

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Гипертиреоз: клиника, диагностика, терапия

Н.А. Кравчун 5

АНАЛГЕЗИЯ

Післяопераційний біль: шляхи подолання

А.І. Зозуля, І.С. Зозуля 10

Эффективность кеторолака для купирования острых болевых синдромов

М.А. Тамкаева, Э.Ю. Коцеларова, А.А. Сугаипов, М.М. Шамуилова 12

Возможности применения препарата Найз® (нимесулид) в клинической практике

О.А. Шавловская 17

Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли

(Клинические рекомендации. Окончание) 25

Эффективность аналгезии Налбуфином «Rusan Pharma Ltd» при остром инфаркте миокарда

Т.А. Баринский 39

ХИРУРГИЯ

Шприцу – 160 років!

В.В. Петриченко, С.А. Петриченко, О.А. Галушко 41

Хроническая рана: обзор современных методов лечения

В.Н. Оболенский 44

Особливості комплексного лікування гнійно-некротичних процесів у хворих на цукровий діабет

Д.С. Михальчук, А.В. Симчик 52

ИНФЕКТОЛОГИЯ

Удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД,

що супроводжується дисбіозом товстої кишки

І.В. Баланюк 56

Кларитромицин при инфекционном обострении ХОБЛ — приоритеты сохраняются

А.И. Синопальников, А.А. Зайцев 60

Медичні журнали для лікаря-практика

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



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

Практична
ангіологія
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. Коломийченко НАМН Украины, главный оториноларинголог МЗ Украины, г. Киев

Иванов Д.Д.

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

Евтушенко С.К.

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

Калюжная Л.Д.

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

Кузнецов В.Н.

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

Маньковский Б.Н.

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

Мищенко Т.С.

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

Мостовой Ю.М.

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

Пархоменко А.Н.

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

Перцева Т.А.

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

Поворознюк В.В.

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

Радченко В.А.

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

Рошин Г.Г.

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

Снисарь В.И.

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

Третько Н.Д.

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

Хилобок-Яковенко Е.В.

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

Цымбалюк В.И.

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

Шлапак И.П.

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

Шуба Н.М.

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

Шулько Е.Е.

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

Яворская В.А.

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

Учредитель
Иванченко И.Д.

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
Лесьа 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 21.11.2013
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



Гипертиреоз: клиника, диагностика, терапия

Под термином «гипертиреоз» понимают гиперпродукцию гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Более распространен диагноз «тиреотоксикоз» — любое повышение уровня гормонов ЩЖ, не обязательно вследствие увеличения их синтеза. Можно сказать, что тиреотоксикоз — это более широкое понятие, а гипертиреоз — одна из его форм.

Гипертиреоз классифицируется как первичный при патологии ЩЖ, а при патологии гипофиза и гипоталамуса — как вторичный и третичный соответственно [1].

Вторичный гипертиреоз наблюдается при тиреотропине. Клиническая картина гипертиреоза может быть обусловлена нетиреоидной продукцией гормонов; метастазами фолликулярного рака ЩЖ, эктопированным зобом (при раке яичников), ятрогенным тиреотоксикозом на фоне передозировки гормонов.

К развитию гипертиреоза чаще всего приводит такое заболевание ЩЖ, как диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса [2, 3].

Частота ДТЗ за последние 10 лет в среднем по Украине остается относительно стабильной — 80–83 случая на 100 тысяч населения. Однако по отдельным областям эти показатели различаются. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Донецкой, Днепропетровской, Сумской областях, а также в АР Крым. Это может быть обусловлено лучшими диагностическими возможностями, активным выявлением, но в большей степени — состоянием окружающей среды. Несмотря на относительно стабильные показатели заболеваемости, в проблеме диагностики и тактики лечения ДТЗ, как и других эндокринопатий, имеются определенные трудности, связанные с изменением в последние годы

клинического течения заболевания. До настоящего времени многие вопросы тактики тиреостатической терапии являются дискуссионными. Расширяется диапазон гормональных и иммунологических исследований, а вот интерпретация их нередко затруднена.

Тиреотоксикозом принято называть клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов. По современным представлениям, синдром тиреотоксикоза развивается при следующих заболеваниях:

- диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова);
- токсическая аденома (болезнь Пламмера);
- токсический многоузловой зоб (синдром Марине Леонарта);
- диссеминированная функциональная автономия;
- йодиндуцированный тиреотоксикоз;
- аутоиммунный тиреоидит в тиреотоксической фазе;
- ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз;
- ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза;
- синдром неадекватной секреции тиреотропного гормона — ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам);
- гестационный транзиторный тиреотоксикоз;
- тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ;
- метастазы рака ЩЖ, продуцирующие тиреоидные гормоны;
- тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ;
- ятрогенный (кордароновый, передозировка L-тироксина);
- тиреотоксическая фаза подострого тиреоидита де Кервена.





Рис. 1. Алгоритм диагностики гипертиреоза (Reid J.R., 2005) [4]

Схематически алгоритм диагностики гипертиреоза представлен на рисунке 1.

Диффузный токсический зоб — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, обусловленное первичным дефицитом лимфоцитов-супрессоров, не препятствующих образованию тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов к рецепторам цитоплазматических мембран тиреоцитов. Последние обладают способностью стимулировать синтез тиреоидных гормонов и вызывать увеличение размеров ЩЖ [5].

Основная клиническая симптоматика ДТЗ обусловлена избыточной продукцией тиреоидных гормонов и повышенной чувствительностью к катехоламинам. Избыток тиреоидных гормонов приводит к нарушению состояния различных органов и систем и развитию клинических проявлений тиреотоксикоза (рис. 2).

Поражение сердечно-сосудистой системы при ДТЗ: постоянная синусовая тахикардия, пароксизмальная

или постоянная мерцательная тахикардия, экстрасистолия, высокое пульсовое давление, недостаточность кровообращения вследствие развития дистормональной миокардиодистрофии.

Нарушение периферической и центральной нервной системы: повышенная возбудимость и быстрая утомляемость, плаксивость, расстройства сна, тремор тела и пальцев рук, повышенная потливость, стойкий красный дермографизм, повышение сухожильных рефлексов. Глазные симптомы тиреотоксикоза — симптомы Грефе, Дальримпля и др.

Синдром катаболических нарушений: потеря массы тела на фоне повышенного аппетита, субфебрильная температура тела, мышечная слабость.

При длительном и плохо компенсированном гипертиреозе возможно развитие остеопороза. Вследствие катаболизма белковой матрицы костной ткани кость теряет кальций с развитием гиперкальциемии и гиперкальциурии.

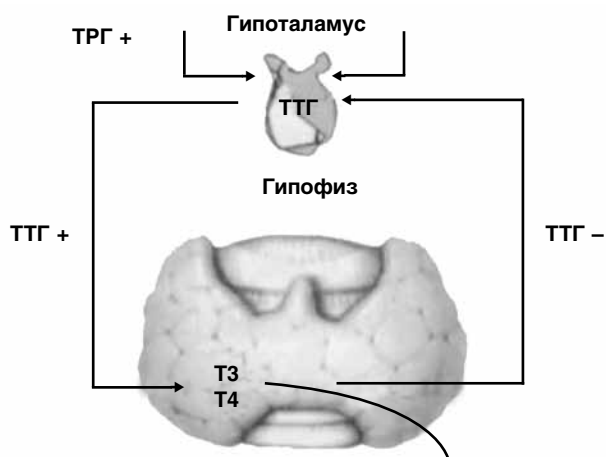


Рис. 2. Схема регуляции синтеза и секреции гормонов щитовидной железы

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта: неустойчивый стул, нарушение функции печени вплоть до развития гепатита.

Изменение других эндокринных органов: нарушение менструального цикла (задержка, аменорея), фиброзно-кистозная мастопатия, гинекомастия у мужчин. Нарушение толерантности к углеводам. С диффузным токсическим зобом могут сочетаться два самостоятельных аутоиммунных заболевания: аутоиммунная офтальмопатия и претибиальная микседема.

В результате действия избытка тиреотропных гормонов при тяжелых формах тиреотоксикоза нарушается функция почек и половых желез, развивается анемический синдром.

С учетом вышеизложенного, **обследование больных с ДТЗ необходимо проводить в таком порядке:** осмотр и пальпация ЩЖ, тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование с особым акцентом на состояние сердечно-сосудистой и нервной систем, кожи, глаз. Диагностика ДТЗ на основании клинических данных возможна только в типичных случаях, при своевременном обращении больных к эндокринологу. Клинические симптомы тиреотоксикоза обычно служат лишь поводом к комплексной лабораторно-инструментальной диагностике. В обязательный диагностический алгоритм входит гормональное исследование (определение уровней трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), свободных фракций T_3 и T_4 , а также ТТГ, с применением высокочувствительных методов), определение антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), которые при ДТЗ рассматриваются как маркеры наличия у больных ДТЗ тиреостимулирующих антител, а также подтверждают наличие аутоиммунного процесса в ЩЖ, определение титра антител к рецепторам ТТГ.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) определяется степень увеличения ЩЖ, гипозохогенность паренхимы. Эффективность диагностики определяется правильным подбором диагностических тестов.

