначения и дозы наркотических средств, приведенных в перечне Постановления Правительства РФ от 30.06.1998 г. №681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (все наркотические опиоидные препараты), в том числе в лекарственных формах продленного действия, определяется врачом индивидуально для каждого пациента в зависимости от типа, причин и особенностей течения болевого синдрома, в пределах установленных норм.

Полную версию  
читайте на сайте [www.painrussia.ru](http://www.painrussia.ru)  
Продолжение — в следующем номере.



# Возможности современных макролидов в стартовой терапии острого бактериального синусита

**В**оспалительные заболевания околоносовых пазух являются одной из самых актуальных проблем современной оториноларингологии. Среди больных, находящихся на лечении в оториноларингологических стационарах, — от 15 до 36% лиц, страдающих синуситом.

Согласно современным представлениям основную массу возбудителей острого синусита составляют *S. pneumoniae*, значительно реже — прочие виды стрептококков, а также *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. При хроническом синусите микробный пейзаж представлен значительно более широко: помимо традиционных пневмококка и гемофильной палочки характерно присутствие представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*.

В настоящее время основную массу препаратов, применяющихся с целью терапии синуситов, составляют β-лактамы (β-лактамы) — наиболее широко представленная группа современных антибактериальных препаратов, включающая значительное число природных и полусинтетических соединений, характерной чертой каждого из которых является гетероциклическое β-лактамное кольцо. Мишенью β-лактамов служат так называемые пенициллинсвязывающие белки — транспептидазы прокариотических клеток, обуславливающие процесс поперечного сшивания гетерополимерных цепей пептидогликана, важнейшего структурного компонента клеточной стенки прокариот. Вследствие инактивации транспептидаз становится невозможной сборка полноценной клеточной стенки, и клетка лизируется под избыточным осмотическим давлением цитоплазмы.

Однако, несмотря на это, вырабатываемые микроорганизмами ферменты, разрушающие структуру β-лактамов антибиотиков, существенно ограничивают возможности использования данных препаратов. Поэтому в настоящее время применяются комбинированные β-лактамы антибиотиков, содержащие помимо самого β-лактамного препарата дополнительный компонент, основной функцией которого является

ингибирование действия β-лактамаз микроорганизмов, разрушающих структуру β-лактамного кольца и нивелирующих действие самого антибактериального препарата. Таким компонентом является, в частности, клавулановая кислота.

Комбинация амоксициллина (полусинтетического аминопенициллина) и клавулановой кислоты в виде комбинированного препарата амоксициллин/клавуланат является наиболее распространенным сочетанием β-лактамов и ингибиторов β-лактамаз, используемых в клинической практике, в том числе в оториноларингологии. Однако, несмотря на определенные преимущества использования защищенных пенициллинов, они, к сожалению, также не лишены недостатков, основными из которых являются аллергические реакции, частые побочные эффекты, в частности, диарейный синдром и отсутствие способности к созданию бактерицидных концентраций в эпителиальных клетках, а также к накоплению внутри фагоцитарных клеток.

Указанных недостатков лишены антибиотики других групп, активных в отношении основных патогенов, вызывающих острую гнойно-воспалительную патологию ЛОР-органов. К таким препаратам, в частности, относятся современные макролиды или «респираторные» фторхинолоны, обладающие противопневмококковой активностью.

В последнее время все больше внимания уделяется макролидам — с учетом перспективы их использования в оториноларингологической практике. Макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов. Нежелательные реакции при их приеме в целом встречаются крайне редко. Наиболее частыми побочными эффектами являются симптомы со стороны пищевого канала (тошнота, тяжесть в эпигастральной области), которые, как правило, выражены умеренно и быстро проходят при приеме лекарств после еды. Даже при длительном применении макролидов редки случаи развития дисбактериозов пищевого канала, отсутствует подавление гемопозитических реакций. Антибиотики



из группы макролидов не обладают перекрестными аллергическими реакциями с препаратами, содержащими в своем составе  $\beta$ -лактамовое кольцо (пенициллины, цефалоспорины), что позволяет применять их у лиц с аллергическими реакциями на  $\beta$ -лактамовые препараты. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать их при беременности, в период лактации, а также в педиатрической практике для лечения недоношенных новорожденных и детей постарше.

Макролидные антибиотики относятся к ингибиторам белкового синтеза в клетках микроорганизма. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от количества атомов углерода в лактонном кольце различают 14-, 15- или 16-членные макролиды. Механизм их действия связан со взаимодействием с 23S РНК-компонентом каталитического центра пептидтрансферазы 50S субъединицы мембраноассоциированных рибосом бактериальных клеток. Связывание макролидов с рибосомами чувствительных клеток приводит к нарушению пептидилтрансферазной активности и ингибированию реакций транслокации и транспептидации, вследствие чего нарушается нормальный процесс синтеза бактериального белка. Механизм действия макролидов обуславливает и их активность в отношении атипичных возбудителей, и избирательную токсичность для микроорганизмов (поскольку в эукариотических клетках отсутствуют 50S рибосомальные субъединицы). Необходимо отметить возможность проникновения макролидов в фагоцитирующие клетки, что может потенцировать их эффект, и клиническая активность антибиотиков *in vivo* может проявляться даже в тех случаях, когда *in vitro* они не активны.

Макролиды обладают рядом свойств, довольно привлекательных для лечения ЛОР-патологии. Они отличаются широким антимикробным спектром действия (как на типичные, так и на атипичные, в отличие от  $\beta$ -лактамов, микроорганизмы), высокой антибактериальной активностью по отношению к респираторным патогенам. Быстро и интенсивно накапливаясь, макролиды легко проникают через слизистую оболочку дыхательных путей и уха. Отдельным достоинством этих препаратов является хорошая концентрация в воспаленных тканях, экссудате барабанной полости и что особенно важно — в лимфоидной ткани. Доказана эффективность современных макролидов в отношении интернализированных в толще эпителия стрептококков. Очень важен и тот факт, что в большинстве случаев у штаммов стафилококка, устойчивых к пенициллину, аминогликозидам и тетрациклину, чувствительность к макролидам сохраняется.

Спектр применяемых в настоящее время макролидных препаратов — достаточно широк, однако наибольшее значение в современной медицине и, в частности, в оториноларингологической практике имеют современные макролиды, среди которых особенно выделяются 14-членные препараты, в частности, кларитромицин. В настоящее время благодаря технологии замедленного высвобождения появилась возможность использования пролонгированной формы

кларитромицина, назначаемого 1 раз в сутки, что существенно повышает комплаентность к терапии.

Учитывая вышеизложенное, нами было проведено исследование эффективности и безопасности кларитромицина при лечении больных с острым бактериальным синуситом. Исследуемую группу составили 50 пациентов (21 мужчина и 29 женщин, средний возраст —  $36,5 \pm 4,7$  года) с диагнозом «острый гнойный гайморит легкого и среднетяжелого течения». У 27 пациентов был диагностирован односторонний гайморозтмоидит справа, у 16 — слева, у 7 — двусторонний гнойный гайморозтмоидит. Заложенность носа, наличие слизисто-гнойных и гнойных выделений отмечали все 50 (100%) пациентов, расстройство обоняния — 42 (84%), 39 (78%) жаловались на головную боль, 28 (56%) — отмечали локальную боль или выраженный дискомфорт в области проекции максиллярного синуса (при двустороннем процессе — с обеих сторон). Все указанные пациенты полностью удовлетворяли критериям включения и исключения и завершили обследование полностью.

По результатам передней риноскопии гиперемия, отечность слизистой оболочки, а также наличие патологического отделяемого гнойного или слизисто-гнойного характера выявили у всех 50 (100%) больных. По результатам рентгенологического исследования гомогенное затемнение или уровень жидкости в пораженных пазухах отметили также у всех 50 (100%) исследуемых пациентов. Длительность заболевания до обращения к врачу составила в среднем  $3,7 (\pm 1,2)$  дня. При этом 14 пациентов имели хроническую соматическую патологию: преобладали заболевания пищеварительного канала (хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии стойкой ремиссии), а также ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия.

Всем пациентам назначили кларитромицин в дозе 500 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Длительность терапии данным препаратом составляла 7–10 дней в зависимости от динамики основных симптомов заболевания при условии соответствия всем критериям «достаточности» (улучшение состояния пациента и уменьшение выраженности клинических симптомов острого синусита, максимальная дневная температура менее  $37^\circ\text{C}$  на протяжении более 2 дней, отсутствие гнойного отделяемого из носа и из синуса при выполнении риноскопии).

Согласно протоколу исследования у 37 пациентов была проведена оценка бактериологической эффективности терапии. Во время исследования проводился тщательный ежедневный мониторинг выявления нежелательных явлений, в период лечения и после него — лабораторный контроль для выявления нежелательных отклонений в лабораторных показателях, связанных с терапией. Все нежелательные явления вследствие применения исследуемого препарата регистрировались, при этом фиксировались даты возникновения и окончания нежелательного явления, его выраженность, связь с исследуемым препаратом.

Всем пациентам проводили антибактериальную терапию, по результатам которой было отмечено выраженное клиническое и бактериологическое улучшение (эрадикация возбудителя или существенное уменьшение



его количественного состава) во всех 50 исследованных случаях. Помимо этого, всем пациентам выполняли пункции верхнечелюстных пазух (с обеих сторон при наличии двустороннего процесса). Во всех случаях было получено патологическое отделяемое (гнойное или слизисто-гнойного характера). Чистой промывной жидкостью при пункции верхнечелюстной пазухи удалось достичь в 17 (34%) случаях на 3-и сутки от начала лечения (было выполнено 2 пункции верхнечелюстной пазухи, включая двусторонние процессы), в 29 (58%) случаях — на 5-е сутки (4 пункции, включая двусторонние процессы), в 2 (4%) случаях — на 7-е сутки (5 пункций с обеих сторон при двусторонних процессах) и в 2 (4%) случаях — на 9-е сутки терапии (7 пункций, при двустороннем процессе — с обеих сторон). Во всех указанных случаях была достигнута микробная эрадикация.

При этом клинические данные полностью соответствовали результатам микробиологических методов исследования. В указанные сроки во всех случаях значительно улучшалось общее состояние больных, а окончательное разрешение клинической картины заболевания наступало к 5–7-м суткам терапии.

Восстановление носового дыхания и отсутствие гнойного отделяемого из носа на фоне терапии кларитромицином 36 (72%) пациентов отметили к 5-м суткам терапии, на 3-и сутки обоняние восстановилось у 29 (58%) больных, исчезли головная боль и тяжесть в области проекции пазухи — у 39 (78%).

При эндоскопическом исследовании состояния слизистой оболочки полости носа в динамике было установлено, что значительное улучшение ее состояния на фоне приема кларитромицина в 38 (76%) случаях наступило уже на 3-и сутки терапии. Нормализацию температуры тела у 46 (92%) пациентов отметили к 5-м суткам терапии.

По результатам микробиологических исследований у 39 пациентов с острым гнойным гайморитом был отмечен рост количества микроорганизмов при применении бактериологического метода исследования. При этом наиболее часто высеваемыми возбудителями были *Streptococcus pneumoniae* — в 41,2% случаев, *Haemophilus influenzae* — в 32,3%. Среди других микроорганизмов выделялись: *Streptococcus pyogenes* (8,7%), *Staphylococcus aureus* (4,9%), *Moraxella catarrhalis* (3,6%), *Staphylococcus spp.* (3,1%), прочие микроорганизмы (среди них *Neisseria spp.*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*) составили 6,2%. Ассоциации микроорганизмов высевались в 27,4% случаев. При этом тяжесть клинического течения заболевания не зависела от наличия и состава микробных ассоциаций.

На фоне терапии кларитромицином побочные явления наблюдались в 8 случаях. В 1 случае отмечалась выраженная сухость в полости рта, в 1 случае — ощущение тошноты и тяжести в области эпигастрия, в 6 случаях — развитие диарейного синдрома. Однако побочные реакции являлись легкими и имели транзиторный характер, при этом ни в одном случае не потребовалась отмена препарата из-за нежелательных реакций, причем все указанные случаи не сопровождалась изменениями в лабораторных показателях.

Таким образом, кларитромицин является эффективным антибактериальным веществом для терапии острого гнойного синусита, итоговая клиническая и микробиологическая эффективность которого по результатам проведенного исследования составила 100%.

Помимо этого, необходимо обратить внимание на несоответствие результатов антибиотикочувствительности выделенных штаммов, полученных в условиях *in vitro* (в ряде случаев были выделены резистентные к кларитромицину штаммы микроорганизмов), итоговым результатам клинических и микробиологических исследований, которые свидетельствовали о наступившей реконвалесценции. Данный факт, по-видимому, можно объяснить различными особенностями действия препаратов в условиях *in vivo* и *in vitro*, а также доказанным фактом повышенной активности в отношении *H. influenzae* метаболита кларитромицина — 14-гидроксикларитромицина, образующегося в результате первичного пассажа препарата в печени и обладающего собственной антибактериальной активностью, за счет которого уже в условиях *in vivo* происходит потенцирование действия основного действующего вещества.

Следует отметить хорошую переносимость кларитромицина пациентами, а также их положительные отзывы о кратности и форме его назначения. Он удобен для приема и хорошо переносится больными. За время исследования кларитромицина не было отмечено развития побочных реакций, которые потребовали бы отмены препарата, что существенно повышает комплаентность к терапии.

На основании полученных данных нами был проведен сравнительный мета-анализ клинической и бактериологической эффективности, безопасности и комплаентности терапии защищенными пенициллинами (амоксциллин + клавулановая кислота) и терапии кларитромицином при лечении больных с острым бактериальным синуситом.

По результатам мета-анализа терапии у больных с острым гнойным синуситом, принимавших амоксициллин/клавуланат в дозе 0,875/0,125 мг 2 раза в сутки (n=100), чистой промывной жидкости в 90% случаев удается добиться в среднем на 5-е ( $\pm 0,75$ ) сутки терапии, что абсолютно сопоставимо с полученными в ходе исследования эффективности кларитромицина результатами.

Восстановление носового дыхания и отсутствие гнойного отделяемого из носа на фоне терапии амоксициллином/клавуланатом у 90% пациентов отмечается на 5-е ( $\pm 0,6$ ) сутки терапии. Восстановление обоняния к 3-м ( $\pm 0,75$ ) суткам терапии происходит у более 50% пациентов. Исчезновение головной боли и тяжести в области проекции пазухи к 3-м ( $\pm 0,5$ ) суткам терапии отмечает более 80% пациентов.