Существует три метода лечения ДТЗ — медикаментозный, хирургический и применение радиоактивного йода. Для медикаментозной терапии используются производные тиомочевины — тионамиды или тиреостатики (тимазол, карбимазол, пропилтиоурацил). Эти препараты тормозят выработку тиреоидных гормонов. Основное

действие указанных препаратов обусловлено ингибированием [6] двух стадий: органификации и конденсации. Указанные эффекты осуществляются путем снижения активности пероксидазы, недостаточность которой способствует уменьшению скорости окисления и органификации йода. Препараты конкурируют в тиреоглобулине с тирозильными группами за йод и выводят его из процесса биосинтеза тиреоидных гормонов [7]. Кроме того, тионамиды способны связывать тиреоглобулин и, изменяя его конформацию, переводить его в более устойчивую к последующему гидролизу форму.

Есть данные о том, что тионамиды снижают образование АТ-ТТГ и других антител к ЩЖ. Это их действие может быть связано с тем, что они снижают образование различных сигнальных молекул тироцитами. В качестве доказательства иммуносупрессивного действия тионамидов рассматривается факт, что после курса тиреостатической терапии повышается количество и активность CD8-клеток. Подчеркивается, что изменения в этой популяции клеток происходят обратно пропорционально уровню T_3 в крови, являющегося одним из показателей тяжести тиреотоксикоза [8, 9].

При ДТЗ и без лечения наблюдается лейкопения. Побочным эффектом тиреостатиков является угнетение костномозговой функции, которое может привести к агранулоцитозу. В связи с этим препарат следует назначать больным с уровнем лейкоцитов больше $4,0 \times 10^9/\text{л}$. Контроль клинического анализа крови должен осуществляться через 1–2 недели в течение первого месяца лечения, затем ежемесячно. В случае возникновения лихорадки, боли в горле, диареи необходимо срочное определение числа лейкоцитов, так как эти симптомы могут быть признаками агранулоцитоза.

В настоящее время на Украинском фармацевтическом рынке появился новый анти tireoидный препарат карбимазол (Эспа-карб). Это анти tireoидное средство представляет собой серосодержащее производное имидазола. Препараты группы тионамидов, к которым относятся карбимазол, тиамазол, пропилтиоурацил уже более 50 лет широко используются во всем мире для лечения гипертиреоза. Вместе с тем, в мире существуют некоторые предпочтения. Так, в Великобритании, Германии, Австрии, Франции, Австралии и Новой Зеландии предпочтение отдают именно карбимазолу. В США, Канаде, Японии используют тиамазол, хотя в подавляющем большинстве случаев для лечения ДТЗ применяют радиоактивный йод.

Относительно клинических аспектов применения карбимазола следует упомянуть данные Кокрановского обзора [10], свидетельствующие, что именно карбимазол показал более благоприятный профиль безопасности, т.е. меньшую частоту побочных эффектов. Карбимазол после абсорбции в желудочно-кишечном тракте конвертируется в активную форму тиамазола, после чего оказывает необходимое терапевтическое воздействие. Большинство больных хорошо переносят карбимазол. В 1–7% случаев могут развиваться аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда, боли в суставах, тошноты. Иногда они проходят самостоятельно. При необходимости доза карбимазола уменьшается, назначаются антигистаминные препараты.



В последние годы среди европейских эндокринологов появилась тенденция к снижению начальных доз тиазамидов до 15 мг в сутки. Уменьшение дозы препарата не влияет на сроки достижения эутиреоза, в то же время снижает частоту дозозависимых осложнений.

Помимо тиреостатиков при ДТЗ используются симптоматические средства — блокаторы β -адренорецепторов в первые 2–3 недели, затем постепенно их отменяют, глюкокортикоиды при гипокортицизме и аутоиммунном тиреоидите. При недостаточности кровообращения назначаются сердечные гликозиды в небольших дозах, диуретики.

Основанием для прекращения тиреостатической терапии после 1,5–2-летнего ее проведения являются: стойкий клинический эутиреоз, нормальные уровни T_3 и T_4 , а также их соотношение (в норме — до 0,2), содержание ТТГ должно быть в пределах нормы. Следует обращать внимание также на уровень противотиреоидных антител (к ТГ и МА). Они не имеют патогенетического значения при ДТЗ, но являются маркерами наличия в крови тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов, при снижении титра которых происходит уменьшение уровня противотиреоидных антител. В прогностическом плане большое значение имеет определение титра АТ к рецептору ТТГ, повышенный уровень зачастую свидетельствует о необходимости хирургического лечения [11, 12].

Следует подчеркнуть, что в последние десятилетия клиническое течение ДТЗ имеет определенные особенности, преимущественно у лиц старше 40–50 лет. Определяется «смягчение» симптоматики — менее выраженная тахикардия, уменьшение пульсового давления, менее отчетливы нейровегетативные проявления. Изменился характер самой ЩЖ — чаще выявляется ее плотность, дольчатость, характерная для ЩЖ у больных с АИТ, большие размеры. Отмечается более быстрая реакция на тиреостатическую терапию, что послужило основанием к несвоевременному прекращению этой терапии. Это, в свою очередь, приводит к развитию рецидива заболевания. Однако нельзя исключить возникновение рецидивов после длительного приема тиреостатиков. Чаще наблюдаются торпиднотекущие рецидивирующие формы ДТЗ, протекающие с выраженным аутоиммунным компонентом.

При возникновении рецидива заболевания после длительного непрерывного курса тиреостатической терапии, повторных рецидивов больному следует рекомендовать оперативное лечение.

В клинической практике иногда стали применяться прерывистые курсы антигипертиреоидной терапии, не соблюдается принцип непрерывной длительной тиреостатической терапии (до 1,5–2 лет) минимальными поддерживающими дозами, возможно — в сочетании с приемом тиреоидных гормонов. Особенно опасны прерывистые курсы у лиц пожилого возраста, на фоне которых нередко возникают нарушения сердечного ритма (пароксизмальная либо постоянная мерцательная аритмия, недостаточность кровообращения). Этому способствует и сопутствующая сердечно-сосудистая патология, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

Следует обратить внимание на особенности клинических проявлений гипертиреоза у лиц пожилого возраста. Так, у пожилых пациентов с тиреотоксикозом на первый

план выступает нарушение дисфункции сердечно-сосудистой системы. На фоне относительно стабильного самочувствия, небольшого снижения массы тела или даже при стабильной массе тела, иногда ухудшения настроения развивается тахисистолическая форма мерцательной аритмии с недостаточностью кровообращения: одышкой, отеками, вплоть до анасарки и асцита. У этих больных обычно не отмечаются эмоциональная лабильность, имеют место сухость кожного покрова, наблюдается крупноразмашистый тремор пальцев рук, глазные симптомы либо слабо выражены, либо отсутствуют. ЩЖ обычно небольших размеров. Часто выявляются автономно функционирующие узловые образования в ЩЖ. Указанные нетипичные проявления тиреотоксикоза у пациентов старшей возрастной группы зачастую приводят к ошибочной диагностике первичной сердечной патологии и неэффективности терапии в кардиологическом отделении.

Показания к консервативной терапии гипертиреоза:

- впервые выявленный диффузный токсический зоб;
- отсутствие узловых образований;
- отсутствие тяжелых осложнений тиреотоксикоза;
- достаточная комплаентность пациента;
- возможность квалифицированного контроля лечения.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что основными препаратами для лечения гипертиреоза являются тиазамиды. Украинские эндокринологи теперь имеют возможность использовать карбимазол в коррекции гипертиреоза и накапливать свой клинический опыт.

Литература

1. Мкртумян А.М. Заболевания щитовидной железы. Руководство для врачей / А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, Н.А. Петунина. — М.: Медфорум, 2012. — 128 с.
2. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Н.Ю. Сириденко, И.М. Беловалова, М.С. Шеремета [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МАИ-Принт, 2012. — 143 с.
3. Килимчук В. Основные принципы диагностики и лечения гипертиреоза / В. Килимчук // Здоров'я України. — 2013. — №1. — С. 1–3.
4. Reid J.R. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment [Text] / J.R. Reid, S.F. Wheeler // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72 (4). — P. 623–630.
5. Campbell K. Evaluating and managing patients with thyrotoxicosis / K. Campbell, M. Doogue // Australian family physician. — 2012. — Vol. 41, Suppl. 8. — P. 564–572.
6. Паньків В.І. Тиреостатическі препарати в терапії диффузного токсического зоба / В.І. Паньків // Міжнарод. ендокрин. журн. — 2013. — №3 (51). — С. 1–7.
7. Абрамова Н.А. Консервативне лікування хвороби Грейвса: принципи, маркери рецидива і ремісії / Н.А. Абрамова, В.В. Фалєєв // Проблеми ендокринології. — 2005. — Т. 51, №6. — С. 44–49.
8. Vitug A.C. Hepatotoxicity from antithyroid drugs / A.C. Vitug, J.M. Goldman // Horm. Res. — 1985. — Vol. 21. — P. 229–234.
9. Volpe R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signalling: a review / R. Volpe // Current Pharmaceutical Design. — 2001. — Vol. 7. — P. 451–460.
10. Antithyroid drug regimen for treating Graves'hyperthyroidism (Review) / P. Abraham, A. Avenell, S.C. McGeoch [et al.] // The Cochrane Library. — 2010. — Issue 1.
11. Кравчун Н.А. Диффузний токсический зоб, класическіє і атипичні форми (клініка, діагностика, лікування) [Текст] / Н.А. Кравчун // Пробл. ендокрин. патології. — 2006. — №2. — С. 88–94.
12. 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — Харьков: С.А.М., 2009. — 948 с.



Післяопераційний біль: шляхи подолання

Незадовільна ефективність знеболення в післяопераційний період залишається однією з найбільш актуальних проблем у медицині. Незважаючи на широкий вибір медикаментозного і немедикаментозного знеболення, 33–75% пацієнтів скаржаться на середній та сильний біль (Ferrante F.M., Vade Bonconer T.R., 1998).

Хірургічний стрес і післяопераційний біль підсилюють навантаження на всі життєво важливі системи організму. Напруга функцій цих систем, в першу чергу — кровообігу і дихання, проявляється підвищенням артеріального тиску. До інших клінічних проявів, які зумовлює біль у ранній післяопераційний період, відносяться: зниження рухової активності, неможливість пацієнта відкашлювати харкотиння і глибоко дихати, депресія. Оперативні втручання можуть приводити до вентиляційно-перфузійних порушень і альвеолярно-артеріального градієнта по O_2 у хворих при ефективному і неефективному знеболенні. Неефективне знеболення в найближчу добу післяопераційного періоду може бути однією з причин формування в майбутньому хронічного болю, який може зберігатись у пацієнтів протягом тривалого часу.

Для лікування болю в післяопераційний період основною групою лікувальних середників залишаються опіоїдні анальгетики, які призначають 60% хворих. Проте при вираженому больовому синдромі виникає потреба введення опіоїдів у дозах, які перевищують стандартно рекомендовані (Лебедева Р.Н., Нікода В.В., 1998). Відомо, що тактика збільшення дози опіоїдних анальгетиків призводить до росту частоти побічних реакцій: вираженої седації, пригнічення дихання, нудоти, блювоти, парезу кишківника, дисфункції жовчо- і сечовидільної систем, галюцинацій. З метою зменшити побічні ефекти лікар зменшує дозу опіоїдів, що супроводжується неадекватним знеболенням.

Враховуючи вищевикладене, клініцисти призначають додатково препарати інших лікарських груп, які здатні підсилювати знеболюючий ефект опіоїдів. Важливим аспектом при цьому є можливість зменшувати дозу опіоїдів.

Наші дані та дані інших авторів (Burus J.W., 1991; Kehler H., Mather L.E., 1992; Merry, 1992; Pertunen K. et al., 1992; Parker R.K. et al., 1994) показали хороший ефект знеболення при комбінації опіоїдів і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

У відділеннях інтенсивної терапії до недавнього часу НПЗП застосовували рідко, головним чином — при слабкому і середньої інтенсивності больовому синдромі.

На практиці використовують такі НПЗП: кеторолак, кетопрофен, лорноксикам, які виділяються своєю анальгетичною активністю, що дозволяє застосовувати їх нарівні з опіоїдами при гострому болю. Порівняно з опіоїдами вони мають мінімальний вплив на стан системи кровообігу і дихання, на моторику шлунково-кишкового тракту, тонус сфінктерів, характеризуються відсутністю наркотичної дії.

Наші дані показали, що застосування НПЗП на 30–50% зменшує потребу в опіоїдних анальгетиках у пацієнтів з гострим болем. Причому знеболення слід починати з призначення НПЗП (у разі відсутності протипоказань) в ролі «базисних» анальгетиків. НПЗП мають відповідати таким вимогам: наявність знеболюючого ефекту, можливість внутрішньовенного введення, швидке досягнення максимальної концентрації в плазмі крові, швидкий початок дії, відносна нешкідливість, добра переносимість, мінімальна взаємодія з іншими лікарськими середниками.

Нестероїдні протизапальні препарати далеко не безпечні і можуть викликати побічні явища. Протипоказаннями до їх призначення є: підвищена чутливість і алергічні реакції (набряк Квінке, алергічний риніт) на аспірин, геморагічні діатези, порушення згортальної системи крові, кровотечі в післяопераційний період, активна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, помірне або тяжке порушення функції печінки і нирок, виражена гіповолемія, вагітність, гостре порушення мозкового кровообігу.

Одним із нових представників групи НПЗП є ксефокам (лорноксикам), який належить до групи оксикамів з короткою тривалістю дії.



Результати лабораторно-експериментальних досліджень (McComack K., 1994) показали його виражену знеболюючу і протизапальну дію.

Встановлено, що ксефокам значно ефективніший за піроксикам, теноксикам, ендометацин і диклофенак.

Механізм дії ксефокаму зумовлений пригніченням синтезу простагландинів шляхом неселективного інгібування активності циклогеназ 1 і 2. На відміну від інших НПЗП, ксефокам не впливає на активність 5-ліпоксигенази, не пригнічує синтез лейкотрієна з арахідонової кислоти.

Наші дослідження (на 150 хворих, оперованих з приводу спінальної патології, пухлин головного мозку тощо) та дослідження інших авторів при травмі та оперативних втручаннях (Freusel W., Kursten F.W., 1995; Ilias W., Jansen M., 1996; Rosenow D.F., van Krieken I., Stolke D., et al., 1996) показали, що застосування протягом перших післяопераційних діб ксефокаму і морфіну методом контрольованої пацієнтом аналгезії демонструє майже однакову їх дію з доброю переносимістю.

Ми призначали ксефокам за двома схемами. Початкова доза при сильному болю — 8 або 16 мг, підтримуюча — 16 мг (0,2 мг/кг). До початку лікування пацієнти отримували промедол. Термін проведення знеболення ксефокамом у визначеній добовій дозі за наявності больового синдрому середньої або сильної інтенсивності становив 3–6 діб. Якщо пацієнт отримував промедол та ксефокам, останній вводили в режимі «за вимогою» тільки больосно (3 мг).

За другою схемою ксефокам вводили пацієнтам внутрішньовенно у вигляді постійної інфузії в дозі 1 мг/год протягом 2 діб. При сильному больовому синдромі перед початком постійної інфузії вводили початкову дозу 8 мг. При недостатньому знеболенні за допомогою інфузійної терапії призначали промедол 20 мг (підшкірно).

Максимальне зниження інтенсивності больового синдрому після внутрішньовенної ін'єкції ксефокаму зареєстровано нами до кінця 2-ї години.

Слід зазначити, що необхідність у додатковому введенні анальгетиків (опіоїдів) у першу добу при знеболенні ксефокамом за стандартною схемою зареєстровано у 90% хворих.

Таким чином, застосування ксефокаму в наведених вище дозах дозволяє якщо не відмовитися від опіоїдів, то значно скоротити необхідність у їх призначенні. Скорочення введення опіоїдів знижує частоту, зменшує тяжкість небажаних проявів, що спостерігаються при знеболенні в ранній післяопераційний період.

Висновок

Ксефокам є ефективним анальгетичним НПЗП, який забезпечує адекватне знеболення у 85% пацієнтів у ранній післяопераційний період. Ксефокам в ін'єкційній формі (16–24 мг на добу), за відсутності протипоказань, може застосовуватися для лікування помірного і сильного болю у пацієнтів у ранній післяопераційний період і скоротити необхідність введення опіоїдних анальгетиків.