При эндоскопическом исследовании состояния слизистой оболочки полости носа значительное улучшение ее состояния (выраженное уменьшение отека, гиперемии, гнойного отделяемого) на фоне приема амоксициллина/клавуланата более чем в 80% случаев наступало к 3-м ( $\pm 1,6$ ) суткам терапии. При этом нормализация температуры тела более чем у 50% пациентов отмечалась к 5-м ( $\pm 1,1$ ) суткам терапии. Все указанные результаты



# КЛАБАКС ОД

Кларитроміцин

RANBAXY

**Препарат має високу ефективність in vitro відносно широкого спектра аеробних та анаеробних грамозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі госпітальних штамів.<sup>1</sup>**

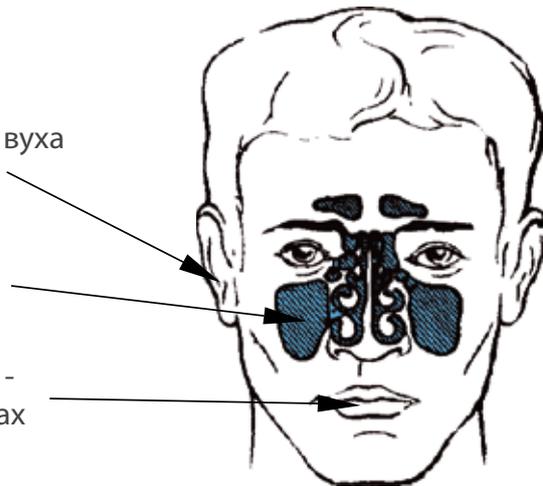


Концентрація кларитроміцину в окремих секретах та тканинах значно перевищує його концентрацію у сироватці.<sup>2</sup>

у 8,8 разів -  
в перелімфі  
середнього вуха

в 1,5 рази -  
в синусах

в 33,1 разів -  
в мигдаликах



#### Склад<sup>1</sup>:

**діюча речовина:** 1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину;  
**допоміжні речовини:** гіпромелоза, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат, тальк, магнію стеарат, пропіленгліколь, титану діоксид (Е 171), ванілін, гідроксипропілцелюлоза, барвник хіноліновий жовтий (Е 104).

#### Показання<sup>1</sup>.

- Лікування інфекцій, спричинених чутливими до кларитроміцину мікроорганізмами.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія).
- Інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт).
- Інфекції шкіри і м'яких тканин (фолікуліт, бешіха).

#### Спосіб застосування та дози<sup>1</sup>.

- Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих і дітей старше 12 років становить 500 мг 1 раз на день під час їжі. При найтяжчих інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг 1 раз на добу (2 таблетки по 500 мг).
- Звичайна тривалість лікування становить від 5 до 14 днів, за винятком лікування негоспітальної пневмонії і синуситів, які вимагають 6-14 днів терапії.
- Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи.

## Кларитроміцин чинить бактерицидну дію проти бактерій:

- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*<sup>1</sup>

#### Побічні реакції<sup>1</sup>.

Кларитроміцин зазвичай добре переноситься. **Інфекції та інвазії:** кандидоз ротової порожнини. **З боку системи крові:** лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, нейтропенія. **З боку імунної системи:** анафілактичні реакції. **З боку травного тракту:** діарея, нудота, біль у животі, диспепсія, блювання, гострий панкреатит, глосит, стоматит, зміна кольору язика, зміна кольору зубів. **Метаболічні порушення:** гіпоглікемія (були рідкісні повідомлення про випадки гіпоглікемії, у тому числі при застосуванні пероральних гіпоглікемічних препаратів або їснуліну). **З боку гепатобілярної системи:** печінкова недостатність (були окремі повідомлення про розвиток фатальної печінкової недостатності, зазвичай на тлі тяжких супутніх захворювань і застосування інших лікарських засобів), гепатит, холестатичний гепатит, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярна жовтяниця, порушення функції печінки. **З боку центральної нервової системи:** головний біль, судоми, запаморочення, авевзія (втрата смакової чутливості), аносмія, дизгевзія (порушення смакової чутливості), паросмія. **З боку психіки:** психози, галюцинації, дезорієнтація, сплутаність свідомості, деперсоналізація, депресія, тривожність, безсоння, жакливі сновидіння. **З боку опорно-рухового апарату:** м'яльгія, артралгія. **З боку органа слуху:** втрата слуху (зазвичай відновлювався після відміни терапії), вертиго, шум у вухах. **З боку серцево-судинної системи:** піруетна шлуночкова тахікардія (torsade de pointes), подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія. **З боку шкіри:** синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка, висипання на шкірі. **З боку сечовидної системи:** інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність. **Лабораторні показники:** підвищення активності печінкових ферментів, підвищення креатиніну крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові, подовження протромбінового часу. Повідомлялося про розвиток колікційнової токсичності (у тому числі з летальним кінцем) при сумісному застосуванні кларитроміцину і коліцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.

\*\*\*

Дана інформація не є рекламою та призначена виключно для дипломованих фахівців медичної сфери для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Увага! Є протипоказання. Рекомендуємо ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату! Реєстраційне посвідчення № UA/2237/02/01 (Наказ МОЗ України №3 від 06/01/2011 р.)

<sup>1</sup>Інструкція для медичного застосування препарату Клабакс ОД

<sup>2</sup>Шмелев Е.И., Куницина Ю.Л. ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва. Кларитроміцин в ліченні інфекційних обострених хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). РМЖ – независимое издание для практикующих врачей. 2002.



также сопоставимы с результатами, полученными в ходе исследования эффективности кларитромицина.

Аналогичные результаты наблюдаются и при анализе сроков эрадикации возбудителя по результатам микробиологического исследования. Так, у 90% пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат, удается добиться эрадикации возбудителя к 7-м ( $\pm 1,3$ ) суткам терапии.

Среди пациентов, принимавших амоксициллин/клавуланат, нежелательные эффекты отмечаются в среднем у более чем 23% ( $\pm 2,7$ ) пациентов. При этом наиболее частыми побочными эффектами являются: влияние препарата на пищевой канал (выраженный диарейный синдром, тошнота, диспепсические расстройства), аллергическая крапивница, что в ряде случаев (более 10%) требует отмены препарата или необходимости параллельного назначения симптоматических и антигистаминных препаратов.

При сравнении комплаентности терапии необходимо отметить, что все пациенты, принимавшие

амоксициллин/клавуланат, в подавляющем большинстве (более 60%) случаев отмечали неудобства, возникающие из-за необходимости приема препарата 2 раза в сутки и соблюдения равных временных интервалов между приемами. Таким образом, комплаентность терапии у пациентов, принимающих кларитромицин 1 раз в сутки, существенно выше, на что указывали все пациенты, участвовавшие в исследовании эффективности данного препарата.

Обобщая результаты проведенного исследования, необходимо отметить, что кларитромицин является препаратом выбора в терапии пациентов с острым гнойным гайморитом и может с успехом использоваться как в стационарах, так и в амбулаторной практике для лечения пациентов с указанной патологией наравне с  $\beta$ -лактамами.

*Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2012, №27.*

**Национальная академия медицинских наук Украины  
ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии  
им. В.К. Гусака НАМН Украины»  
Научно-практическая конференция с международным участием  
«Малоинвазивные технологии в хирургии органов грудной  
и брюшной полости»  
7–8 ноября 2013 г.  
Донецк (Украина)**

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Сообщаем Вам, что **7–8 ноября 2013 года** согласно Реестру съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, которые будут проводиться в 2013 году, в г. **Донецк (Украина)** состоится научно-практическая конференция с международным участием **«МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ»**.

Будем рады Вашему участию в работе конференции. Секционные заседания будут посвящены следующей тематике:

1. Видеоторакоскопические технологии в хирургии органов грудной полости.
2. Малоинвазивные технологии в абдоминальной хирургии.
3. Применение малоинвазивных технологий в колопроктологии.
4. Новое в хирургии.

Представится возможность прослушать доклады и лекции ведущих специалистов Украины и ближнего зарубежья, доложить результаты личных исследований, обсудить актуальные проблемы.

**В момент работы конференции будет проходить мастер-класс с участием профессора Мацея Сметанского (Польша) и профессора К.В. Пучкова (Российская Федерация).**

**Рабочие языки конференции: украинский, русский, английский.**

**Форма участия: устный доклад, стендовый доклад, публикация статей.**

*С уважением,  
организационный комитет*

Материалы конференции будут опубликованы в центральном журнале (протокол ВАК Украины от 22.12.2010 г. № 1-05/8) **«ВЕСТНИК НЕОТЛОЖНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»**. Требования к статьям размещены на сайте [www.iurs.donetsk.ua](http://www.iurs.donetsk.ua). Обратите внимание на то, что неправильно оформленные статьи опубликованы не будут. Стоимость публикации: 50 грн за 1 стр. Тел. редакции: (062) 385-77-02. **Срок принятия статей – до 15 сентября 2013 г.**

**Заявки на участие принимаются до 15 октября 2013 г. по e-mail: [pancreas1978@mail.ru](mailto:pancreas1978@mail.ru).** Для участия в конференции необходимо направить карту регистрации участника конференции по e-mail, а копию документа об оплате и сопроводительные документы по статье – на адрес оргкомитета: *83045 г. Донецк, пр-т Ленинский, 47, ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН Украины, ученому секретарю Михайличенко В.Ю.*

Деньги за публикации в качестве благотворительной помощи необходимо перечислить на счет: Областной благотворительный фонд поддержки Института НВХ НАМН Украины «Твой выбор», р/с 26004962493701 в ПАО «ПУМБ» в г. Донецке, МФО 334851, код ЕГРПОУ 25687624. **С обязательной пометкой: «Добровольные пожертвования для организации конференции» без НДС.**

Тел/факс: (062) 387-51-01.  
Справки по телефонам  
с 8.00 до 20.00 (кроме воскресенья).

**Оргкомитет конференции:**

- проф. Миминошвили Омари Исидорович:  
+38 (050) 963-72-72  
проф. Антонюк Олег Сергеевич: +38 (050) 580-85-34  
Михайличенко Вячеслав Юрьевич:  
+38 (062) 313-11-22,  
+38 (050) 981-18-00  
Рощупкина Надежда Евгеньевна: +38 (062) 387-50-27

**Регистрационная карта**

Фамилия \_\_\_\_\_  
Имя \_\_\_\_\_  
Отчество \_\_\_\_\_  
Ученая степень \_\_\_\_\_  
Ученое звание \_\_\_\_\_  
Место работы \_\_\_\_\_  
Должность \_\_\_\_\_  
Специальность \_\_\_\_\_

**Адрес**

Почтовый индекс \_\_\_\_\_  
Страна \_\_\_\_\_  
Город \_\_\_\_\_  
Улица \_\_\_\_\_  
№ дома (квартиры) \_\_\_\_\_  
Контактный телефон:  
рабочий \_\_\_\_\_  
домашний \_\_\_\_\_  
мобильный \_\_\_\_\_  
факс \_\_\_\_\_  
e-mail: \_\_\_\_\_

Укажите Ваши пожелания:

- Желая напечатать статью по теме конференции
- Желая принять участие в работе конференции
  - с устным докладом
  - со стендовой презентацией
  - вольным слушателем



### ЦЕФАЗОЛІН-БХФЗ

**Склад:** 1 флакон містить цефазоліну натрієвої солі стерильної у перерахуванні на цефазолін 500 мг або 1000 мг.

**Показання для застосування.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, пневмонія;
- інфекції сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит і простатит);
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції жовчовивідних шляхів;
- інфекції кісток і суглобів;
- ендокардит;
- сепсис;
- ранові, опікові та післяопераційні інфекції;
- профілактика інфекцій під час хірургічних втручань (гістеректомія, холецистектомія, операції на відкритому серці, операції на кістках і суглобах і т. ін.).

#### Побічна дія.

**З боку ШКТ, печінки:** нудота, блювання, анорексія, діарея, біль у животі, підвищення активності печінкових трансаміназ та лужної фосфатази, псевдомембранозний коліт.

**З боку системи кровотоворення:** нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лімфопенія, гемолітична анемія, тромбоцитоз.

**Алергічні реакції:** шкірний висип, свербіж (у тому числі анальний та статевих органів), медикаментозна гарячка, анафілаксія, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, еозинофілія, синдром Стівенса-Джонсона.

**Місцеві реакції:** флебіт у місці введення препарату (рідко).

**Побічні ефекти, пов'язані з біологічно дією препарату:** кандидоз (у тому числі кандидозний стоматит); можливі інші суперінфекції.

Можливі прояви нефротоксичності у пацієнтів з порушеним функції нирок.

**Умови відпуску.** За рецептом.

### ЦЕФУРОКСИМ-БХФЗ

**Склад:** цефуроксим (у вигляді цефуроксиму натрієвої солі стерильної) 0,25 г, або 0,75 г, або 1,5 г.

**Показання для застосування.** Цефуроксим-БХФЗ призначають для лікування інфекційних хвороб, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як:

- інфекції дихальних шляхів: гострі та хронічні бронхіти, інфіковані бронхоектази, бактеріальна пневмонія, абсцес легень, післяопераційні інфекції органів грудної порожнини;
- інфекції вуха, горла, носа: синусити, тонзиліти, фарингіти, середній отит;
- інфекції сечовивідних шляхів: гострий та хронічний пієлонефрит, цистит, асимптоматична бактеріурія;
- інфекції м'яких тканин: бешіа, ранові інфекції;
- інфекції кісток та суглобів: остеомиєліт, септичний артрит;
- інфекції шкіри: фурункульоз, подермія, імпетиго;
- інфекції, які передаються статевим шляхом: гонорея (гострий, неускладнений гонококовий уретрит та цервіцит), особливо у тих випадках, коли протипоказаний пеніцилін;
- акушерство та гінекологія: запальні захворювання тазових органів;
- інші інфекції: септицемія, менінгіт, перитоніт.

Профілактика післяопераційних інфекцій: при підвищеному ризику виникнення інфекційних ускладнень після операції на грудній та черевній порожнині, операцій на тазових органах, при серцево-судинних та ортопедичних операціях.

У більшості випадків ефективна монотерапія Цефуроксимом-БХФЗ. За необхідності препарат можна використовувати у комбінації з аміноглікозидними антибіотиками або з метронідазолом (перорально, в супозиторіях чи у вигляді ін'єкцій), особливо для профілактики післяопераційних ускладнень у шлунково-кишкової та гінекологічної хірургії.

**Побічна дія.** При застосуванні препарату побічна дія виникає відносно рідко, помірно виражена та носить зворотний характер. Прийом препарату може спричинювати такі побічні реакції:

**з боку шлунково-кишкового тракту:** діарея, нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, рідко – псевдомембранозний коліт, стоматит, глосит, анорексія, підвищення активності трансаміназ крові, білірубину, холестаза, дисбіоз кишечника;

**з боку системи кровотоворення:** анемія, еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемоліз еритроцитів, гіпопротромбінемія;

**алергічні реакції:** висипи, свербіж, кропив'янка, пропасниця, у поодиноких випадках – анафілактичний шок;

**місцеві реакції:** біль або інфільтрат у місці введення; після внутрішньовенного введення у деяких випадках – флебіт;

**інші:** інколи спостерігається транзиторне підвищення рівня печінкових ензимів, особливо у пацієнтів з патологією печінки, але даних про прямий шкідливий вплив препарату на функціональний стан печінки немає. Головний біль, сонливість, дисурія, інтерстиціальний нефрит.

**Умови відпуску.** За рецептом.

### ЦЕФОТАКСИМ-БХФЗ

**Склад:** 1 флакон містить цефотаксиму натрієвої солі стерильної у перерахуванні на цефотаксим 500 мг або 1000 мг.

**Показання для застосування.** Інфекції, спричинені чутливими до дії препарату мікроорганізмами:

- інфекції вуха, носа, горла (ангіни, отити);
- інфекції дихальних шляхів (бронхіти, пневмонії, плеврити, абсцеси);
- інфекції сечостатевої системи;
- септицемія, бактеріємія;
- інтраабдомінальні інфекції (включаючи перитоніт);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- менінгіт (за винятком лістеріозного) та інші інфекції ЦНС;
- профілактика інфекцій після хірургічних операцій на ШКТ, урологічних та акушерсько-гінекологічних операцій.