Література

1. Лебедева Р.Н., Никола В.В. Фармакотерапия острой боли. — М.: АИРПАРТ, 1998. — 184 с.
2. Burus J.W., Aitken H.A., Bullingham R.E. et al. Double blind comparison of the morphine sparing effects of the morphine sparing effects of continuous and intermittent i.m. administration of ketorolac // Br. J. Anaesth. — 1991. — Vol. 67. — P. 235.
3. Ferrante F.M., vade Boncones T.R. Послеоперационная боль. — М.: Медицина, 1998. — 620 с.
4. Ilias W., Jansen M. Pain Control after hysterectomy: an observer — blind, randomized trial of lornoxicam versus tramadol // Br. J. Cein. Pract. — 1996. — Vol. 20. — P. 197–202.
5. Kehlet H., Mather L.F. (eds). The value of NSAID in the management of postoperative pain // Drugs. — 1992. — Vol. 44, Suppl. 5. — P. 1–63.
6. Rosenov D.E., van Krieken J., Stolke D. et al. Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAID, and pethidine for postoperative pain: a placebo Controlled comparison // Clin. Drug. Invest. — 1996. — Vol. 11. — P. 11–19.



Эффективность кеторолака для купирования острых болевых синдромов

По данным S.A. McLean и соавторов (2002), у пациентов, обращающихся в отделение неотложной терапии с жалобами на боль, анальгетики применялись только в 21% случаев. В то же время, применение анальгетиков в urgentных ситуациях не всегда оказывается эффективным. Причинами этого могут быть: использование малоэффективных лекарственных средств в арсенале врача, стандартные, но устаревшие схемы их применения, повышение устойчивости пациента к лечению обезболивающими средствами, высокая вероятность развития побочных эффектов, ограничивающая их применение (Жуков А.Е. и соавт., 2002). Эффективная и безопасная обезболивающая терапия на догоспитальном этапе подразумевает выбор препарата, обратимо ингибирующего циклооксигеназу, с быстрым наступлением анальгетического эффекта, невысоким риском развития нежелательных явлений и осложнений в месте инъекции.

Боль при травмах сухожилий, связок, мышц и костей обусловлена, прежде всего, стимуляцией «молчащих» рецепторных комплексов (ноцицепторов), расположенных в коже, подкожной клетчатке, надкостнице и мышцах. Активизация этих комплексов происходит под влиянием различных медиаторов (простагландинов, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли α , брадикинина, гистамина и др.). Медиаторы, высвобождение которых связано с развитием местного воспалительного процесса в околосуставных тканях, стимулируют ноцицепторы, результатом чего становится длительная интенсивная боль. Кроме того, импульсы от ноцицепторов, воздействуя на двигательные нейроны спинного мозга, вызывают спазм мышц, приводя к локальной ишемии, еще больше усиливая ноцицептивную импульсацию. По проводящим путям спинного мозга импульсы от ноцицепторов передаются в центральную нервную систему (ЦНС), формируя порочный круг возникновения боли при хроническом воспалении.

Важным аспектом ведения острого болевого синдрома является понимание адекватности обезболивания. Поскольку мозг — это хорошо обучаемая система, особенно способная к болевой памяти. При неадекватном купировании острой боли мозг способен запомнить эти ощущения и потом, в отсутствии повреждений, может реагировать возникновением новых болевых ощущений. К примеру, известна фантомная боль, когда

при ампутированных конечностях пациент продолжает испытывать в них боль.

Терапия острой боли имеет свои правила: быстрота обезболивания, его адекватность и кратковременность назначения. Невыполнение указанных правил приводит к неблагоприятным нейрогуморальным нарушениям в ответ на сохраняющуюся боль (симптоадреналовые влияния на сердце и сосуды, усугубление гипоксии, задержка жидкости и т.д.) и как исход — декомпенсация хронической соматической патологии. Поэтому при выборе препарата для купирования острой боли приоритетом являются лекарственные средства с максимальной обезболивающей активностью.

Нестероидные противовоспалительные препараты — это класс фармакологических препаратов, терапевтическая эффективность которых связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления за счет подавления выработки и высвобождения веществ, стимулирующих процесс воспаления (медиаторов воспаления).

И это вызвано не только ассортиментом лекарственных средств в этой группе. Существует, по крайней мере, еще две причины.

1. Показаниями для назначения НПВП является значительный спектр заболеваний, сопровождающихся воспалением различного генеза и локализации, лихорадкой и болью (нетрудно представить, что практически любая патология имеет, как минимум, одно из описанных выше проявлений).

2. Несмотря на то, что эффективность НПВП уже более 100 лет не вызывает сомнения, трудно сегодня найти специалиста, который бы практически «сходу» не назвал спектр их побочных эффектов.

Одним из современных мощных анальгетиков является кеторолак. Кеторолак продемонстрировал высокую обезболивающую эффективность в целом ряде исследований (McGuire D.A. et al., 1993; Barber F.A., Gladu D.E., 1998; Larkin G.L. et al., 1999; Ebersson C.P. et al., 1999; Perez-Urizar J. et al., 2000). В Северной Америке, Великобритании, некоторых других европейских странах и Гонконге кеторолак является единственным нестероидным противовоспалительным средством, используемым для лечения болевого синдрома в виде быстрого внутривенного введения. Показано, что при внутримышечном введении 30 мг препарата оказывают действие, сопоставимое с эффектом



10–12 мг морфина или 50 мг меперидина (Brown CR et al., 1990; Kenny C.N.C., 1990; Dula D.J. et al., 2001; Henderson S.O. et al., 2002;). Преимуществом кеторолака по сравнению с наркотическими анальгетиками является отсутствие влияния на функцию дыхания, седативного и психомоторного действия. Так, при послеоперационной боли кеторолак оказался в некоторых случаях даже эффективнее морфина и меперидина (McGuire D.A. et al., 1993), а такие побочные эффекты, как тошнота и рвота, встречались реже. По данным F.A. Barber, D.E. Gladu (1998), кеторолак при внутримышечном введении по эффективности сравним с кодеином, но реже вызывает явления диспепсии. Аналогичные результаты получены в ряде других исследований (Eberson C.P. et al., 1999; Lieh-Lai M.W. et al., 1999).

По сравнению с другими НПВП кеторолак, по-видимому, оказывает более выраженное обезболивающее действие (Swadia V.N., Shah M.B., 1999). По данным P.A. Kostamovaara и соавторов (1998), применение кеторолака (30 мг в/в) у послеоперационных больных снижало потребность в дополнительном назначении наркотических анальгетиков больше, чем использование диклофенака или кетопрофена.

Кеторолак считается препаратом выбора для купирования интенсивной боли, особенно при травме.

На этапе оказания скорой медицинской помощи авторы сравнили эффективность диклофенака натрия и кеторолака. В 1-ю группу (диклофенака) было включено 153 пациента (71 мужчина и 82 женщины), во 2-ю (кеторолака) — 318 пациентов (164 мужчины и 154 женщины). Средний возраст пациентов 1-й группы составил $54,17 \pm 1,1$ года, 2-й группы — $51,68 \pm 0,9$ года, достоверных отличий нет. Из них у 28 (18,3%) пациентов 1-й группы и 97 (30,5%) — 2-й группы генез боли был связан с травматическим повреждением.

Интенсивность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии оценивались несколькими способами.

А. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Больной отмечал уровень выраженности болевого синдрома на шкале 100 мм, где «0» — отсутствие боли, «100» — максимальная боль до введения препарата и через 20 мин после введения (рис. 1).

Б. Шкала облегчения боли. Через 20 мин после введения препарата пациенту задавали вопрос: «Уменьшилась ли интенсивность боли у Вас после введения препарата?». Возможные варианты ответа оценивали в баллах: 0 — боль несколько не уменьшилась, 1 — немного уменьшилась, 2 — уменьшилась, 3 — сильно уменьшилась, 4 — исчезла полностью.

В. Оценивали время наступления отчетливого обезболивающего эффекта.

Учитывали также сопутствующие заболевания, лекарственную терапию до вызова бригады СМП. В течение последующих трех суток врач СМП по телефону узнавал самочувствие больного, регистрировал рецидивы боли, нежелательные явления и повторные вызовы СМП.

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, после внутримышечного введения диклофенака разница интенсивности боли, оцененная с помощью ВАШ, составила $60,0 \pm 4,6$. При оценке



Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)

эффективности обезболивания с помощью шкалы облегчения боли на фоне терапии диклофенаком отсутствие эффекта отмечено в 3,7% случаев, боль немного уменьшилась — в 35,7%, уменьшилась — в 28,6%, сильно уменьшилась — в 32,1% случаев. Средний балл по шкале облегчения боли составил для диклофенака $2,17 \pm 0,21$, что достоверно ($p < 0,01$) уступало кеторолаку.

После инъекции диклофенака пациенты отмечали заметное уменьшение боли через $20,6 \pm 0,9$ мин, по скорости наступления отчетливого обезболивающего эффекта диклофенак достоверно уступал ($p < 0,01$) кеторолаку.