#### Побічна дія.

**З боку ШКТ:** нудота, блювання, діарея, біль у животі, дисбіоз, рідко – псевдомембранозний коліт.

**Алергічні реакції:** висипання, мультиформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, пропасниця, еозинофілія, анафілактичні реакції, рідко – анафілактичний шок.

**З боку біохімічних показників:** збільшення печінкових трансаміназ, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та білірубину, концентрації азоту сечовини та креатиніну.

**З боку периферичної крові:** нейтропенія, транзиторна лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, гіпопротромбінемія.

**З боку ЦНС:** головний біль, оборотна енцефалопатія.

**Місцеві реакції:** біль, запалення тканин, флебіт.

**Інші:** кровотечі та крововиливи, аутоімунна гемолітична анемія, інтерстиціальний нефрит, гостра печінкова недостатність, аритмія (при швидкому струминному введенні).

**Умови відпуску.** За рецептом.

### ЦЕФТРИАКСОН-БХФЗ

**Склад:** 1 флакон містить цефтріаксону натрієвої солі стерильної у перерахуванні на цефтріаксон 500 мг або 1000 мг.

**Показання для застосування.** Інфекційно-запальні захворювання, викликані чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції ЛОР-органів;
- інфекції дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт, абсцес легень, емпієма плеври);
- інфекції сечостатевої системи (пієліт, цистит, гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, неускладнена гонорея та інші інфекції, що передаються статевим шляхом (м'який шанкр і сифіліс));
- ранові інфекції, інфекційні захворювання шкіри та м'яких тканин;
- менінгіт;
- інфекції кісток і суглобів;
- перитоніт, запалення жовчного міхура, шлунково-кишкової інфекції;
- інфекційні хвороби: хвороба Лайма (спірохетоз), тифозна пропасниця, сальмонельоз, сальмонелозосійство.

Препарат застосовують для профілактики інфекцій, що можуть виникнути після хірургічних операцій.

#### Побічна дія.

**З боку ШКТ:** нудота, блювання, стоматит, глосит, втрата смаку, біль у животі, діарея, дисбактеріоз, зміна біохімічних показників (підвищення активності печінкових трансаміназ і білірубину в плазмі крові), холестатична жовтяниця.

**З боку системи кровотоворення:** еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія.

**З боку ЦНС:** головний біль, запаморочення.

**Алергічні реакції:** кропив'янка, свербіж, дерматит, сироваткова хвороба, бронхоспазм, набряки, мультиформна ексудативна еритема, анафілактичні реакції, у поодиноких випадках – анафілактичний шок.

**Місцеві реакції:** біль або інфільтрат у місці введення; у поодиноких випадках – флебіт або тромбоз флебіт при внутрішньовенному введенні.

**З боку сечостатевої системи:** підвищення рівня креатиніну, поява циліндрів, олігурія, анурія.

**Ефекти, зумовлені біологічно дією:** можливий розвиток суперінфекцій.

**Інші:** носові кровотечі, лихоманка, пропасниця, дуже рідко – гостра ниркова недостатність, аритмія.

**Умови відпуску.** За рецептом.

### ЦЕФОБОЦИД

**Склад:** діюча речовина: цефоперазон;  
1 флакон містить 1 г цефоперазону у вигляді цефоперазону натрієвої солі стерильної.

**Показання.** Лікування інфекційних процесів, спричинених чутливими до Цефобоциду мікроорганізмами:

- інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів;
- інфекції верхніх та нижніх відділів сечовивідних шляхів;
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інтраабдомінальні інфекції;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів таза, ендометрит, гонорея та інші інфекції статевих шляхів.

Профілактика інфекційних післяопераційних ускладнень під час абдомінальних, гінекологічних, серцево-судинних та ортопедичних операцій.

#### Побічні реакції.

**Підвищена чутливість:** макулопапулезний висип, кропив'янка, еозинофілія та медикаментозна гарячка.

**Кров:** незначне зниження рівня нейтрофілів. Позитивна пряма проба Кумбса. Зниження рівня гемоглобіну або гематокрит, нетривала еозинофілія та гіпопротромбінемія.

**Шлунково-кишковий тракт:** підвищення рівнів АЛТ, АСТ та лужної фосфатази, діарея.

**Місцеві реакції:** болісні відчуття в місці внутрішньом'язової ін'єкції. При внутрішньовенній інфузії можливий розвиток флебіту у місці вливання.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### ЗАЦЕФ

**Склад.** Діюча речовина: цефтазидим (у вигляді цефтазидиму пентагідрату);

1 флакон містить цефтазидиму (у вигляді цефтазидиму пентагідрату) 1 г; допоміжні речовини: натрію карбонат.

#### Показання.

Цефтазидим призначений для лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами:

- тяжкі інфекції: сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт; інфекції у пацієнтів зі зниженим імунітетом; у пацієнтів віділень інтенсивної терапії, наприклад, з інфекціями опіками;
- інфекції дихальних шляхів, включаючи інфекції легень у пацієнтів з мукосцидозом;
- інфекції ЛОР-органів;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчних шляхів і черевної порожнини;
- інфекції кісток і суглобів;
- інфекції, пов'язані з гемо- та перитонеальним діалізом і неперервним амбулаторним перитонеальним діалізом.

Профілактика: інфекції при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція).

#### Побічні ефекти.

Побічні реакції спостерігаються рідко.

**Місцеві:** флебіт або тромбоз флебіт при внутрішньовенному введенні; біль та/або запалення у місці внутрішньом'язової ін'єкції.

**Гіперчутливість:** плямисто-папулезні висипання або кропив'янка, пропасниця, свербіж. Можуть спостерігатися поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

**Шлунково-кишкові:** діарея, нудота, блювання, біль у животі.

**Сечостатеві:** кандидоз, вагініт.

Печінка, жовчні шляхи та підшлункова залоза: дуже рідко – жовтяниця.

**Центральна нервова система:** головний біль, запаморочення, парестезії та порушення смаку. Повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, таких як тремор, міоклонія, судоми, енцефалопатія та кома у пацієнтів з нирковою недостатністю, у яких доза цефтазидиму не була відповідно зменшена.

Зміни лабораторних показників (минуці): еозинофілія, позитивна реакція Кумбса, дуже рідко – гемолітична анемія, тромбоцитоз і підвищення рівня одного або декількох печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, лужна фосфатаза). Можливо транзиторне підвищення рівня сечовини крові, азоту сечовини крові та/або креатиніну в сироватці крові. Дуже рідко можливі лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія та лімфозитоз.

Можлива позитивна реакція Кумбса, що може впливати на визначення групи крові.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### ЦЕБОПІМ

**Склад:** діюча речовина: цефепім у вигляді цефепіму дигідрохлориду моногідрату у перерахуванні на 100% безводний цефепім – 500 мг, 1 г, 2 г;

допоміжна речовина: L-аргінін.

#### Показання.

**Дорослі.** Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції, в тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- гінекологічні;
- септицемія.

Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.

Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

#### Діти.

- Пневмонія;
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;
- бактеріальний менінгіт.

#### Побічні реакції.

Побічні реакції спостерігаються рідко.

**Алергічні реакції:** висипка, свербіж, підвищення температури тіла, анафілактичні реакції.

**Шлунково-кишковий тракт:** діарея, нудота, блювання, запор, біль у животі, диспепсія.

Як і практично всі антибіотики широкого спектра дії, Цебопім може викликати виникнення псевдомембранозного коліту. Важливо пам'ятати про це при виникненні діареї на фоні застосування препарату. Легкі форми коліту проходять самостійно після припинення застосування препарату; помірні або тяжкі стани вимагають спеціального лікування.

**Серцево-судинна система:** біль у грудях, тахікардія.

**Дихальна система:** кашель, біль у горлі, задихка.

**Центральна нервова система:** головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, неспокій, сплутаність свідомості.

**Зміни лабораторних показників (транзиторні):** збільшення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, загального білірубину, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбластинового часу (ПТЧ) та позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини та/або креатиніну сироватки, транзиторна тромбоцитопенія, транзиторна лейкопенія та нейтропенія.

**Інші:** астения, вагініт, периферичні набряки, біль у спині, пльгивість, судоми.

**Місцеві реакції:** при внутрішньовенному введенні – флебіт та запалення; при внутрішньом'язовому введенні – запалення або біль у місці ін'єкції.

**Категорія відпуску.** За рецептом. \*\*\*



Н.Г. Бердникова, Д.В. Цыганко, С.Н. Кудинова, Н.А. Мальцева, А.В. Дымова,  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

## Почему макролиды сохраняют свои позиции при инфекции нижних дыхательных путей?

Одним из ведущих направлений клинического использования макролидов являются внебольничные респираторные инфекции, вызванные грамположительными бактериями и атипичными возбудителями. Макролиды лидируют по частоте применения при инфекции дыхательных путей, особенно в амбулаторной практике. Это обусловлено не только хорошим клиническим эффектом и высоким профилем безопасности данных препаратов, но и этиологическими факторами возникновения заболеваний респираторного тракта.

История макролидов началась в 1952 году, когда был получен первый природный антибиотик этой группы — эритромицин (метаболит *Streptomyces erythreus*). Так называемые «новые» макролиды — рокситромицин, кларитромицин и азитромицин — не обладают значительными преимуществами в отношении спектра действия перед первым эритромицином, однако отличаются от него по фармакодинамическим характеристикам, демонстрируют исключительные фармакокинетические свойства, обеспечивающие хорошее проникновение в органы и ткани, способны создавать высокие концентрации в клетках, что имеет принципиальное значение для воздействия на внутриклеточные инфекционные агенты, активны в отношении грамположительных кокков, резистентных к пенициллинам. Благодаря высокой эффективности макролидов возможно уменьшение кратности приема и в ряде случаев — сокращение продолжительности лечения, что повышает комплаентность к терапии [1, 4, 5].

Одним из самых популярных представителей «новых» макролидов является азитромицин, активность которого против бактерий связана с его 15-членной химической структурой. Создателям молекулы азитромицина была присуждена премия Американского химического общества.

### Механизм действия макролидов

Макролиды обратимо связываются с 50S субъединицей бактериальной рибосомы, результатом чего

становится блокада транспептидации и/или транслокации. Помимо этого макролиды могут у отдельных видов микроорганизмов вызывать диссоциацию процесса пептидил-транскрипции РНК с рибосомой и ингибировать образование 50S субъединицы.

### Фармакокинетика/фармакодинамика азитромицина

Азитромицин быстро абсорбируется из пищевого канала, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде. После приема внутрь азитромицина в дозе 500 мг  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 2,5–2,96 часа и составляет 0,4 мг/л. Длительность сывороточного и тканевого  $T_{1/2}$  превышает 4 дня. Основные места создания высоких и стабильных концентраций азитромицина — ткань легкого, бронхиальный секрет, пазухи носа, миндалина, среднее ухо, простата, почки и моча. Было показано, что после приема 500 мг через 12 часов концентрация препарата в небных миндалинах достигала  $3,6 \pm 0,5$  мкг/мл, что в 14 раз превышало концентрацию азитромицина в сыворотке крови, к тому же концентрация препарата в миндалинах в 30 раз превышала максимальную концентрацию препарата (МПК) для *S. pyogenes*-основного возбудителя тонзиллофарингита. При приеме той же дозы в слизистой оболочке бронхов концентрация азитромицина превышает сывороточную в 200 раз, а в бронхоальвеолярном секрете — в 80 раз. В предстательной железе даже через 3 недели после приема 1 г азитромицина отмечается концентрация выше МПК для *C. trachomatis* — самого часто выявляемого возбудителя простатита. В цервикальном канале при использовании аналогичной дозы также отмечается повышенное содержание антибиотика [3, 11].

Неионизированная структура макролидов обеспечивает их высокое накопление в клетках, особенно это свойственно азитромицину, поэтому использовать его при лечении бактериемий неэффективно [4, 8]. Макрофаги, содержащие азитромицин, транспортируют его непосредственно в очаг инфекционного воспаления. Процесс диффузии в макрофаги рокситромицина



и кларитромицина занимает 15–20 минут, азитромицина — до 24 часов, но при этом его максимальная концентрация в клетках сохраняется гораздо дольше — около 48 часов [8]. Таким образом, азитромицин селективно распределяется в очагах инфекции и коррелирует со степенью нейтрофильного воспаления. Созданы высокие концентрации в тканях и длительный  $T_{1/2}$  обусловлены невысоким связыванием азитромицина с белками плазмы крови (от 37 до 50%), а также его способностью проникать в клетки и концентрироваться в среде с низким рН, характерным для воспалительного очага инфекции. Азитромицин можно принимать однократно 3–5-дневным курсом, что обеспечивает высокую комплаентность к такому режиму терапии.

Экскреция азитромицина происходит через печень, где его концентрация в 20 раз больше, чем в плазме крови, но еще большая концентрация обнаруживается в желчи — до 100 раз выше значений в сыворотке. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью и у пожилых больных фармакокинетика значительно не меняется, что делает возможным использовать данный препарат без видимых опасений. По способности проникать через гистогематические барьеры (кроме гематоэнцефалического) азитромицин превосходит  $\beta$ -лактамы и аминогликозиды [7, 11].

### Взаимодействия

Комбинация макролидов с другими антибиотиками ( $\beta$ -лактамами антибиотиками, фторхинолонами, аминогликозидами, рифампицином) может обеспечить синергидное или аддитивное действие [12–14]. У азитромицина по сравнению с другими макролидами слабо выражено ингибирующее влияние на изофермент цитохрома P450 3A4, что делает возможным его применение с лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит этим же путем (теофиллин, варфарин, карбамазепин, циклоспорин, эрготамин, метилпреднизолон) [6]. В то же время, имеются данные о взаимодействии азитромицина с дигитоксидом, концентрация которого может повышаться и создавать угрозу гликозидной интоксикации. В литературе отсутствуют убедительные доказательства изменения протромбинового индекса при совместном назначении варфарина и азитромицина (в обычных дозах), но при использовании макролидов в комбинации с варфарином пациентам необходим более тщательный контроль протромбинового времени. Не рекомендуется сочетание с терфенадином, астемизолом и цизапридом ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала QT, однако достоверные свидетельства по этому поводу также отсутствуют. Азитромицин не взаимодействует с рифабутином, поэтому его можно использовать для профилактики и лечения инфекций *M. avium* у больных со СПИДом.

### Неантибактериальные эффекты макролидов

Помимо антибактериальных свойств у макролидов были выявлены противовоспалительные/иммуномодулирующие эффекты. Хотя у азитромицина эти свойства

выражены меньше, чем у других макролидов, однако по степени влияния на фагоцитоз и киллинг нейтрофилов против хламидий азитромицину нет равных. Следует отметить супрессорное влияние на продукцию токсинов бактериальными агентами, что резко снижает уровень повреждения, а также уменьшение образования биопленки, представляющей собой взаимодействующий комплекс микроорганизмов, имеющих защитный матрикс, что позволяет им обладать повышенной устойчивостью к действию антибиотиков. Кроме того, азитромицин угнетает секрецию воспалительных цитокинов — ИЛ-3, -5, -8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) Т-лимфоцитами и моноцитами, что способствует повышению уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10). Обращают на себя внимание сообщения об уменьшении выраженности бронхиальной обструкции, снижении секреции слизи бокаловидными клетками и усилении мукоцилиарного клиренса при использовании макролидов, что может играть дополнительную, помимо антибактериальной, роль у больных с неспецифическими заболеваниями легких [8, 9, 19].