Таблица 1
Эффективность обезболивающих средств при травме

Показатель	Эффективность лечения	
	Диклофенак (n=28)	Кеторолак (n=97)
ВАШ: динамика боли	$60,0 \pm 4,6$	$77,8 \pm 1,9$
Нет эффекта	1 (3,7%)	0
Немного уменьшилась	10 (35,7%)	6 (6,2%)
Уменьшилась	8 (28,6%)	23 (23,8%)
Сильно уменьшилась	9 (32,1%)	53 (54,7%)
Исчезла	0	15 (15,4%)
Средний балл (M±m)	$2,17 \pm 0,21$	$2,7 \pm 0,08$
Среднее время обезболивания (M±m, мин)	$20,6 \pm 0,9$	$13,1 \pm 0,6$

После внутримышечного введения кеторолака разница интенсивности боли до и после лечения, оцененная с помощью ВАШ, составила $77,8 \pm 1,9$. При оценке эффективности обезболивания с помощью шкалы облегчения боли на фоне терапии кеторолаком боль немного уменьшилась в 6,2% случаев, уменьшилась — в 23,8%, сильно уменьшилась — в 54,7%, полностью купировалась — в 15,4%. Заметное уменьшение боли наступало в среднем через $13,1 \pm 0,6$ мин.

Таким образом, согласно оценке динамики боли с помощью ВАШ и шкалы облегчения боли по силе обезболивающего действия исследуемые препараты можно расположить следующим образом: кеторолак > диклофенак.

По скорости наступления отчетливого обезболивающего действия: кеторолак > диклофенак.

Фармакоэкономический анализ был проведен на общее число пациентов, включенных в исследование.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, затраты на единицу эффективности при использовании диклофенака составили 1,19 руб., кеторолака — 0,46 руб.

Таким образом, с клинической и экономической точки зрения применение кеторолака при травматической боли имеет значительные преимущества в сравнении с диклофенаком натрия.



Таблица 2
Фармакоэкономический анализ применения различных обезболивающих средств на догоспитальном этапе

Показатель	Диклофенак (n=153)	Кеторолак (n=318)
Количество единиц лекарства	1 амп. (3 мл, 75 мг)	1 амп. (1 мл, 30 мг)
Стоимость единицы лекарства, руб.	36,36	10,86
Количество повторных вызовов	9	11
Стоимость повторных вызовов, руб.	7200	8800
Общая стоимость лечения, руб.	12 763,08	12 253,48
Средние затраты на одного пациента (С), руб.	83,42	38,53
Эффективность (Ef)*	69,90%	82,40%
Затраты на единицу эффективности (CEA=C/Ef), руб.	1,19	0,46

Примечание: * — критерий эффективности лечения — уменьшение интенсивности болевого синдрома не менее чем на 50%.

Таблица 3
Причина болевых синдромов у пациентов с обострением соматической патологии

Причина боли	Пациенты с хронической болью (n=248)	Пациенты, по мнению которых боль явилась причиной обострения хронического заболевания (n=136)
Остеоартроз (коленных и/или тазобедренных суставов)	174 (70,2%)	83 (61,02%)
Боль в нижней части спины	39 (15,7%)	27 (19,8%)
Боль в ногах (не в суставах)	17 (6,9%)	18 (13,2%)
Боль в шейно-грудном отделе позвоночника	14 (5,6%)	8 (5,9%)
Боль в области лица	4 (1,6%)	—

В рамках данной статьи авторы хотели бы остановиться и еще на одном факте. Так, в инструкции к диклофенаку натрия записано: лекарственное взаимодействие диклофенака натрия с антигипертензивными средствами и диуретиками уменьшает их гипотензивное и диуретическое действие. И далее: возможно снижение эффективности «петлевых» диуретиков, совместный прием с диуретиками может повышать риск нефротоксичности. В этом плане небезинтересным является результаты, полученные в ходе исследования, проведенного в условиях отделения многопрофильного стационара. Было обследовано 300 пациентов, поступивших по каналу скорой медицинской помощи (СМП) с обострением хронических заболеваний. Из обследованных 300 пациентов болевой синдром отметили 248 (82,7%) участников, при этом 136 (45,3%) — считали, что именно нарастание интенсивности боли явилось причиной дестабилизации их хронической патологии. Наиболее частой причиной болевого синдрома явился деформирующий остеоартроз, на втором месте — боль в нижней части спины (табл. 3).

Как видно данных, представленных на рисунке 2, наиболее часто это были пациенты с гипертоническим кризом (54,3%) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (13,7%) и/или постинфарктным кардиосклерозом с хронической сердечной недостаточностью.

В рамках данного исследования авторы не уточняли генез боли в нижней части спины, шейно-грудном отделе позвоночника, ногах и области лица. При наличии боли в ногах было констатировано отсутствие связи с поражением суставов.

В дальнейшем было отобрано 80 пациентов, рандомизированных на две группы:

- 1-я группа — пациенты получали 30 мг кеторолака в/м, при снижении интенсивности болевого синдрома пациентов переводили на пероральный его прием в дозе 10 мг;
- 2-я группа — пациенты принимали традиционные НПВП.

Как видно из данных, представленных в таблице 4, группы были сопоставимы по возрастному, половому составу. Также не было статистически достоверной разницы между группами в структуре соматической патологии. В 1-й группе у 26 (65%) пациентов отмечалась боль в коленном суставе, связанная с деформирующим остеоартрозом, у 9 (22,5%) — боль в нижней части спины, у 5 (12,5%) — головная боль напряжения.

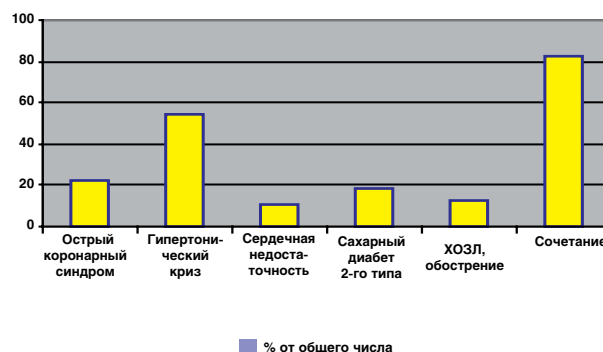
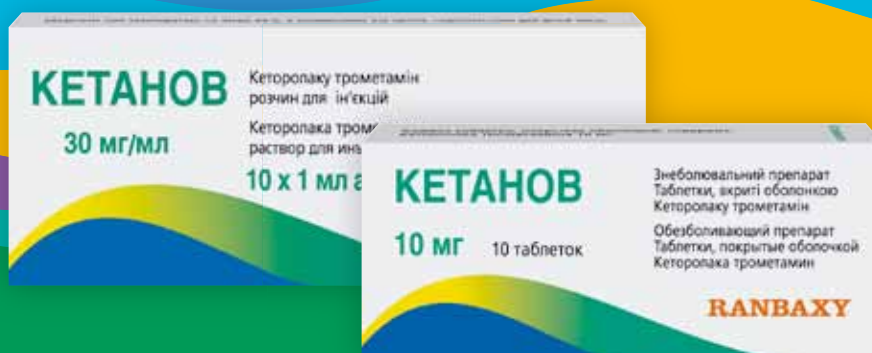


Рис. 2. Структура соматической патологии, выявленной в приемном отделении стационара

КЕТАНОВ

(KETANOV)

- ✓ Не має відомого впливу на опіатні рецептори¹
- ✓ Відпускається за звичайним рецептом¹
- ✓ Наявність протизапальної дії¹



Характеристика.

Склад: діюча речовина: ketorolac tromethamine. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТС M01A B15. Спосіб застосування та дози. Таблетки бажано приймати під час або після їди. Препарат рекомендується лише для короткочасного застосування (до 7 діб). З метою мінімізації побічних ефектів препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, що необхідний для контролю симптомів. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг із наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин (за необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначити мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні.

Лікувальні властивості.

Показання (таблетки). Короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль.

Показання (ін'єкції). Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді фатальна (особливо у людей літнього віку), нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, криваве блювання, гастрит, езофагіт, діарея, відрижка, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороба Крона. З боку центральної нервової системи: тривожність, порушення зору, неврит зорового нерва, сонливість, запаморочення, головний біль, підвищена пітливість, сухість у роті, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судороги, посилена спрага, нездатність сконцентруватися, безсоння, нездужання, підвищена втомлюваність, збудження, вертиго, порушення смакових відчуттів та зору, міалгія, незвичайні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, гіперкінезія, втрата слуху, дзвін у вухах, асептичний менингіт з відповідною симптоматикою, психотичні реакції, порушення мислення. З боку сечовидільної системи: підвищена частота сечовипускання, олігурія, гостра ниркова недостатність, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гемолітичний уремичний синдром, біль у боці (з/без гематурії), підвищений вміст сечовини та креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром, безплідність, ниркова недостатність. З боку печінки: порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність. З боку серцево-судинної системи: припливи крові до обличчя, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність. Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та тривалий час, може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт). З боку системи дихання: задишка, астма, набряк легень. З боку системи крові: пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, фоточутливість шкіри, синдром Лайелла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), екзофіліативний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему). Гіперчутливість: повідомлялось про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілаксію, реактивність респіраторного тракту, включаючи астму, погіршення перебігу астми, бронхоспазм, набряк гортані або задишку, а також різноманітні порушення з боку шкіри, що включають висипання різних типів, свербіж, кропив'янку, пурпуру, ангіоневротичний набряк та у поодиноких випадках – екзофіліативний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему). Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Вони також можуть спостерігатися в осіб, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, реактивність (наприклад, астма та поліпи в носі). Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть мати фатальний наслідок. Інші: післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астенія, набряки, збільшення маси тіла, підвищення температури тіла.

1. Інструкція з медичного застосування препарату Кетанов.

Дана інформація не є рекламою та призначена виключно для дипломованих спеціалістів медичної сфери для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

Увага! Є протипоказання!

Рекомендуємо ознайомитись з інструкцією по використанню, яка додається до лікарського засобу.

Р. п. № UA 2596/01/01 від 15.02.2010

Р. п. № UA/2596/02/01 від 14.05.2010

RANBAXY
www.ranbaxy.com.ua



Во 2-й группе у 23 (57,5%) пациентов была боль в коленном суставе, связанная с деформирующим остеоартрозом, у 11 (27,5%) — боль в нижней части спины, у 6 (15%) — головная боль напряжения. В большинстве случаев (29; 72,5%) в качестве обезболивающего препарата был использован диклофенак натрия в дозе 75 мг в/м; еще в 9 случаях был назначен препарат баралгин; в двух — метамизол натрия 2 мл в/м.

Таблица 4
Клиническая характеристика пациентов

Параметры		Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)
Средний возраст, годы		64,8±3,7	65,2±4,5
Пол	Мужчины	16 (40%)	17 (42,5%)
	Женщины	24 (60%)	23 (57,5%)
Артериальная гипертензия. Гипертонический криз		29 (72,5%)	28 (70%)
ИБС. Нестабильная стенокардия		3 (7,5%)	4 (10%)
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. НК I-II ФК по NYHA		4 (10%)	2 (10%)
ХОБЛ. Хронический обструктивный бронхит, обострение		7 (17,5%)	8 (20%)
СД 2-го типа, инсулиннезависимый		12 (30%)	11 (27,5%)
Сочетание болезней		15 (37,5%)	13 (32,5%)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, НК — недостаточность кровообращения, ХОЗЛ — хроническое обструктивное заболевание легких, СД — сахарный диабет.

Для оценки анальгетической активности кеторолака было сформировано две группы пациентов с сопоставимым уровнем боли. Так, начальная интенсивность болевого синдрома по ВАШ в 1-й группе соответствовала 83,4±7,1 балла, во 2-й группе — 79,6±8,4 балла (рис. 3).

Как видно из данных, представленных на рисунке 3, авторы отметили существенное нивелирование болевого синдрома в обеих группах через 30 мин (1-я группа: 47,8±5,7; 2-я группа: 56,3±7,2; $p < 0,05$ в обеих группах). Однако через 60 и 180 минут боль практически отсутствовала у пациентов в 1-й группе, тогда как во 2-й группе среднее значение боли по анкете ВАШ было на уровне 21,4±8,2.

Следует отметить, что лишь у 2 (5%) пациентов 1-й группы исчезновение болевого синдрома (разница между исходным уровнем боли и через 3 часа) не превысило 20 баллов, тогда как во 2-й группе таких пациентов было 11 (27,5%). Именно этим пациентам потребовалось повторное введение обезболивающих препаратов — соответственно в 5% и 27,5% случаев.

В первые сутки госпитализации за повторным обезболиванием обратилось 13 (32,5%) пациентов 1-й группы и 29 (72,5%) — 2-й группы.

Побочных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта после приема НПВП не было зарегистрировано ни у одного пациента в обеих группах. При этом у 2 (5%) пациентов 2-й группы была отмечена крапивница (1 случай — при назначении диклофенака натрия, 1 случай — баралгина) и у одного — отек Квинке после назначения баралгина. Таким образом, аллергическая реакция отмечена у 3 (7,5%) пациентов во 2-й группе.

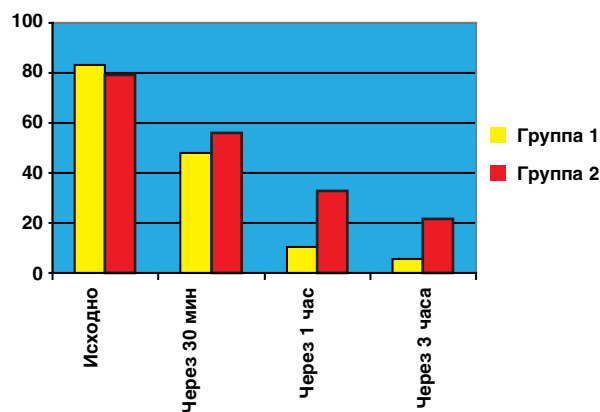


Рис. 3. Динамика интенсивности боли в группах (оценка по ВАШ)

В 1-й группе по поводу гипертонического криза было 29 обращений, во 2-й — 28. Для купирования гипертонического криза использованы одинаковые препараты, в том числе в 1-й группе в 21 случае был назначен нифедипин в дозе 10 мг (в среднем — 2,3 назначения у 1 пациента), в 8 — в/в эналаприлат, во 2-й группе — соответственно в 19 (в среднем — 3,1 назначения у 1 пациента) и в 9 случаях.

Анализируя данные, представленные в таблице 5, можно предположить, что адекватное обезболивание является дополнительным фактором стабилизации артериального давления при гипертоническом кризе, а препаратом выбора в этой ситуации является кеторолак.

Таблица 5
Динамика артериального давления в группах

Показатель		Группа 1	Группа 2
Исходно	САД, мм рт.ст.	194,3±10,2	189,7±11,4
	ДАД, мм рт.ст.	111,3±5,2	109,8±4,3
Через 1 час	САД, мм рт.ст.	167,8±9,2	174,3±12,2
	ДАД, мм рт.ст.	104,6±4,7	105,2±6,3
Через 3 часа	САД, мм рт.ст.	156,8±8,3	168,5±10,4
	ДАД, мм рт.ст.	97,8±7,1	101,3±4,8
Через 6 часов	САД, мм рт.ст.	148,6±9,4	159,3±8,4
	ДАД, мм рт.ст.	87,6±5,3	94,5±6,1
Конец первых суток	САД, мм рт.ст.	136,4±7,4	151,2±10,8
	ДАД, мм рт.ст.	84,3±4,2	91,8±5,4

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таким образом, болевой синдром встречается более чем у 82% пациентов, поступающих в стационар с обострением хронической соматической патологией. При этом почти половина пациентов считают, что именно болевой синдром служит причиной обострения хронического заболевания. Адекватное купирование болевого синдрома в комплексной фармакотерапии является дополнительным фактором стабилизации соматической патологии, в частности — эффективности лечения гипертонического криза. По сравнению с диклофенаком натрия кеторолак обладает более значительным анальгетическим эффектом.

Ранее статья была опубликована в журнале «Новости терапии», 2009.



Возможности применения препарата Найз® (нимесулид) в клинической практике

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой патогенетическое средство лечения острой и хронической боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением [1]. Облегчение страданий больного, купирование боли всегда относилось к важнейшим медицинским проблемам. В настоящее время боль считается серьезным фактором, влияющим на жизненный прогноз.

Основными показаниями к назначению НПВП являются воспалительные процессы различного генеза, боль, лихорадка. Эти лекарственные препараты широко применяются в различных областях медицины. Особое значение НПВП имеют при лечении ревматических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Препарат Найз® (нимесулид) производства компании Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия) относится к НПВП из группы сульфонамидов [14]. В отличие от большинства НПВП нимесулид селективно ингибирует «провоспалительную» изоформу ЦОГ-2 и не влияет на «физиологическую» ЦОГ-1 [14, 19]; является первым из синтезированных селективных ингибиторов ЦОГ-2 [5, 6]. Одновременное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2, свойственное другим НПВП, значительно сужает спектр их применения из-за возможных побочных действий со стороны пищеварительного канала (ПК). Еще одним преимуществом при назначении нимесулида является его неацетилсалицилатное происхождение (в молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфонанилидом), что обеспечивает дополнительное защитное действие на слизистую оболочку ПК. Основным преимуществом перорального приема нимесулида является его лучшая по сравнению с другими НПВП переносимость. В частности, при применении нимесулида намного реже развивались желудочно-кишечные побочные эффекты, что, вероятнее всего, обусловлено его селективностью к ЦОГ-2 [2]. Нимесулид оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Существенным фактором безопасности препарата Найз® является наличие антибрадикининного и антигистаминного действия, что не менее важно

в послеоперационный период, чем противовоспалительное действие.