Более того, азитромицин обладает выраженным постантибиотическим эффектом — персистирующим ингибированием микроорганизмов: противинфекционное действие 1 г азитромицина проявляется в срок до 7 дней. В терапевтических концентрациях азитромицин оказывает не бактериостатическое (как все макролиды), а бактерицидное действие на *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*,  $\beta$ -гемолитический стрептококк, пневмококк, в том числе и его эритромицинрезистентные штаммы [7, 11].

### Побочные эффекты

Наиболее часто описываемый побочный эффект макролидов — гастроинтестинальные жалобы, отчасти связанные со стимуляцией мотилиновых рецепторов. В отличие от других макролидов у азитромицина практически отсутствует влияние на эти рецепторы. Зарегистрированы случаи необратимой тугоухости, связанной с применением азитромицина [24]. Гепатотоксическое действие проявляется повышением уровня печеночных ферментов, редко — развитием холестатического гепатита, причем среди макролидов азитромицин обладает наименьшей гепатотоксичностью. Макролиды являются альтернативой при аллергии на пенициллины и цефалоспорины. Из всех антибактериальных препаратов макролиды, в том числе азитромицин, обладают самым безопасным профилем, что делает возможным их применение у беременных, кормящих женщин и детей [8]. Аллергические реакции встречаются крайне редко (менее 1 случая на 1 млн больных).

### Азитромицин в терапии внебольничной пневмонии, обострений хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких

Этиология внебольничной пневмонии (ВП) зависит от многих факторов, однако ведущими возбудителями являются *S. pneumoniae* и атипичные возбудители — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* [4, 11], несколько реже пневмонию вызывают *H. influenzae*, а также *S. aureus*, *K. pneumoniae* и другие энтеробактерии.



По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, вклад атипичных возбудителей варьирует в достаточно широких пределах — от 7 до 30% [19]. Нередко у больных обнаруживают смешанную или коинфекцию. В связи с этим любой антибиотик, предназначенный для эмпирической терапии ВП, должен обладать активностью в отношении этих возбудителей.

Макролидные антибиотики отвечают этим требованиям, поэтому во всех рекомендациях их относят к средствам выбора в лечении ВП легкой и средней тяжести, не требующей госпитализации. Высокая активность азитромицина в отношении *H. influenzae* по сравнению с большинством других макролидов позволяет расширить показания к его применению. Антибактериальных препаратов, обладающих активностью в отношении пневмококка и атипичных возбудителей, не так много — это макролиды, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) и тетрациклины. Однако использование респираторных фторхинолонов имеет достаточно четкие показания, учитывая спектр их действия, в связи с чем их следует применять у пациентов с факторами риска. Роль тетрациклинов, и особенно котримоксазола, как антипневмококковых препаратов ограничена вследствие распространения приобретенной устойчивости к ним возбудителя — до 30% резистентных штаммов.  $\beta$ -Лактамные антибиотики высокоактивны против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, но малоэффективны против внутриклеточных агентов. В настоящее время до 30% штаммов возбудителя продуцируют  $\beta$ -лактамазы широкого спектра, способные разрушать природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, частично цефалор.

Поэтому средствами выбора наряду с макролидами в лечении ВП, вызванной штаммами *H. influenzae*, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы, являются «защищенные» аминопенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам) и цефалоспорины II поколения [19]. Существует достаточно большое количество исследований, которые демонстрируют практически сравнимую эффективность аминопенициллинов, отдельных представителей макролидов (азитромицин, кларитромицин) и респираторных фторхинолонов в лечении ВП, не осложненных факторами риска (категория доказательности А) [2, 4, 15, 19].

Преимущества азитромицина перед амоксициллином и другими  $\beta$ -лактамами особенно очевидны, если высока вероятность наличия атипичной пневмонии (постепенное начало, симптомы поражения верхних дыхательных путей, непродуктивный кашель, головная боль и т.п.). В педиатрической практике макролиды не имеют конкурентов, так как фторхинолоны детям не назначаются, хотя этот вопрос сейчас активно пересматривается. При лечении пневмонии у маленьких детей особое значение приобретают возможность назначения азитромицина 1 раз в сутки и короткий курс терапии (3–5 дней).

Достаточно часто используются макролиды в комбинации с другими антибактериальными препаратами у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией в условиях стационара. Наиболее распространенными

схемами в терапии инфекций дыхательных путей являются следующие: макролиды + цефалоспорины II–III поколения, макролиды + аминогликозиды, макролиды + фторхинолоны. Многочисленные исследования включения макролидов (азитромицина) в антибактериальные схемы продемонстрировали не только лучшие клинические успехи, но и сокращение сроков госпитализации.

Так, было показано улучшение исхода лечения у пожилых пациентов (>65 лет) с ВП. В исследование было включено 603 пациента, которые были разделены на две группы. Всем пациентам назначался цефтриаксон внутривенно (в/в) (2 г в сутки, в дальнейшем — 1 г в сутки) с последующим переходом на амоксициллин/клавуланат в дозе 875/125 мг 3 раза в сутки курсом 10–14 дней. Пациенты 1-й группы (220 человек) дополнительно получали кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение не менее 10 дней (в/в, внутрь), 2-й группы (383 человек) — азитромицин в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Результаты исследования показали, что средняя продолжительность госпитализации оказалась меньше в группе азитромицина ( $7,32 \pm 5$  дней против  $9,4 \pm 7$  дней в группе кларитромицина,  $p < 0,01$ ). Смертность также была ниже среди пациентов, получавших азитромицин (3,7% по сравнению с 7,3% в группе кларитромицина,  $p < 0,05$ ) [29].

Сравнительная оценка эффективности и переносимости комбинации цефтриаксона с азитромицином по сравнению с левофлоксацином у 212 госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой ВП продемонстрировала схожие клинические исходы: выздоровление на момент окончания лечения отмечено у 91,5% пациентов, получавших комбинацию цефтриаксона и азитромицина, и у 89,3% больных, принимавших левофлоксацин. Частота эрадикации патогенов была сопоставима в обеих группах, за исключением *S. pneumoniae*: на фоне терапии левофлоксацином показатель эрадикации пневмококка составил 44%, в то время как при использовании комбинации цефтриаксона и азитромицина — 100% [27].

Интересные данные были продемонстрированы в результате ретроспективного исследования, в котором прослеживалась взаимосвязь между включением макролидного антибиотика в состав эмпирической антибиотикотерапии  $\beta$ -лактамами и летальностью больных с пневмококковой пневмонией, сопровождающейся бактериемией. Из 409 пациентов, данные которых были проанализированы, 238 (58%) получали комбинацию  $\beta$ -лактамажного антибиотика и макролида, 171 (42%) — монотерапию  $\beta$ -лактамами. Многофакторный анализ выявил 4 переменные, независимо ассоциированные со смертью больных: шок ( $p < 0,0001$ ), возраст старше 65 лет ( $p < 0,02$ ), инфекции, вызванные возбудителями, резистентными как к пенициллину, так и к эритромицину ( $p = 0,04$ ), и невключение макролидов в состав стартовой антибиотикотерапии ( $p = 0,03$ ). Для пациентов с пневмококковой пневмонией, сопровождающейся бактериемией, невключение макролидов в качестве дополнения к стартовой антибиотикотерапии  $\beta$ -лактамами является независимым предиктором летальности [26].



В другом исследовании также было отмечено уменьшение летальности при включении в антибактериальную схему макролидов. Чтобы выяснить, приводит ли к снижению летальности у пациентов с ВП неизвестной этиологии, атипичной пневмонией, пневмонией, вызванной *Legionella pneumophila*, вирусной и пневмококковой пневмонией добавление макролида к эмпирической терапии  $\beta$ -лактамам антибиотиком, были проанализированы исходы пневмонии у 1391 пациента. Этиология пневмонии была установлена у 498 (35,8%) пациентов, при этом в 292 случаях возбудителем был пневмококк. Выбор стартовой антибактериальной терапии оставался за лечащим врачом, при этом в 270 случаях предпочтение было отдано монотерапии  $\beta$ -лактамами, в 918 — их комбинации с макролидным антибиотиком. Уровень летальности в группе пациентов, получавших монотерапию  $\beta$ -лактамами, составил 13,3%, комбинацию  $\beta$ -лактама и макролида — 6,9% ( $p=0,001$ ). В группе получавших монотерапию  $\beta$ -лактамами доля тяжелых пациентов (V группа по шкале PORT) составила 32,6% по сравнению с долей больных, получавших комбинацию  $\beta$ -лактама и макролида, — 25,7% ( $p=0,02$ ). По шкале PORT вероятность летального исхода при монотерапии  $\beta$ -лактамами оказалась в 2 раза выше по сравнению с таковой в случае использования комбинации  $\beta$ -лактама и макролида (ОШ=2, при 95% ДИ 1,24–3,23).

Результаты исследования показали, что добавление макролидного антибиотика к  $\beta$ -лактаму приводило к снижению летальности пациентов с ВП независимо от тяжести заболевания. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о пользе применения комбинации макролидов и  $\beta$ -лактамов для стартовой эмпирической антибактериальной терапии пациентов с пневмонией [25].

В уже являющемся классическим исследовании, выполненном Р.Р. Gleason и соавторами (1999), ретроспективно оценивали результативность различных направлений лечения 12 945 больных, госпитализированных по поводу ВП. При этом было установлено, что летальность в течение 30 суток от момента госпитализации оказалась наиболее высокой в группе пациентов, которым проводили монотерапию цефалоспорином III поколения, — 14,9%, в то время как в группах больных, получавших цефалоспорины II поколения + макролиды, цефалоспорины III поколения + макролиды или фторхинолоны, она была достоверно ниже — 8,4%, 9,1% и 10,6% соответственно [28].

Комментируя результаты этих исследований, авторы отмечали значительное превосходство макролидов, назначаемых в виде монотерапии или комбинированной терапии, над другими препаратами у больных ВП, которое объясняется не только их влиянием на внутриклеточные агенты, но и неантибактериальной (противовоспалительной или иммуномодулирующей) активностью. При этом проникновение макролидов внутрь клетки настолько выражено, что их внеклеточные концентрации могут оказываться недостаточными для подавления бактериемии, и при тяжелых пневмониях с высокой вероятностью бактериемии монотерапия макролидами не является оправданной. Азитромицин вызывает достоверное уменьшение секреции провоспалительных и

повышение продукции противовоспалительных цитокинов, увеличение эндогенной продукции глюкокортикоидов, снижение активности глутатион-S-трансферазы, что позволяет предположить наличие у данного препарата антиоксидантных свойств. Азитромицин обладает постантибиотическим эффектом, под которым понимают стойкое подавление роста бактерий после ограниченного воздействия на них антимикробных средств. Во время фазы постантибиотического действия микроорганизмы становятся более чувствительными к повреждающему действию лейкоцитов.

### Всегда ли необходимо назначение антибиотиков при лечении обострений ХБ и ХОБЛ?

Обострение провоцируют не только бактериальные агенты, но и вирусы, аэрополлютанты, табачный дым. Использование антибиотиков при обострении ХОБЛ оправданно только при наличии как минимум 2 из 3 классических критериев обострения: усиления одышки, увеличения объема мокроты и ее гнойного компонента. Существует некоторый диссонанс между клинической и бактериологической картиной. Если наступление клинической ремиссии поддается оценке (уменьшение одышки и количества мокроты, исчезновение ее гнойности), то бактериологическое выздоровление трудно оценить. Об этом свидетельствует и то, что далеко не у всех больных с обострением ХОБЛ обнаруживаются бактериальные агенты в мокроте (50% случаев); нередко обострение разрешается самостоятельно, а у 25% пациентов с ХОБЛ бактериальные агенты в слизистой оболочке дыхательных путей выделяются в состоянии ремиссии. Единственным критерием, подтверждающим эрадикационный эффект антибиотиков, является длительность ремиссии [4].

Следует отметить, что на долю инфекционных причин обострения ХОБЛ приходится от 50 до 80% случаев. По-прежнему лидерство при обострениях ХОБЛ сохраняется за *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Роль *Enterobacteriaceae*, в частности *Klebsiella pneumoniae*, и неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*) возрастает у лиц пожилого возраста, имеющих тяжелую сопутствующую патологию и/или выраженную бронхиальную обструкцию (<50%). Атипичные возбудители как причина обострения встречаются гораздо реже (GOLD, 2010). Немаловажным ориентиром при выборе антибиотика является тяжесть бронхиальной обструкции, что в значительной мере связано с характером микробной колонизации. Так, при объеме форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) >50% чаще всего причиной обострения являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae* с возможной резистентностью к  $\beta$ -лактамам. При ОФВ<sub>1</sub> <50% от должных величин и нередко в сочетании с бронхоэктазами к вышеуказанным микроорганизмам присоединяется грамотрицательная флора (*Klebsiella pneumoniae* и др.), в связи с чем использование макролидов у этих пациентов является неэффективным [4, 9, 16].

Доказана эффективность азитромицина в терапии обострения ХБ и нетяжелого обострения ХОБЛ без факторов риска и с легкой степенью бронхообструкции (уровень



доказательности А). В. Barsic и соавторы на основе базы данных MEDLINE (1987–2001), EMBASE (1991–2001), базы данных Cochrane провели мета-анализ исследований, посвященных сравнению клинической и бактериологической эффективности и безопасности азитромицина при обострениях ХБ. Задачами мета-анализа, в который были включены результаты 21 рандомизированного клинического исследования, было исследование клинической и бактериологической эффективности азитромицина по сравнению с другими АБ у пациентов с обострением ХБ. В мета-анализ были включены 3565 пациентов, из них 1845 принимали азитромицин в дозе 1,5 г в течение 3–5 дней и 1720 — другие антибактериальные препараты: амоксициллин (2 исследования; далее в скобках указано количество исследований), амоксициллин/клавулановая кислота (6), амоксициллин/сульбактам (1), цефуроксим аксетил (1), цефаклор (3), кларитромицин (2), рокситромицин (4), диритромицин (1), ципрофлоксацин (1), моксифлоксацин (2). Мета-анализ показал, что азитромицин обладает такой же клинической эффективностью в купировании симптомов обострения ХБ, как и другие антибиотики. При этом различий в частоте эрадикации возбудителей и развития побочных эффектов при приеме азитромицина и других антибиотиков между группами пациентов не выявлено [30].

Таким образом, использование макролидов (азитромицин, кларитромицин) патогенетически оправдано при обострении ХБ и ХОБЛ нетяжелого течения у пациентов моложе 60 лет, не имеющих факторов риска, и  $ОФВ_1 > 50\%$  от должных величин.

### Резистентность к азитромицину

Резистентность к макролидам варьирует во всем мире в зависимости от клинического применения, видов бактерий, источника штаммов и других факторов. Устойчивость к антибактериальной терапии может явиться результатом использования неэффективного антибиотика, применения неадекватных доз, прекращения эффективной антибактериальной терапии, продолжения прежней терапии при суперинфекции, нерациональных комбинаций. Разумеется, широкое использование макролидов неизбежно привело к повышению устойчивости, особенно среди штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*. Устойчивость к макролидам связана с 3 механизмами: модификацией мишени их действия (выработка эритромицинрезистентности метилазы) и клетки-мишени (рибосомальной субъединицы 50S), активным выведением препарата из микробной клетки. Также имеет значение определенный генотип устойчивости пневмококка, характерного для того или иного региона: met (низкий уровень устойчивости) или erm (высокий уровень устойчивости).