Механизмы действия нимесулида: нимесулид существенно подавляет иммунную стимуляцию тромбоксана В₂ в легочной ткани (рисунок) [5, 8]. Преимуществом нимесулида является его способность ингибировать иммунную и неиммунную секрецию гистамина, что позволяет рекомендовать его пациентам со склонностью к астмоидным приступам, особенно при развитии «аспириновой» астмы. Нимесулид и его метаболиты проявляют прямую антиоксидантную активность в отношении различных свободных радикалов. Нимесулид редуцирует функцию миелопероксидазного каскада, инактивирует гипохлорную кислоту и защищает α_1 -антитрипсин от нейтрофил-опосредованного окисления, что свидетельствует о том, что нимесулид может предотвращать тканевое повреждение в местах воспаления путем сохранения протективных систем человека. Период полураспада нимесулида колеблется в интервале от 1,8 до 4,7 ч, но ингибция ЦОГ-2 сохраняется по меньшей мере 8 ч, а в синовиальной жидкости — около 12 ч после недельного перорального приема в суточной дозе 200 мг [9]. Анальгетический эффект наступает через 15–20 мин после приема препарата.

Особое внимание в последние годы уделяется влиянию НПВП на ткани суставов. Нимесулид снижает дегрануляцию протеогликанов и синтез стромелизина, значительно редуцирует синтез коллагеназы и металлопротеиназы. Анальгетическая активность нимесулида близка к таковой у индометацина, диклофенака, пироксикама. Антипиретический эффект нимесулида в дозе 200 мг сходен с действием 500 мг парацетамола как у взрослых, так и у детей [5].

Формы выпуска: Найз® (нимесулид) таблетки 100 мг содержат активное вещество нимесулид [14]. Показаниями к применению препарата нимесулид являются: ревматоидный артрит, суставной синдром при обострении подагры, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеохондроз с корешковым синдромом, остеоартроз, миалгия ревматического



Рисунок. Основные механизмы действия нимесулида [23]

и неревматического генеза, воспаление связок, сухожилий, бурситы, в том числе посттравматическое воспаление мягких тканей, болевой синдром различного генеза (в том числе в послеоперационный период, при травмах, альгодисменорее, зубной и головной боли, артралгии, люмбоишалгии). Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; на прогрессирование заболевания не влияет [15].

Найз® в лечении заболеваний опорно-двигательной системы

Наиболее распространенным заболеванием суставов является деформирующий остеоартроз (ОА), особенно у лиц старше 65 лет (выявляется в 97% случаев). Среди хронических воспалительных заболеваний суставов наиболее частым является ревматоидный артрит (РА) — заболевание, практически облигатно приводящее к инвалидизации больных уже через 3–5 лет от дебюта

НАЙЗ

нимесулид 100 мг

PC № UA/2458/02/01
от 15.07.10 №582 (таблетки).



DR. REDDY'S

НАДЕЖНОЕ¹ ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ, ПРОВЕРЕННОЕ ВРЕМЕНЕМ²

Состав: действующее вещество: nimesulide;
1 таблетка содержит нимесулида 100 мг.

Фармакотерапевтическая группа.
Нестероидные противовоспалительные препараты.
Код АТС M01 A X17.

Показания.

- Острая боль.
- Симптоматическое лечение остеоартрита с болевым синдромом.
- Первичная дисменорея.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Нимесулид — активное вещество, обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим свойствами. Нимесулид селективно ингибирует ЦОГ II (циклооксигеназу II) и угнетает синтез простагландинов в очаге воспаления. Нимесулид ингибирует освобождение фермента миелопероксидазы, а также угнетает образование свободных радикалов кислорода, не влияя на процессы фагоцитоза и хемотаксиса, угнетает образование фактора некроза опухолей и других медиаторов воспаления.

Способ использования.

Для взрослых и детей старше 12 лет — по 1-й таблетке (100 мг) 2 раза в сутки — утром и вечером. Максимальная длительность лечения 15 дней.

Противопоказания.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, наличие рецидивов язвенной болезни или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Побочные реакции.

При применении препарата могут возникнуть такие побочные эффекты, преимущественно на протяжении первой недели от начала лечения: чаще всего возникают сыпь, зуд, усиленное потоотделение, эритема, дерматит, в единичных случаях — ангионевротический отек, отек лица, мультиформная эритема, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 2 блистера вместе с инструкцией в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

¹ Статья "НПВП: в поисках золотой середины" — соотношение безопасность/эффективность", О.В. Котова, CONSILIUM MEDICUM UKRAINA, том 7, №6.

² По данным ООО "Проксима рисерч" за 2003-2013 г.

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

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

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство компании "Др. Редди'с Лабораторис Лимитед", БЦ "Европа", 11 этаж, офис 111 Б, Столичное шоссе, 103, г. Киев, Украина 03131. Производитель "Др. Редди'с Лабораторис ЛТД", Индия • www.drreddys.com ***



болезни [22, 23]. Социальная значимость патологии суставов определяется большой распространенностью, многолетним персистированием боли и воспаления, постепенным ухудшением качества жизни больных. Все заболевания суставов характеризуются развитием хронической боли, наиболее частая причина которой — хроническое воспаление синовиальной оболочки.

Среди больных, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, артериальная гипертензия (АГ) регистрируется более чем у 1/3 пациентов. Известно, что неселективные ингибиторы ЦОГ, т.е. все классические НПВП, способны повышать артериальное давление (АД) вследствие ингибирования синтеза простагландинов почек и снижать эффективность большинства антигипертензивных препаратов: блокаторов β -адренорецепторов, ингибиторов АПФ, диуретиков (за исключением блокаторов Са-каналов) [23]. Однако ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на АД и эффективность лекарственных средств для снижения АД.

В обзоре П.Р. Камчатнова и соавторов [10] по возможности применения препарата Найз® (нимесулида) показано, что препарат обладает низким уровнем кардиотоксичности по сравнению с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2, в частности коксибами, что обеспечивает возможность его применения пациентами с факторами сердечно-сосудистого риска. Приведены данные обследования 100 больных по переносимости нимесулида в сравнении с напроксеном, которым выполнили хирургическое вмешательство по поводу ишемической болезни сердца в условиях кардиопульмонального шунтирования, и показано, что у пациентов, получавших нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки, побочные эффекты на протяжении исследования отсутствовали. Получены сведения об эффективности препарата у 46 больных (25–52 года) с простатитом, сопровождающимся интенсивным болевым синдромом в области малого таза. Больные получали нимесулид (Найз®) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 15–20 дней. В результате лечения в 77,5% случаев отмечалось значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома.

Так, Н.В. Чичасовой и соавторы [22] на базе Института ревматологии (Москва) проведено исследование по оценке эффективности нимесулида в лечении хронических заболеваний суставов. Было обследовано 40 больных (средний возраст — $58,8 \pm 18,3$ года), из них с ОА — 32 человека, с РА — 8, страдающих АГ более 5 лет и получающих стабильную дозу антигипертензивных препаратов в течение не менее 6 мес, без явных проявлений сердечной недостаточности. Всем больным после 3-дневного перерыва в приеме НПВП рандомизированно назначался либо диклофенак в дозе 100–150 мг в сутки ($n=20$), либо Найз® в дозе 200–400 мг в сутки ($n=20$) на 20 дней. АД регистрировалось 6 раз в сутки в первую и последнюю неделю приема НПВП, в остальное время исследования — 4 раза в сутки. Практически у всех больных обеих групп к окончанию периода «отмытки» отмечалось увеличение среднесуточного АД. Тем не менее, в течение 1-й недели лечения различия в среднем систолическом АД были достоверно больше при приеме диклофенака, на фоне приема Найза® — не отличались от исходного.

В течение 1-й недели лечения увеличения среднесуточного диастолического АД при лечении препаратом Найз® не зарегистрировано. Среди больных, получавших Найз®, не отмечено случаев увеличения потребности в антигипертензивной терапии, все 20 больных закончили 3-недельный курс лечения. Эти данные подтверждают, что применение Найза® положительно влияет на состояние эндотелия сосудов. Таким образом, при лечении больных ОА Найз® следует назначать в дозе 200 мг в сутки, что обеспечивает и анальгетический, и противовоспалительный эффект. Авторами сделан вывод: при индивидуальном подборе дозы препарата Найз® число респондентов достигает 93% в сочетании с хорошей переносимостью [22].