Не следует забывать о том, что длительная персистенция азитромицина в организме в низких концентрациях, которые не способны подавлять рост микроорганизмов, может вызвать мутации, также способствующие развитию резистентности. Популярное исследование ПРОТЕК (2002) показало, что распространенность эритромицинрезистентного пневмококка к эритромицину составила 31,5%, а резистентность к макролидам в разных странах колебалась от 12

до 36,6% (Великобритания и Испания), иногда — до 58,1% (Франция). Также было показано практическое трехкратное увеличение резистентности пневмококка в Великобритании в течение двух лет — с 1996 по 1998 год (с 4,6 до 15% соответственно).

Большое проспективное исследование резистентности пневмококков при бронхолегочных инфекциях у пациентов в стационарах Москвы, проведенное в 1998–1999 и 2000–2001 годах, показало резистентность к эритромицину (12,1% и 8,4%) и азитромицину (14,3% и 7,9%). Резистентные штаммы чаще выявляются при ХОБЛ [7, 14, 27].

В целом, уровень резистентности к макролидам в России невысок. Несмотря на увеличение резистентности пневмококка к макролидам, клиническое значение этого явления остается малоизученным и, по-видимому, не имеет пока для России принципиального значения. Появление «новых» макролидов, таких как азитромицин, в значительной степени решило проблему резистентности — штаммы грамположительных кокков, обладающих резистентностью к «старому» представителю макролидов — эритромицину, чаще всего не обладают резистентностью к препаратам «новой» генерации (азитромицину и кларитромицину). Несмотря на сообщения о существовании перекрестной устойчивости пневмококка к пенициллинам и макролидам, клиническая неэффективность встречается редко. Внутриклеточные возбудители инфекций — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, высокочувствительны к макролидам. Развитие резистентности к ним до настоящего времени не описано.

Сегодня на рынке имеется большое количество генериков азитромицина. Во-первых, это связано с широким распространением внебольничных инфекций дыхательных путей; во-вторых, указанные препараты являются самыми популярными средствами эмпирической терапии. Поэтому всегда возникает вопрос: назначить оригинальный препарат или отдать предпочтение более дешевому генерику и в случае его выбора — какому из них отдать предпочтение. К сожалению, далеко не всегда удается экстраполировать результаты клинических исследований, посвященных оригинальному препарату, на его копию. Результаты исследований биоэквивалентности подтверждают тождественность оригинала и копии, но не отражают клиническую эквивалентность и переносимость препарата.

### Выводы

Так почему же макролиды остаются достаточно популярными антибактериальными препаратами? Это связано с тем, что макролиды (азитромицин) имеют отличные фармакокинетические и фармакодинамические качества, обеспечивающие их максимальную концентрацию в очагах инфекций; низкий уровень токсичности; обладают неантибактериальными противовоспалительными эффектами. Возможность однократного приема и короткий курс лечения повышают комплаентность к терапии, а умеренная стоимость и хороший клинический эффект делают их применение оправданным при лечении нетяжелых инфекций дыхательных путей у пациентов разных возрастных категорий, включая маленьких детей.



## Литература

- Архипов В.В., Цой А.Н., Чучалин А.Г. Диагностика и лечение пневмоний с позиций доказательной медицины // *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 4, №12. — С. 620–645.
- Архипов В.В. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей с позиций доказательной медицины // *Атмосфера*. — 2003. — №1 (8). — С. 40–43.
- Буданов С.В. Азитромицин (сумамед): основные свойства и особенности применения в терапии внебольничной пневмонии // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2000. — №10. — С. 28–37.
- Дворецкий Л.И. Азитромицин в лечении инфекций нижних дыхательных путей: позиции сохраняются // *РМЖ*. — 2004. — Т. 12, №2. — С. 83–87.
- Карпов О.И. Комплаенс антибиотикотерапии инфекции дыхательных путей // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — №8. — С. 37–45.
- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004.
- Лукьянов С.В. Макролиды в терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // *Consilium medicum*. Пульмонология. — 2005. — Т. 07, №1. — С. 12–17.
- Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб.: Нормедиздат, 1998.
- Синопальников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекции дыхательных путей // *Росс. мед. вести*. — 2004. — Т. 9, №2. — С. 16–22.
- Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничных пневмониях у взрослых // *Фарматека*. — 2003. — №13. — С. 78–87.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практ. руководство. — М., 2000. — С. 42–47.
- Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практ. врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Литтерра, 2004.
- Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // *РМЖ*. — 2000. — Т. 8, №17. — С. 727–730.
- Шмелев Е.И., Куницина Ю.Л. Кларитромицин в лечении инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) // *РМЖ*. — 2002. — Т. 10, №23. — С. 1070–1073.
- Ушлакова Е.А. Короткие курсы Сумамеда (азитромицина) при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов // *Фарматека*. — 2004. — №17. — С. 15–21.

*Полный список литературы, включающий 30 пунктов, находится в редакции. Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2013, №7. Статья печатается в сокращении.*

### Наша справка

Ормакс — это отечественный азитромицин с европейским качеством для лечения инфекций дыхательных путей. В форме суспензии Ормакс является первым отечественным азитромицином для применения в педиатрической практике.

#### Ормакс обладает:

- антимикробным эффектом:
  - оказывает преимущественно бактериостатическое действие;
  - в высоких концентрациях способен действовать бактерицидно на  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии;
- постантибиотическим эффектом в отношении грамположительных кокков;
- иммуномодулирующей активностью;
- умеренной противовоспалительной активностью.

#### Преимущества препарата Ормакс

- Высокие показатели эффективности и безопасности, гарантированные высоким качеством субстанции производства испанской компании Egros — в капсулах и оригинальной субстанции производства Хорватии — в детских формах.
- Содержит азитромицин с уникальной фармакокинетикой и доказанной эффективностью против основных клинически значимых респираторных патогенов.
- Высокий профиль безопасности.
- Оптимальное соотношение качество/доступность.
- Низкий потенциал лекарственного взаимодействия.
- Простой режим дозирования — 1 раз в сутки три дня.
- Высокий уровень приверженности к лечению.

#### Препарат выпускается в виде:

- Ормакс 100 мг/5 мл — для детей с массой тела от 5 до 14 кг.
- Ормакс 200 мг/5 мл (20 мл) — для детей с массой тела от 15 до 24 кг.
- Ормакс 200 мг/5 мл (30 мл) — для детей с массой тела от 25 до 44 кг.
- Ормакс капсулы 250 мг — для взрослых и детей с массой тела более 45 кг.

\*\*\*

# ОРМАКС

азитроміцин

АЗИТРОМІЦИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ  
ЛОР-ОРГАНІВ І ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ<sup>1</sup>



**ПРОСТА СХЕМА ЛІКУВАННЯ<sup>3</sup> СПРИЯЄ  
ДОТРИМАННЮ РЕЖИМУ ЛІКУВАННЯ<sup>2</sup>**

**ЗРОЗУМІЛА ІНСТРУКЦІЯ З ПРИГОТУВАННЯ  
СУСПЕНЗІЇ<sup>3</sup>**

**НЕ МІСТИТЬ БАРВНИКІВ<sup>1</sup> ТА МАЄ ПРИЄМНИЙ  
КИСЛО-СОЛОДКИЙ СМАК<sup>3</sup>**



**ОРИГІНАЛЬНА  
ЯКІСТЬ**

Капсули по 2 капсули (250мг) 1 раз на добу 3 дні. Порошок для приготування суспензії по 10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу 3 дні

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ормакс

2. О.О.Старець, І.М. Федорчук, С.А.Стабецька. Ефективність та безпечність Ормаксу в лікуванні гострого простого бронхіту у дітей раннього віку. Современная педиатрия, 3(43) 2013

3. В.А. Стриж. Азитромицин: антимикробная активность, вопросы резистентности и клинической эффективности. Здоровье Украины, 3(304) 2013, с.52

#### Інструкція для медичного застосування препарату Ормакс

**Склад:** 1 капсула містить 250 мг азитроміцину; 5 мл суспензії містять 100 мг або 200 мг азитроміцину (у формі дигідрату). **Лікарська форма.** Капсули. Порошок для приготування суспензії. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди. Азитроміцин. Код АТС J01F A10. **Клінічні характеристики.** Показання. Інфекції дихальних шляхів і ЛОР-органів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції, що передаються статевим шляхом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. **Спосіб застосування та дози.** Капсули препарату та суспензію приймають внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі. При інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів, ЛОР-органів, шкіри та м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) Ормакс застосовують по 500 мг (2 капсули) або із розрахунку по 10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу протягом 3 днів. **Побічні реакції:** алергічні реакції; нудота, блювання, діарея, неприємні відчуття в животі (біль/спазми); порушення травлення; тромбоцитопенія, сильне серцебиття, агресивність, неспокій, тривога, нервозність; запаморочення, сонливість. **Фармакологічні властивості.** Антибактеріальна дія препарату зумовлена блокуванням біосинтезу білків чутливих до нього мікроорганізмів шляхом зв'язування із 50S-субодиницею рибосом. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна». 21027, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25. Р.с. МОЗ України № UA/11108/01/01, № UA/11108/02/01, UA/11108/02/02 від 29.10.10. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.



Наша турбота — Ваша довіра

\*\*\*



**ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ  
ПРО V З'їзд ФТИЗИАТРІВ І ПУЛЬМОНОЛОГІВ УКРАЇНИ**



6–8 листопада 2013 року в м. Києві відбудеться **V З'їзд фтизіатрів і пульмонологів України**.  
В рамках З'їзду буде проведений **VII Національний Астма-Конгрес**.

**Програмні питання З'їзду**

1. Діагностика туберкульозу в умовах розповсюдження хіміорезистентних штамів мікобактерій туберкульозу і ВІЛ-інфекції.
2. Сучасні підходи до лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю.
3. Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ: ведення нових і повторних випадків захворювання.
4. Хронічний бронхіт: розповсюженість, етіологія загострень, лікування.
5. Актуальні питання виявлення і лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
6. Негоспітальна та нозокоміальна пневмонії: класифікація, діагностика і лікування.
7. Антибактеріальна терапія інфекцій нижніх дихальних шляхів.
8. Ідіопатичний легенеий фіброз: діагностика і лікування.
9. Проблеми професійної патології легень.
10. Вроджені вади і спадково обумовлені захворювання легень.
11. Актуальні питання торакальної хірургії.

**Програмні питання Астма-Конгресу**

1. Епідеміологія бронхіальної астми (БА).
2. Профілактика БА.
3. Фундаментальні основи БА.
4. Діагностика, моніторинг БА.
5. Фармакотерапія БА.
6. Нові терапевтичні стратегії при БА.
7. Астма та супутні захворювання.
8. Специфічна імунотерапія БА.
9. Лікування загострень БА спеціалістами швидкої допомоги.
10. Навчальні програми.

Головний фтизіатр і пульмонолог  
Міністерства охорони здоров'я України  
академік НАМН України, професор  
Ю. І. Фещенко

**Адреса Оргкомітету:** 03680, Україна, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.  
Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України.  
Оргкомітет V З'їзду фтизіатрів і пульмонологів України.

Тел/факс: +38 (044) 270 35 59  
+38 (044) 270 35 61  
+38 (044) 275 05 68  
+38 (044) 275 62 42  
e-mail: gavrysyuk@inbox.ru  
oleksandrd@pulmon.kiev.ua  
diagnost@ifp.kiev.ua



# Диабетическая полинейропатия

## Обзор современных рекомендаций

**Д**иабетическая нейропатия — одно из самых распространенных осложнений сахарного диабета (СД), выявляемое у 50% пациентов [24].

Нейропатии, развивающиеся у больных с СД, носят гетерогенный характер как по симптоматике и паттерну поражения периферической нервной системы, так и по факторам риска и патофизиологическим механизмам развития отдельных вариантов поражения [14, 20].

Критерии диагностики и сама дефиниция диабетической нейропатии многократно определялись и пересматривались [9, 4, 16]. Ранее диабетическая нейропатия определялась как специфическое для СД осложнение, сопровождающееся клинической симптоматикой или без таковой, характеризующееся поражением как периферической, так и автономной нервной системы, при исключении других этиологических причин [10].

В совместном согласительном документе (19th annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes — NEURODIAB and the 8th International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13–18 October 2009) предложено разделить дефиниции типичной диабетической сенсомоторной полинейропатии (ДСПН) и атипичной диабетической полинейропатии (ДПН) [24].

Типичная диабетическая полинейропатия встречается наиболее часто и представляет собой хроническую симметричную сенсомоторную полинейропатию («length-dependent polyneuropathy») [14]. Она развивается на фоне хронической гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия) и основными факторами сердечно-сосудистого риска [12, 13, 23]. Изменения микроциркуляторного русла типичны и универсальны как для развития диабетической ретинопатии и нефропатии, так и для диабетической полинейропатии. При этом прослеживается четкая связь в течении

и совместном развитии этих микрососудистых осложнений [12, 14].

Основным фактором риска следует считать длительность хронической гипергликемии [12, 13]. Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения типичной ДСПН или даже к ее улучшению. Автономная дисфункция и нейропатическая боль могут развиваться на любом этапе заболевания.

Атипичная ДПН в значительной мере отличается от типичной ДСПН как по патофизиологическим механизмам развития, так и по течению и клинической манифестации [6, 9, 25]. Для данного варианта характерно так называемое интеркуррентное течение, развитие и манифестация возможны в любой момент СД [6, 25]. Симптоматика может возникнуть остро, подостро или носить хронический характер как с монофазным вариантом течения, так и с волнообразным. Также характерно наличие болевой симптоматики и автономной дисфункции [6, 25].

### Типичная диабетическая сенсомоторная полинейропатия

Типичная ДСПН представляет собой симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон («length-dependent polyneuropathy»), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска.

Изменения электрофизиологических тестов, зачастую носящие субклинический характер, являются основными объективными критериями диагностики указанного состояния. Сопутствующее наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии подтверждает связь выявленной полинейропатии с СД. Важным моментом является исключение других возможных этиологических причин выявленной полинейропатии. Так, Рочестерское исследование показало, что в 10% случаев ДН у больных СД не являлась причиной основного заболевания [13].



Ниже представлены критерии диагностики типичной ДСПН.

1. Возможная ДСПН: наличие симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы — онемение, колющая, режущая боль, парестезии, жжение — в области пальцев стоп, стопах, голени) или признаков ДСПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов).

2. Вероятная ДСПН: наличие симптомов и признаков нейропатии — два и более признака: симптомы нейропатии, снижение дистальной чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов.

3. Подтвержденная ДСПН: наличие нарушений проводимости и симптомов и/или признаков нейропатии (как описано выше). В случае нормальных результатов исследования нервной проводимости целесообразно проведение диагностических манипуляций для выявления атипичной ДПН.

4. Субклиническая ДСПН: симптомов и признаков нейропатии нет, но имеются отклонения при ЭНМГ.

Дефиниции 1, 2 и 3 рекомендовано использовать для установления диагноза в повседневной клинической практике, а дефиниции 3 и 4 — для клинических исследований [24].

Помимо диагностики типичной ДСПН важным моментом является определение ее тяжести. Для оценки тяжести нейропатии могут использоваться различные шкалы, учитывающие и суммирующие симптомы, признаки нейропатии, отклонения нейрофизиологических тестов, шкалы функциональной активности и т.д. [5]. Одним из наиболее удачных подходов к определению тяжести течения ДСПН является градация тяжести, предложенная Dyck [15].

### Атипичная диабетическая полинейропатия

Однозначных критериев диагностики и определения тяжести течения атипичных форм ДПН в настоящее время нет. Характерным случаем, в котором следует заподозрить атипичный вариант ДПН, является ситуация наличия нейропатической болевой симптоматики и/или признаков автономной дисфункции в сочетании с нормальными результатами оценки нервной проводимости. В основе атипичной картины ДПН лежит нейропатия тонких сенсорных волокон.

С целью диагностики поражения немиелинизированных нервных волокон малого калибра используются различные диагностические тесты и инструменты: количественное сенсорное тестирование температурной чувствительности [8], биопсия нерва [21], биопсия кожи [18], оценка функции потовых желез [17], лазерная доплеровская флоуметрия [19], корнеальная конфокальная микроскопия [22].

Диагноз атипичной ДПН с поражением тонких сенсорных волокон может быть установлен на основании нижеперечисленных критериев:

- диагноз возможен: присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики и/или клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон;
- диагноз вероятен: присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические

признаки поражения тонких сенсорных волокон и нормальная проводимость по *n. suralis*;

- диагноз подтвержден: присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон, нормальная проводимость по *n. suralis* и положительные результаты биопсии кожи голени (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах [24].

### Болевая диабетическая полинейропатия

Периферическая нейропатическая боль у больных с СД определяется следующим образом: «Боль, возникающая как прямое следствие патологических изменений в периферической соматосенсорной нервной системе у лиц с сахарным диабетом» [26]. По разным данным от 3% до 25% пациентов с СД страдают от нейропатической боли, развивающейся на фоне диабетической полинейропатии [8]. В клинической практике диагноз болевой диабетической полинейропатии основывается исключительно на детальном описании жалоб пациентов. Выраженность клинической симптоматики может быть оценена с использованием целого ряда опросников и шкал (ВАШ, шкала Ликерта и др.) [11].

Перед началом симптоматической терапии необходимо исключить другие причины болевой нейропатии: онкологические заболевания, уремию, алкогольную нейропатию, постгерпетическую и ВИЧ-ассоциированную нейропатию, нейропатии на фоне химиотерапии. Также необходимо учесть возможные противопоказания и оценить сопутствующую терапию на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Нарушение сна из-за боли и значительная интенсивность боли (более 4 мм по ВАШ) должны рассматриваться как основные показания для назначения терапии. В качестве средств симптоматической терапии с доказанной эффективностью (уровень рекомендаций А) могут быть назначены трициклические антидепрессанты, габапентин, прегабалин и дулоксетин [24]. Монотерапию указанными препаратами следует рассматривать как терапию первой линии, а при недостаточной эффективности возможно назначение их комбинаций или сочетание с препаратами второй линии (трамадол, пластырь с лидокаином и др.) [7, 24].

Фармакотерапия болевой ДПН практически полностью представлена средствами симптоматической терапии, которые способны устранить клиническую симптоматику, но не оказывают воздействия на патогенез и течение ДПН [24].

Альфа-липоевая кислота (АЛК) при внутривенном назначении является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в мета-анализе (уровень рекомендаций А) [24]. Внутривенная терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы.

При пероральной терапии ДПН используются различные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве



случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600–1800 мг. Обычно больные хорошо переносят препараты АЛК. Однако у части пациентов, тем не менее, отмечаются различные нежелательные явления, затрудняющие соблюдение предписанной схемы лечения (изжога, тошнота). Чаше нежелательные явления наблюдаются при однократном приеме больших доз АЛК. В подобной ситуации для улучшения переносимости АЛК суточную дозу препарата обычно делят на 2–3 приема [1–3].

## Выводы

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных о патогенезе, клинике и течении диабетической полинейропатии. Гетерогенный характер заболевания определяет необходимость более детального изучения различных форм поражения периферической нервной системы при СД с целью разработки четких критериев диагностики и определения приоритетных путей профилактики и лечения отдельных форм поражения.

## Литература

1. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Прединдикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой // *Терапевт. архив.* – 2005. – №10. – С. 15–19.
2. Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Мысина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // *Фарматека.* – 2006. – №17.
3. Храмилини В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии // *Сахарный диабет.* – 2010. – №2. – С. 3–7.
4. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // *Diabetes Care.* – 1988. – Vol. 11. – P. 592–597.
5. Apfel S.C., Asbury A.K., Bril V., Burns T.M. et al. Panel on Endpoints for Diabetic Neuropathy Trials. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials // *J Neurol Sci.* – 2001. – Vol. 189. – P. 3–5.
6. Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K., Sharma A.K., Payan J. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1983. – Vol. 46. – P. 491–499.
7. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *Eur. J. Neurol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1153–1169.
8. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1458–1486.
9. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 956–962.
10. Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabet Med.* – 1998. – Vol. 15. – P. 508–514.
11. Cruccu G., Anand P., Attal N. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment // *Eur. J. Neurol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 153–162.
12. Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M. et al. Modeling chronic glycaemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 2282–2288.
13. Dyck P.J., Davies J.L., Wilson D.M. et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – P. 1479–1486.
14. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43. – P. 817–824.
15. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle Nerve.* – 1988. – Vol. 11. – P. 21–32.
16. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al. American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 199–207.
17. Gibbons C.H., Illigens B.M., Wang N., Freeman R. Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 1479–1486.
18. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2010. – Vol. 15. – P. 79–92.
19. Krishnan S.T., Rayman G. The LDIflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2930–2935.
20. Llewellyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K. Diabetic Neuropathies. In: *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. / Dyck P.J., Thomas P.K., eds. – Philadelphia: Elsevier, 2005. – P. 1951–1992.
21. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48. – P. 578–585.
22. Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – P. 2148–2154.
23. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. et al.; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 341–350.
24. Tesfaye S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 2285–2293.
25. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46 (Suppl. 2). – P. 54–57.
26. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70. – P. 1630–1635.



## Пневмонии в ревматологии: факты и проблемы

**И**нфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья и жизни людей на протяжении всего развития человечества. Ушедший в историю XX век ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями и блестящими открытиями и достижениями в этой области. Однако в наступившем XXI веке инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свою значимость как в медицинском, так и в социальном плане. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. С учетом роли инфекций в неинфекционной клинике этот показатель достигает 35%. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются новые аспекты данной проблемы, требующие иных подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Изложенное практически полностью относится к ревматологии, где значимость коморбидных инфекций (КИ) за последнее время существенно увеличилась. По данным российского многоцентрового исследования частота КИ у стационарного контингента больных ревматическими заболеваниями (РЗ) составила 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной у стационарных больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) и составила 38,1% и 19,7% соответственно [1].

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) встречаются наиболее часто как в общей популяции, так и среди пациентов с РЗ. Согласно официальной статистике в России в 2010 г. показатель заболеваемости пневмонией (Пн) во всех возрастных группах составил 5,02% [2]. По результатам зарубежных эпидемиологических исследований заболеваемость Пн у взрослых (>18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста — 1–11,6%, в старших возрастных группах — 25–44% [3].

Пн также занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с РЗ (22–67%) (рис. 1). По данным ретроспективного когортного

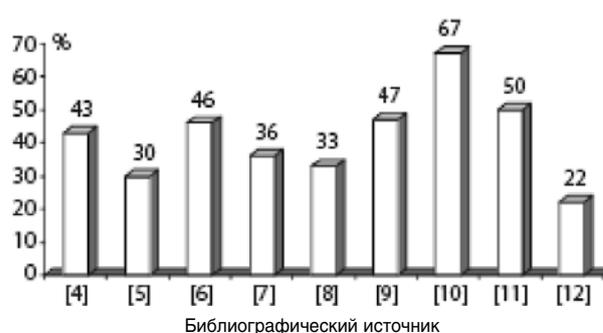


Рис. 1. Частота пневмонии в структуре коморбидных инфекций при ревматических заболеваниях

исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая Пн) значительно нарастал у госпитализированных больных РА (отношение шансов [ОШ] 2,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,41–2,52), СКВ (ОШ 5,0; 95% ДИ 4,6–5,4), узелковым полиартериитом (ОШ 5,0; 95% ДИ 4,0–6,0), системной склеродермией (ССД) (ОШ 4,2; 95% ДИ 3,8–4,7), синдромом Шегрена (ОШ 3,2; 95% ДИ 2,9–3,5), анкилозирующим спондилитом (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,07–3,3) [13].

У больных СКВ частота Пн составляет 6–23%. Несколько меньше этот показатель среди пациентов с РА — 2,4–8,3%, или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто-лет. Российские данные, посвященные этой проблеме, в литературе отсутствуют.

Летальность от Пн у больных РЗ в целом составляет 11–22%, при СКВ — 23–27%. По данным европейского многоцентрового исследования инфекции встречались в 30% случаев среди причин смерти стационарных больных СКВ, чаще всего это была Пн (рис. 2). При РА летальность от Пн составила 8–22%, при ССД — 12%.

Этиология Пн непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей (ДП). Однако лишь некоторые микроорганизмы обладают повышенной вирулентностью и способны вызывать воспалительную реакцию при попадании в нижние отделы ДП. При этом значимым возбудителем



Рис. 2. Структура инфекций, явившихся причиной летального исхода у больных СКВ [14]

Пн в общей популяции остается *S. pneumoniae*. Наиболее высокая летальность наблюдается при внебольничной Пн, вызванной упомянутым этиологическим агентом, а также *Legionella spp.*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*.

Этиология Пн у больных РЗ изучена крайне недостаточно. В частности, показано, что иммунодефицитные состояния (включая терапию системными глюкокортикоидами [ГК] >10 мг в сутки) представляют собой факторы риска развития внебольничной Пн, вызванной антибиотикорезистентными штаммами *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa* [16]. Лечебная схема «ГК ± цитостатики» является фактором риска развития оппортунистических инфекций, в частности Пн, вызванной *P. jiroveci* и грибами. Летальность при Пн данной этиологии достигает 80% [10, 15].

Ведущим этиологическим фактором Пн при СКВ является *S. pneumoniae*. Имеются данные о Пн, вызванной *S. aureus*, грамотрицательными бактериями, а также цитомегаловирусом, *P. jiroveci* и грибами, причем как на фоне массивной терапии циклофосфамидом (ЦФ) и высокими дозами ГК, так и при отсутствии таковой. У пациентов с РЗ, получающих ГК, повышается риск развития Пн, вызванной *K. pneumoniae*, *H. influenzae*.

Следует отметить, что среди больных со сниженным иммунитетом риск возникновения ИНДП в достаточной степени различен и обусловлен рядом факторов, из которых к наиболее важным относят нейтропению, аспирацию, характер и степень выраженности изменений

со стороны иммунной системы, а также эпидемиологическую ситуацию в регионе.

F. Wolfe и соавторы приводят данные наблюдения за когортой из 16 788 больных РА. В течение 3-летнего периода отмечено 749 госпитализаций по поводу Пн у 644 больных. Встречаемость новых случаев Пн составила 17 на 1000 пациенто-лет в целом, 19,2 — на 1000 пациенто-лет среди мужчин и 17,3 — на 1000 пациенто-лет среди женщин. Максимальная частота Пн наблюдалась в возрастной группе 75–84 года и достигала 21,0 на 1000 пациенто-лет. В качестве прогностических факторов развития Пн также фигурировали увеличение возраста больных на каждые 10 лет (относительный риск [ОР] 1,3; 95% ДИ 1,3–1,4), курение (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5), наличие в анамнезе сахарного диабета (СД) (ОР 2,0; 95% ДИ 1,6–2,5), инфаркта миокарда (ОР 2,1 95%; ДИ 1,7–2,6), предшествующих заболеваний легких (ОР 3,8; 95% ДИ 3,2–4,4). Риск развития Пн также нарастал при увеличении длительности РА на каждые 10 лет (ОР 1,1; 95% ДИ 1,0–1,2) и при назначении нового базисного противовоспалительного (БПВП) или генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), составляя 1,1 (95% ДИ 1,1–1,2) [16].

Повышение индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire — анкета оценки здоровья) на 1 балл влекло за собой нарастание ОР до 2,0 (95% ДИ 1,8–2,2). По данным ковариантного анализа применение ГК повышало риск развития Пн до 1,7 (95% ДИ 1,5–2,1), лефлуномида — до 1,3 (95% ДИ 1,0–1,5). В то же время, применение сульфасалазина снижало ОР до 0,7 (95% ДИ 0,4–1,0). Повышение риска Пн на фоне приема ГК имело дозозависимый характер. Так, при дозе ГК ≤5 мг в сутки ОР составил 1,4 (95% ДИ 1,1–1,6), при 5–10 мг в сутки — 2,1 (95% ДИ 1,7–2,7) и ≥10 мг в сутки — 2,3 (95% ДИ 1,6–3,2). При многофакторном анализе значимость в качестве факторов риска развития Пн у пациентов с РА сохранили возраст (ОР 1,3), наличие СД (1,5), предшествующих заболеваний легких (2,9), прием ГК (1,7), величина HAQ (1,5; p<0,001 во всех указанных случаях), а также количество БПВП и ГИБП (1,1; p=0,02).

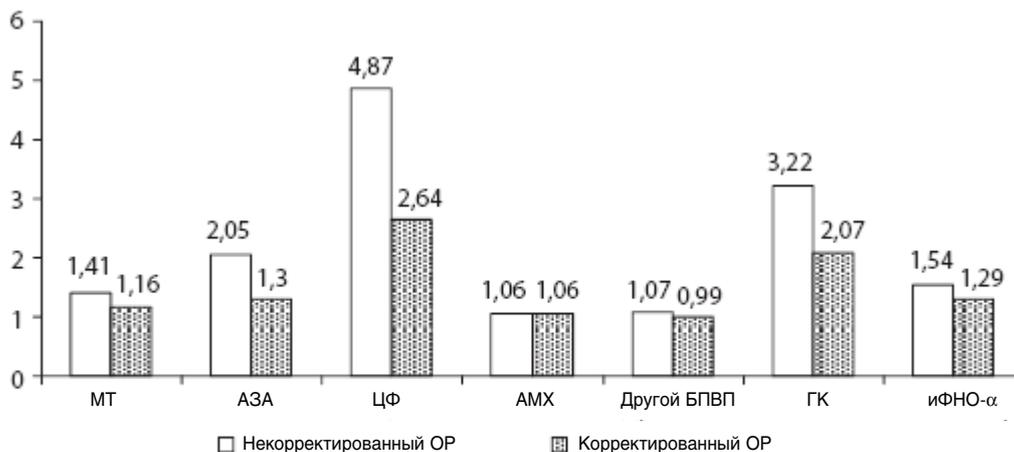


Рис. 3. Показатели относительных рисков развития пневмонии у больных ревматоидным артритом в зависимости от лечения [10]

Примечания: \* — различия достоверны, МТ — метотрексат, АЗА — азатиоприн, ЦФ — циклофосфамид, АМХ — аминохинолиновые препараты, БПВП — базисный противовоспалительный препарат, ГК — глюкокортикоиды, иФНО-α — ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, ОР — относительный риск.



По данным исследования, выполненного в НИИ ревматологии РАМН, факторами риска развития Пн у больных РА явились:

- 1) высокая активность воспалительного процесса (ОШ 15,5; 95% ДИ 5,3–45,1;  $p < 0,001$ );
- 2) хронические заболевания легких (ОШ 7,4; 95% ДИ 1,4–39,9;  $p = 0,01$ );
- 3) отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,3–14,1;  $p < 0,001$ );
- 4) монотерапия ГК (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,8–23,1;  $p = 0,005$ ).

При этом наличие сочетания факторов 1 и 3 повышало риск развития Пн до 19,3 (!) [17].

В ходе исследования «случай–контроль» оценивали риски развития тяжелых инфекций (включая Пн) у 23 733 больных РА в зависимости от лечения в течение 23-летнего периода наблюдения. Частота серьезных инфекций в целом значимо нарастала среди больных РА, получавших лечение циклофосфамидом (ОР 3,26; 95% ДИ 2,28–4,67), ГК (ОР 2,56; 95% ДИ 2,29–2,85), азатиоприном (ОР 1,52; 95% ДИ 1,18–1,97). Данные рисков развития Пн представлены на рисунке 3 [10].

Изучение влияния приема БПВП на частоту ИНДП среди пациентов с РА явилось целью одномоментного исследования британских ученых [18]. Всего в исследовании были включены 1522 больных РА, которые наблюдались в течение календарного года в одной и той же клинике.

Общая годовая частота ИНДП, потребовавших госпитализации, составила 2,3%, а среди пациентов, получающих метотрексат (МТ), — 2,8% ( $p = 0,78$ ). По данным моновариантного логистического регрессионного анализа риск развития ИНДП в данном исследовании значимо нарастал у больных пожилого возраста ( $p = 0,013$ ), мужского пола ( $p = 0,022$ ), принимающих ГК ( $p = 0,041$ ), при отсутствии лечения БПВП ( $p = 0,019$ ). Авторами не было получено достоверных данных о влиянии курения, применении МТ или других БПВП на частоту госпитализации или летальности от ИНДП.

По данным R. Narata и соавторов, частота внебольничной Пн у больных СКВ достигла 10,3% [19]. Средний возраст пациентов составил  $38,0 \pm 11,5$  года, средняя продолжительность СКВ к моменту развития Пн —  $35,0 \pm 54,5$  мес. Более чем в половине случаев Пн была зафиксирована на первом году заболевания (58,9%), из них в 11 случаях развитие Пн совпало с дебютом СКВ, а в 22 случаях средняя продолжительность болезни составила  $4,5 \pm 3,6$  мес. В клинической картине преобладали фебрильная лихорадка (83,9%) со средними значениями  $38,4 \pm 1,0$  °C и кашель (58,9%), реже встречались одышка (28,6%) и боль в грудной клетке при вдохе (8,9%).

Примечательно, что у 5 (8,9%) пациентов не было выявлено ни одного легочного симптома, но имелись рентгенологические признаки Пн. На рентгенограммах органов грудной клетки наиболее часто встречались локализованные очаги инфильтрации легочной ткани (35,7%), несколько реже обнаруживалась двусторонняя или многодолевая инфильтрация (25%), двусторонняя интерстициальная инфильтрация выяв-

лялась в 12,5% случаев. У 5 пациентов (в том числе у 3 — с нокардиозом) имелись очаги распада легочной ткани.

Интересно отметить, что лейкоцитоз в исследуемой группе больных был незначительным, среднее количество лейкоцитов составило  $8,4 \pm 5,7 \times 10^3 / \text{мм}^3$ .

Осложнения Пн были зафиксированы у 26 (46,4%) больных. Наиболее часто отмечалась дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции легких (ИВЛ), — 15 случаев, также встречались острый респираторный дистресс-синдром взрослых (4 случая) и септический шок (2 случая).

Предикторами смерти от Пн при СКВ явились большая суточная и кумулятивная доза ГК (которая в группе умерших пациентов составила в среднем  $41,3 \pm 16,0$  мг в сутки и  $596,3 \pm 232,6$  мг соответственно), а также высокая активность СКВ по данным MEX-SLEDAI ( $8,13 \pm 6,32$ ) и факт применения ИВЛ. В то же время, при многофакторном анализе свое значение сохранили только применение ИВЛ ( $p = 0,024$ ) и прием ГК в дозе  $\geq 15$  мг в сутки ( $p = -0,045$ ). Летальный исход наблюдался в 26,8% случаев.

Американские исследователи показали, что у больных СКВ с повышенным риском развития Пн были связаны мужской пол (ОШ 2,7; 95% ДИ 0,98–6,8;  $p = 0,03$ ), наличие в анамнезе нефрита (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1–4,7;  $p = 0,02$ ), лейкопения (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,0–4,4;  $p = 0,04$ ), лечение иммуносупрессивными препаратами — циклофосфамид, азатиоприн, МТ и циклоспорин А (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,2–6,7,  $p = 0,01$ ) и наличие аллеля гена фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — 238А (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,5–9,8). Не обнаружено достоверной ассоциации частоты развития Пн с возрастом, продолжительностью болезни, приемом ГК или гидроксихлорохина, курением, а также вариациями аллелей МСЛ или FCGR2A [20].

По данным НИИ ревматологии РАМН факторами риска развития Пн у больных СКВ явились высокая активность воспалительного процесса (ОШ 11,6; 95% ДИ 3,2–41,3;  $p < 0,001$ ), отсутствие лечения цитостатиками (цитогостатинами) (ОШ 10,5; 95% ДИ 3,3–43,3;  $p < 0,001$ ) и прием ГК в дозе  $> 20$  мг в сутки (ОШ 11,9; 95% ДИ 7,3–43,3;  $p < 0,001$ ). Сочетание факторов 1 и 2 приводило к 4-кратному увеличению риска развития Пн (ОШ 48,0;  $p < 0,001$ ) [17].

Вызывает интерес исследование мексиканских ученых, которые оценивали связь между стоматологическими проблемами и частотой развития Пн среди пациентов, страдающих СКВ [21]. В 28 случаях Пн была расценена как внебольничная и в двух — как нозокомиальная. По данным рентгенографии органов грудной клетки наиболее часто встречались единичные очаги инфильтрации (20 пациентов), реже — множественные фокусы инфильтрации (9 пациентов), в 1 случае была атипичная для Пн рентгенологическая картина. В основной группе по сравнению с амбулаторным контролем имели место более высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровень креатинина, активность СКВ по SLEDAI и SLICC и средняя доза ГК ( $28,7 \pm 24,5$  мг в сутки). Также в основной группе достоверно чаще встречались сухость во рту, гипосаливация и кариес.



В качестве факторов риска развития Пн авторы отметили уровень креатинина  $>3$  мг/дл (ОР 7,8; 95% ДИ 1,4–42,9;  $p=0,02$ ), СОЭ  $>50$  мм/ч (ОР 3,1; 95% ДИ 1,03–9,21;  $p=0,04$ ), гипоальбуминемия, а также наличие кариеза 3-й стадии (ОР 7,5; 95% ДИ 2,05–27,3;  $p=0,002$ ).

В связи с активным внедрением в клиническую практику ГИБП проблема Пн, как и других КИ, при РЗ в последние годы стала более значимой.

По данным германского регистра RABBIT ИНДП значимо чаще встречались среди больных РА, получавших инфликсимаб (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и этанерцепт (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4), чем у пациентов, получавших традиционные БПВП [22].

В работе С. Salliot и соавторов частота инфекций на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) составила 34,5%, из них в 17% случаев КИ были расценены как тяжелые [23]. ОР серьезных инфекций на фоне приема иФНО- $\alpha$  увеличился в 3,1 раза по сравнению с периодом до начала терапии биологическими агентами. Наиболее часто встречались инфекции верхних и нижних ДП (35,6% и 21,4% соответственно). Из 47 случаев серьезных инфекций 19,1% составляли ИНДП. При сравнении 3 препаратов наибольшее число инфекций (в том числе ИНДП) встречалось при применении инфликсимаба. По данным многофакторного анализа основными факторами риска развития инфекции на фоне введения иФНО- $\alpha$  явились предшествующие операции на суставах (ОР 2,07; 95% ДИ 1,43–2,98;  $p<0,001$ ) и кумулятивная доза ГК (ОР 1,28; 95% ДИ 1,04–1,59;  $p=0,02$ ).

Как свидетельствуют данные испанского регистра BIOBADASER, включающего около 7 тысяч больных РА, получивших терапию иФНО- $\alpha$ , Пн наблюдалась у 11% пациентов и была наиболее значимой КИ в плане морбидности и летальности [24].

В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20 814 больных РА, М. Lane и соавторы продемонстрировали, что частота инфекций, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития тяжелых инфекций были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО- $\alpha$  (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Как показано на рисунке 4, Пн была наиболее часто встречающейся КИ, независимо от вида применяемой терапии [25].

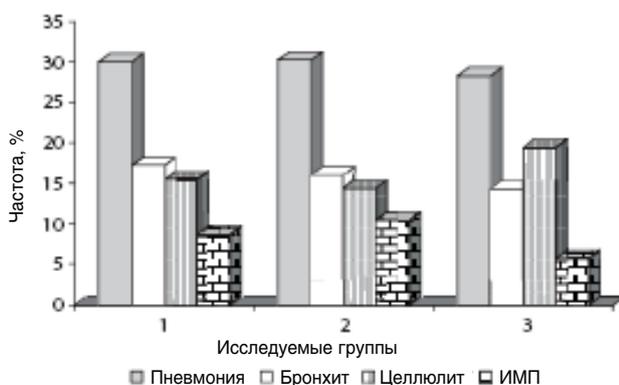


Рис. 4. Частота инфекций, требующих госпитализации, у больных ревматоидным артритом [25]

Исследуемые группы:

- 1 — гидроксихлорохин, сульфасалазин, Д-пеницилламин;  
2 — метотрексат, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин;  
3 — иФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб)

Анализ данных голландского регистра DREAM, включавшего 2044 больных РА, позволил установить, что частота серьезных инфекций при лечении иФНО- $\alpha$  в течение первых 5 лет наблюдения составила 4,57/100 пациенто-лет. При мультивариантном анализе значимыми предикторами развития серьезных инфекций были возраст старше 65 лет (ОР 2,11; 95% ДИ 1,39–3,22;  $p=0,001$ ), индекс боли по ВАШ (ОР 0,98; 95% ДИ 0,98–1,0;  $p=0,017$ ), показатель HAQ (ОР 1,57; 95% ДИ 1,12–2,22;  $p=0,011$ ), применение ГК (ОР 1,54; 95% ДИ 1,08–2,20;  $p=0,017$ ). Наиболее частыми серьезными инфекциями были ИНДП (38,8%), далее следовали инфекции кожи и мягких тканей (17%) и костно-мышечной системы (11%) [26].

При анализе безопасности применения ритуксимаба у 3194 больных РА (в том числе 627 пациентов с длительностью лечения более 5 лет) частота серьезных инфекций составила 3,94/100 пациенто-лет. При этом наиболее частой серьезной КИ была Пн (2%) [27].

По данным японских исследователей, активное внедрение в клиническую практику ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба привело к значимому росту числа серьезных респираторных инфекций у больных РА. В когорте пациентов, получавших тоцилизумаб, частота ИНДП втрое превышала таковую в контроле и составила 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. После стандартизации по возрасту и полу риск развития серьезных ИНДП в когорте тоцилизумаба составил 3,64 (95% ДИ 2,56–5,01) [28].

В последние годы все большее внимание клиницистов различных специальностей привлекает проблема Пн, вызванных *Pneumocystis jirovecii*, развивающихся у пациентов со вторичным иммунодефицитом без ВИЧ-инфекции.

*Pneumocystis jirovecii* — внеклеточный возбудитель с преимущественной тропностью к легочной ткани, который поражает пневмоциты 1-го и 2-го порядка. Широко распространен и выделяется повсеместно. Источник инфекции — больной или носитель (до 10% здоровых лиц). Частота колонизации *P. jirovecii* у больных РЗ составляет от 11 до 28,5%. В качестве факторов риска пневмоцистной колонизации фигурируют наличие РЗ (ОР 15,1;  $p<0,001$ ), возраст старше 60 лет (ОР 3,13;  $p=0,015$ ), низкое содержание CD4+ Т-лимфоцитов (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8–0,99), высокие суточные дозы ГК (ОР 1,6; 95% ДИ 1,1–2,3), терапия инфликсимабом (ОР 3,6;  $p<0,003$ ) [29–32].

По данным мета-анализа, включавшего 11 905 больных РЗ, частота развития пневмоцистной пневмонии (ППн) у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) составила 12%, дерматомиозитом/полимиозитом — 6%, СКВ — 5%, РА — 1%. Частота лечения в стационаре по поводу ППн также была максимальной для больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) — 89 случаев/10 000 госпитализаций в год. Для других РЗ значения упомянутого показателя были следующими: узелковый полиартериит — 65, воспалительные миопатии — 27, СКВ — 12, ССД — 8, РА — 2 [33].

В качестве факторов риска ППн у больных СКВ и дерматомиозитом/полимиозитом следует рассматривать



высокую активность болезни, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК, лимфопению и низкое количество CD4+ Т-клеток. У больных РА возникновение ППн, в том числе с летальным исходом, ассоциируется исключительно с приемом иммуносупрессивных препаратов, включая МТ, иФНО- $\alpha$  и тоцилизумаб. Также имеются описания случаев развития ППн у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера), СКВ и РА при лечении ритуксимабом [34–36].

Клиническая картина ППн характеризуется острым началом, лихорадкой, болью в грудной клетке, нарастающим тахипноэ, сухим непродуктивным кашлем при скудности данных физикального исследования. При отсутствии лечения симптоматика быстро прогрессирует вплоть до развития тяжелой дыхательной недостаточности и летального исхода.

При рентгенологическом исследовании или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявляют диффузные билатеральные прикорневые инфильтраты, распространяющиеся от корней легких к периферии. Участки повышенной пневматизации сочетаются с перибронхиальной инфильтрацией, что нашло отражение в ряде своеобразных названий: «матовые стекла», «ватные легкие», «легкие сквозь вуаль» и т.д. Длительное время после перенесенной ППн на рентгенограммах определяется деформированный легочный рисунок за счет пневмофиброза. Наблюдение за динамикой процесса отражает, наряду с интерстициальным поражением, паренхиматозную природу Пн.

Следует помнить, что указанные рентгенологические изменения (равно как и клиническая картина) могут практически не отличаться от таковых, наблюдаемых у больных РА с феноменом «метотрексатного пневмонита». Диагноз верифицируют при помощи рентгенологических или КТ-признаков пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovecii* при микроскопии или гистологическом исследовании биопсийного материала или ПЦР.

Препарат выбора для лечения ППн — ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Неблагоприятными прогностическими факторами у больных ППн, развившейся на фоне системных заболеваний соединительной ткани, являются низкие значения сывороточного альбумина и холинэстеразы, сниженный альвеолярно-артериальный градиент по кислороду при оценке газообмена в легких, интратрахеальная интубация и необходимость пребывания в блоке интенсивной терапии. Показатели госпитальной летальности при ППн в зависимости от фонового РЗ были следующими: гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) — 62,5%, воспалительные миопатии — 57,7%, узелковый полиартериит — 47,6%, СКВ — 46,3%, РА — 30,8%, ССД — 16,7% [33]. Подчеркивается, что в целом летальность от ППн среди ВИЧ-негативных пациентов втрое превышает таковую у больных СПИДом (30–60% и 10–20% соответственно) [37, 38]. Исходя из этого, считается крайне необходимой разработка международного консенсуса по профилактике ППн с четким определением показаний и лекарственных схем [39].

Клинические проявления грибковых пневмоний также неспецифичны, поставить диагноз только

на основании клинических признаков невозможно. У больных с иммунными нарушениями наиболее частыми симптомами грибковой Пн являются рефрактерная к антибиотикам широкого спектра действия лихорадка ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) длительностью более 96 ч, непродуктивный кашель, боль в грудной клетке, кровохарканье и дыхательная недостаточность [15].

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные как с Пн, так и с инфекциями в целом, в ревматологии и других разделах медицины невозможно. Реальный выход из этой ситуации — создание, совершенствование и активное внедрение в клиническую практику различных вакцин. Однако многие практикующие врачи продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказания для вакцинации.

В настоящее время в ходе многочисленных исследований продемонстрированы иммуногенность и безопасность противогриппозных и пневмококковых вакцин при многих РЗ. В частности, в исследовании EIRA, выполненном в Швеции, нарастание риска развития РА после иммунизации в целом или в зависимости от отдельных вакцин не наблюдалось. По мнению авторов, эти данные следует распространить среди работников здравоохранения с целью поддержки вакцинации у больных РА в соответствии с национальными программами по иммунизации [40].

Как указано в рекомендациях экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), иммунизация противогриппозными и пневмококковыми вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от ИНДП достаточно высок. При этом вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом [41, 42].

Таким образом, в современных условиях проблема Пн у больных РЗ представляется крайне актуальной, но в то же время — мало разработанной и практически не освещенной в отечественной литературе. Как свидетельствует накопленный опыт, принципы лечения Пн, изложенные в многочисленных руководствах, далеко не всегда применимы у больных ревматологического круга. В связи с изложенным представляется своевременным и необходимым проведение серии исследований по различным аспектам данной проблемы (включая изучение эффективности и безопасности вакцинации) на территории России в рамках единой научной программы с дальнейшей разработкой клинических рекомендаций по курации этой категории пациентов.

## Литература

1. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г., Полянская М.В. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях // Науч.-практ. ревматол. — 2006. — №3. — С. 62–66.
2. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы. Ч. 1. — М., 2011. — С. 76.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М., 2010. — 83 с.



4. Martin-Suarez I., D'Cruz D., Mansoor M. et al. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose in-travenous cyclophosphamide // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – Vol. 56. – P. 481–487.

5. Gladman D.D., Hussain F., Iban D., Urowitz M.B. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2002. – Vol. 11. – P. 234–239.

6. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A., Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- $\alpha$  therapy // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 617–621.

7. Gluck T., Kiefmann B., Grohmann M. et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32 (8). – P. 1473–1480.

8. Ng W.L., Chu C.M., Wu A.K.L. et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus // *Q. J. Med.* – 2006. – Vol. 99. – P. 37–47.

9. Reddy S., Wanchu A., Gupta V., Bambery P. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication. *APLAR // J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 269–274.

10. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1157–1160.

11. Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 308–312.

12. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35 (3). – P. 387–393.

13. Wotton C.J., Goldacre M.J. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2012. – Vol. 66 (12). – P. 1177–1181.

14. Nossent J., Cikes N., Kiss E. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation

to disease activity and damage accrual // *Lupus.* – 2007. – Vol. 16 (5). – P. 309–317.

15. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 464 с.

16. Wolfe F., Caplan L., Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54 (2). – P. 628–634.

17. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.

18. Coyne P., Hamilton J., Heycock C. et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34 (9). – P. 1832–1836.

19. Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N., Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus // *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.* – 2007. – Vol. 38 (3). – P. 528–536.

20. Kinder B.W., Freemer M.M., King-Jr. T.E. et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56 (8). – P. 2679–2686.

21. Pascual-Ramos V., Hernandez-Hernandez C., Soto-Rojas A.E. et al. Association between dental caries and pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33 (10). – P. 1996–2002.

22. Listing J., Strangfeld A., Kary S. et al. Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Agents // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52 (11). – P. 3403–3412.

23. Salliot C., Gossec L., Ruysen-Witrand A. et al. Infections during tumour necrosis factor blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 327–334.

*Полный список литературы, включающий 42 пункта, находится в редакции. Первые статья была опубликована в РМЖ, 2013, №6*

Health under the control\*

**Heaco**  
medical technology

**Мультипараметрические  
мониторы пациента  
экспертного класса  
серии «PRIZM»**

**от 12 150 грн\*\***

Эксклюзивно в Украине

**zdravo**  
КОМПАНИЯ ФАРМАКЕТИНГА

Киев, ул. Почайнинская, 70, офис 2,  
тел. (044) 377-52-87  
[www.heaco.com.ua](http://www.heaco.com.ua)

**Heaco. Профессионалы выбирают лучшее.**

\* - Хико. Здоровье под контролем

\*\*Цена указана за комплектацию «NST»





## Ігорю Порфирійовичу Шлапаку — 70!

**С**лавний 70-річний ювілей відзначає відомий вітчизняний анестезіолог, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор Ігор Порфирійович Шлапак.

І.П. Шлапак народився 29 вересня 1943 року в сім'ї педагогів на Вінниччині. В 1968 році закінчив з відзнакою Київський медичний інститут імені О.О. Богомольця. Свою трудову діяльність в анестезіології та реаніматології І.П. Шлапак розпочав в одному з провідних лікувальних закладів Києва — клінічній лікарні імені Жовтневої революції (нині — Олександрівська лікарня м. Києва). В 1970 році І.П. Шлапак вступив до аспірантури на кафедру анестезіології і реаніматології Київського державного інституту удосконалення лікарів, міцно зв'язавши своє життя з цим науковим і навчальним закладом. В 1975 році захистив кандидатську дисертацію, присвячену екстракорпоральній перфузії ізольованої печінки.

З 1974 до 1987 рр. працював асистентом, а з 1987 року — доцентом кафедри анестезіології і реаніматології Київського державного інституту удосконалення лікарів.

В рамках становлення в Україні медицини критичних станів в Києві створюється науково-практичне об'єднання швидкої медичної допомоги та медицини катастроф. В 1994 році в цій установі клініку анестезіології, інтенсивної терапії та реанімації очолив І.П. Шлапак. З цього часу і до 2005 року він був беззмінним головним спеціалістом МОЗ України в галузі клінічної токсикології. Розвиток токсикологічної служби в нашій країні нерозривно пов'язаний з іменем І.П. Шлапака.

В 1995 році І.П. Шлапак захистив докторську дисертацію, а в 1996 році — очолив кафедру анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. В 1998 року кафедра під керівництвом І.П. Шлапака стала опорною серед подібних кафедр України. З того часу протягом багатьох років кафедра анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика утримує провідні

позиції в організації навчального процесу, в методичній, науковій та лікувальній роботі. І в цьому велика заслуга її керівника — професора І.П. Шлапака.

Наукові інтереси І.П. Шлапака є надзвичайно широкими і стосуються проблем інтенсивної терапії черепно-мозкової та поєднаної травм, гострих отруєнь та інсультів, сепсису, шоку, цукрового діабету, гострого панкреатиту, лікування больових синдромів, застосування регіонарної анестезії тощо.

Ігор Порфирійович Шлапак є автором понад 300 наукових публікацій з різних проблем анестезіології та інтенсивної терапії. Серед них — перший національний підручник «Анестезіологія та інтенсивна терапія» за редакцією І.П. Шлапака, 14 наукових посібників і монографій. Він є членом редакційних рад і редколегій 7 наукових медичних часописів, беззмінним головним організатором і співголовою оргкомітету міжнародних форумів «Британо-український симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії», що стали відомими і популярними не тільки в Україні, але й далеко за її межами.

Професор І.П. Шлапак плідно розвиває вітчизняну анестезіологію та інтенсивну терапію з багатьма своїми колегами та учнями. Він особисто підготував 21 кандидата та 3 докторів медичних наук; нині є науковим консультантом 6 здобувачів наукового ступеня доктора наук.

Ігор Порфирійович Шлапак — Заслужений діяч науки і техніки України (2003), академік Академії наук вищої освіти (2010), віце-президент Асоціації анестезіологів України, Голова Спеціалізованої вченої ради Д.26.613.02 по захисту докторських і кандидатських дисертацій при Національній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член проблемної комісії з анестезіології та інтенсивної терапії МОЗ та НАМН України.

Колеги, співробітники та учні широко вітають Ігоря Порфирійовича Шлапака з видатною датою та сердечно бажають міцного здоров'я, творчого натхнення, невичерпної енергії та успіхів в усіх справах!

*Співробітники кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика*



Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація ревматологів України  
Державна установа «Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМНУ  
Інститут травматології та ортопедії НАМНУ  
Інститут патології хребта та суглобів імені М.І. Ситенка НАМНУ  
Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМНУ

# VI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

*Інформаційне повідомлення*



*19 – 21 листопада 2013 р., м. Київ*

# Запрошуємо Вас взяти участь у роботі VI НАЦІОНАЛЬНОГО КОНГРЕСУ РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ 19–21 листопада 2013 р., м. Київ

## Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань
- лікування біологічними агентами в ревматології: зарубіжний та вітчизняний досвід застосування
- ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з ревматичними захворюваннями
- інфекції та ревматичні хвороби
- ревматичні хвороби і туберкульоз
- сучасні аспекти застосування глюкокортикоїдів та НПЗЗ при ревматичних захворюваннях
- проблеми остеопорозу при ревматичних захворюваннях
- ортопедичні проблеми в ревматології
- актуальні питання дитячої кардіоревматології
- сучасна діагностика та аспекти фармакотерапії системних хвороб сполучної тканини
- стан і перспективи післядипломної освіти в галузі ревматології
- особливості надання медичної допомоги населенню в сучасних умовах

Повна наукова програма буде розміщена за 1 місяць до початку Конгресу на сайті  
[www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)

## Місце проведення Конгресу

Палац мистецтв «Український дім» (вул. Хрещатик, 2)

Проїзд до ПМ «Український дім» – станції метро «Майдан Незалежності», «Хрещатик»

## Умови участі для делегатів та гостей

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

## Правила оформлення тез

Тези друкуються в авторській редакції без змін.

1. **Оформлення:** 1 стор. (А4), шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська.
2. **Структура тез:** назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилося наукове дослідження, місто.
3. **Текст тез повинен включати:** мету дослідження; методи дослідження; отримані результати; висновки (усі аббревіатури повинні мати розшифровку).

4. Тези приймаються тільки в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу [org-vavilova@yandex.ru](mailto:org-vavilova@yandex.ru). В одному файлі повинні міститися одні тези. Назва файлу, під якою буде збережена робота, оформлюється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи, якщо робіт декілька. Наприклад: **ЗавгороднійВІдніпропетровськ1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІдніпропетровськ2** для другої роботи. Назва файлу задається українськими літерами без пробілів та розділових знаків.

**Увага!** Разом з тезами обов'язково надіслати файл з інформацією про авторів (Назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, контактний телефон). Обов'язково вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом. Необхідно вказати, чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.

Прізвище одного і того ж автора не повинно повторюватися більше 3 разів.

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

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

**Останній термін приймання тез – 20 жовтня 2013 р.**

## Вимоги до стендових доповідей

Стенова доповідь (розмір 90 см ширина і 100 см висота) повинна містити заголовок (назву роботи, ПІБ авторів, назву організації, місто) і стисле викладення наукової роботи (вступ, мета, матеріали і методи, результати, висновки).

**Адреса оргкомітету:** 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України  
Тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09. E-mail: [org-vavilova@yandex.ru](mailto:org-vavilova@yandex.ru)

# ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

## в практике врача®

Дорогие читатели!

Информируем Вас, что начата подписка на журнал  
«Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2014 год.

**Острые и неотложные состояния в практике врача** междисциплинарное издание, на страницах которого излагается необходимая врачу информация о принципах оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе, о стратегии и тактике лечения в стационаре, дальнейшей реабилитации пациентов как терапевтического, так и хирургического профиля в стационаре и на амбулаторном этапе.

На страницах журнала рассматриваются темы:

- **Анестезиология:** анестезиологическое обеспечение при различных оперативных вмешательствах, осложнения во время операции и раннего послеоперационного периода;
- **Интенсивная терапия:**
  - в кардиологии: (острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, гипертонические кризы, тромбозы и эмболии);
  - в неврологии: (инсульт, транзиторные ишемические атаки);
  - в эндокринологии: (коматозные состояния);
  - в инфектологии: тяжелый сепсис, септический шок и другие состояния.
- **Терапия:**
  - Гастроэнтерология: гастроэзофагеальная болезнь, гастриты, язвенная болезнь, панкреатит, гепатит и другие;
- **Хирургия и травматология:** дифференциальная диагностика хирургической торакальной и абдоминальной патологии, диагностика и лечение внутренних кровотечений, травма и политравма, лечение боли;
- **Реабилитация после операций и кризисных состояний.**

Размещаются **новейшие клинические рекомендации**, которые, по опросам аудитории, являются наиболее рейтинговыми в соотношении «интерес-польза» (Европейские, Американские и отечественные клинические руководства и комментарии к ним).

Журнал выходит 6 раз в году.

Стоимость годовой подписки — 180 грн, на полгода — 90 грн.

Подписной индекс — 95 403.

Подписной купон — ниже во вложении.

С уважением, Валентина Пригожая, шеф-редактор журнала;  
телефон рабочий: (044) 391 31 44, факс: (044) 391 31 40,  
e-mail: prigozhaya@id-zu.com

# Передплатний купон

## Для оформлення передплати:

1. Заповніть купон-замовлення.
2. Оплатіть квитанцію в будь-якому банку (найменший комісійний збір в Ощадбанку).
3. Купон-замовлення та квитанцію або їх ксерокопії надішліть на адресу редакції:  
вул. Світлицького, 35а, 2-й пов., редакція журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача», м. Київ, 04123 або факсом: (044) 391-31-40

**Увага! Передплата дійсна тільки після надходження до редакції копії квитанції та купона-замовлення!**

## КУПОН

П.І.Б. \_\_\_\_\_

Місце роботи (найменування медичної установи, відділення) \_\_\_\_\_

Спеціальність \_\_\_\_\_

Посада, учений ступінь \_\_\_\_\_

Домашня адреса: \_\_\_\_\_

вулиця, номер будинку, квартири, місто (село), область, індекс

Телефон / e-mail: \_\_\_\_\_

Прошу оформити передплату на журнал  
«Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2014 рік

## ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Інфомедіа ЛТД»

Рахунок отримувача 26007052613593

Код ЄДРПОУ 38391807

Банк отримувача: філія «Розрахунковий центр ПАТ КБ «Приватбанк»» МФО 320649

Платник \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я, по-батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Дата	Сума
Передплата журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2014 р.		

Касир \_\_\_\_\_

Підпис платника \_\_\_\_\_

## КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Інфомедіа ЛТД»

Рахунок отримувача 26007052613593

Код ЄДРПОУ 38391807

Банк отримувача: філія «Розрахунковий центр ПАТ КБ «Приватбанк»» МФО 320649

Платник \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я, по-батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Дата	Сума
Передплата журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2014 р.		

Касир \_\_\_\_\_

Підпис платника \_\_\_\_\_