На кафедре госпитальной терапии Кировской ГМА Б.Ф. Немцовым и соавторами (2009) [16] проведено исследование по изучению влияния нимесулида (Найз®) на концентрацию простагландина Е2 (ПГЕ2) в сыворотке крови и некоторые показатели функции сердечно-сосудистой системы у больных РА. Исследованы 40 больных РА ($44,3 \pm 9,5$ года), которые принимали нимесулид (Найз®) 200 мг в сутки ($n=20$) или диклофенак натрия 100 мг в сутки ($n=20$) в сочетании с низкими дозами метотрексата. В качестве группы сравнения — здоровые доноры ($n=40$). Длительность исследования составила 6 мес. Оценка динамики показателей основывалась на: содержании ПГЕ2 в сыворотке крови иммуноферментным методом, скрининговом осмотре состояния сердечно-сосудистой системы (в фоне и через 6 мес лечения) по результатам суточного мониторирования АД, ЭКГ-мониторирования и эхокардиоскопии (Эхо-КС). В ходе исследования на 5-е сутки и через 6 мес приема нимесулида (Найз®) у больных РА было получено: снижения ПГЕ2 в сыворотке крови не выявлено, в отличие от диклофенака натрия (что подтверждает селективность Найза® в отношении ЦОГ-2); отрицательной динамики со стороны оцениваемых показателей сердечно-сосудистой системы по результатам суточного мониторирования АД, ЭКГ-мониторирования и Эхо-КС не получено. Переносимость препарата через 1 мес отмечена как хорошая в 65,9% случаев, удовлетворительная — в 31,7%; через 3 мес — 47,5% и 52,5% соответственно; через 6 мес — 52,5% и 47,5% соответственно. Таким образом, авторами показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата нимесулид в дозе 200 мг в сутки у больных РА [16].

На кафедре общей врачебной практики Оренбургской ГМА Л.В. Сизовой и соавторами [21] проведено исследование по сравнению эффективности и безопасности применения диклофенака и Найза® у больных гонартрозом. В исследование вошли 60 больных гонартрозом ($53,4 \pm 9,5$ года) с катамнезом заболевания $7,4 \pm 6,8$ года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n=30$) — принимавшие диклофенак по 25 мг 3 раза в сутки, 2-я группа ($n=30$) — Найз® по 100 мг 2 раза в сутки, длительность терапии — 10 дней. Динамика состояния и показатели качества жизни (опросник SF-36) больных гонартрозом оценивали: в фоне и через 15 дней. Эффективность и переносимость диклофенака и Найза® анализировали в группах наблюдения раздельно и в сравнении между собой. Разницы между группами



в динамике клинических показателей не получено. Анализ безопасности применения назначаемых НПВП выявил явные преимущества назначения Найза®. В группе больных, принимавших Найз®, не выявлено побочных эффектов; в группе больных, принимавших диклофенак, этот показатель составил 23,3%. Таким образом, результаты исследования показали, что Найз®, используемый в комплексной терапии гонартроза, является эффективным противовоспалительным и обезболивающим препаратом. Назначение Найза® является более безопасным [21].

У пожилых пациентов с ОА в сочетании с АГ препаратами выбора, несомненно, являются ингибиторы ЦОГ-2, которые в настоящее время рекомендованы Американской коллегией ревматологов в качестве препаратов первой линии для лечения ОА крупных суставов. В ГУ НЦ биомедицинских технологий (Москва) О.А. Низовцевой [17] проведено сравнительное исследование по оценке влияния Найза® и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). В исследование вошли 40 больных с клиническими и рентгенологическими признаками ОА. Больных разделили на 2 группы: группа 1 (n=20) с ОА и нормальным уровнем АД, из них подгруппа 1А получала Найз® по 100 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес, подгруппа 1Б — диклофенак 100 мг в сутки в течение 1 мес; группа 2 (n=20) с ОА в сочетании с ЭАГ, из них подгруппа 2А — Найз® по 100 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес, 2Б — диклофенак 100 мг в сутки в течение 1 мес, всем больным группы 2 назначен эналаприл по 5–10 мг утром и вечером. В подгруппе 2А пациентов с ОА с ЭАГ, получавших Найз® и гипотензивную терапию, статистически значимого увеличения АД не выявлено, напротив, при лечении диклофенаком в подгруппе 2Б отмечалось более значимое увеличение уровня АД у лиц с исходно нормальным его уровнем. У пациентов, принимавших Найз®, изменений в показателях системной гемодинамики (импедансометрическая кардиография) не выявлено, тогда как у пациентов с исходно нормальным уровнем АД, принимавших диклофенак, отмечалось увеличение уровня общего периферического сопротивления. В ходе исследования было установлено: на фоне приема Найза® показатели эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, количество десквамированных эндотелиоцитов не отличались от исходного уровня, в отличие от показателей больных, принимавших диклофенак. Таким образом, выявлено, что Найз® в сравнении с диклофенаком не ухудшает эндотелиальную функцию у больных ОА в сочетании с ЭАГ, обладает менее выраженной способностью повышать АД у лиц с исходно нормальным его уровнем и у больных ОА в сочетании с ЭАГ [17].

В работе А. Биннинг (Западная больница Глазго, Великобритания) [7] представлены данные о многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом с параллельными группами исследовании по оценке анальгетической активности и переносимости нимесулида (n=29) 100 мг (2 раза

в сутки, 3 дня) по сравнению с напроксеном (n=34) 500 мг или плацебо (n=31) у пациентов после амбулаторных ортопедических вмешательств. Нимесулид достоверно превосходил плацебо в снижении интенсивности боли в течение первых 6 ч лечения, эффективность напроксена была сходной с плацебо. Снижение интенсивности боли при применении нимесулида также достоверно превышало таковое для напроксена. Число пациентов, нуждавшихся в приеме дополнительных препаратов (напроксен) в период с 1 до 8 ч после хирургического вмешательства, было ниже в группе, получавшей нимесулид (27,6%), против плацебо (64,5%) и напроксена (47,1%). Ни один из пациентов, принимавших нимесулид, не отметил нарушений со стороны ЖКТ. Таким образом, в данном исследовании показано, что нимесулид, являясь хорошо переносимым пероральным противовоспалительным препаратом, обладает выраженной анальгетической активностью у пациентов с умеренной и сильной болью после артроскопических ортопедических вмешательств на колене [7].

Основной задачей терапии острой неспецифической боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (ПКС) является, в первую очередь, купирование боли, ориентированное на препараты группы НПВП с максимально эффективным отношением риск–польза, из которых в настоящее время особого внимания заслуживает последовательное применение Кеторола® и Найза®. Была предложена схема купирования болевого синдрома: при необходимости продлить терапию возможен переход на Найз® 200 мг в сутки до 7–10 дней [1]. Представлена схема ступенчатой терапии острой неспецифической ПКС: Кеторол® инъекции (1–2-е сут), Кеторол® per os (3–5-е сут), далее Найз® per os 100 мг 2 раза в сутки (6–16-е сут).

Нимесулид в терапии цервикогенной головной боли

М.Л. Чухловиной (Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия) [24] представлен опыт применения нимесулида в терапии головной боли. Нимесулид назначали в дозе 200 мг в сутки (по 1 таблетке, 100 мг 2 раза в сутки). Курс лечения — 15 дней. Для определения эффективности действия нимесулида у больных с цервикогенной головной болью до начала и по окончании терапии проводилась оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В исследование включено 48 пациентов (32–56 лет), страдающих цервикогенной головной болью, без указаний на черепно-мозговую или цервикальную травму в анамнезе. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Международного общества по головной боли. В ходе исследования эффективности нимесулида получена положительная динамика восприятия головной боли по показателям ВАШ: 1–6 баллов (по окончании лечения) vs 7–12 баллов (до начала терапии). Побочные эффекты на фоне приема нимесулида не отмечены. Таким образом, подтверждено наличие выраженного анальгезирующего эффекта нимесулида в сочетании с хорошей переносимостью у данной категории больных [24].



Найз® в стоматологической практике

В.Г. Атрушкевич и соавторами [3] на базе МГМСУ проведено исследование по оценке эффективности последовательного приема препаратов Кеторол® и Найз® в послеоперационный период после хирургических операций на пародонте. Последовательное назначение препаратов было обусловлено их преимущественным анальгетическим действием после хирургического вмешательства: Кеторол® (1-е сут), а также выраженным противовоспалительным и противоотечным действием Найза® (2–3-и сут). В исследование были включены 30 больных (23–54 года) с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени. Найз® назначали со 2-х сут после хирургического вмешательства, поскольку наибольший коллатеральный отек мягких тканей в области операции наступает на 3-и сутки. Таблетки Найз® назначали по 100 мг 2 раза в сутки длительностью 5 дней. Таким образом, авторы пришли к выводу, что последовательное применение препаратов Кеторол® и Найз® в послеоперационном ведении больных после хирургического лечения патологии пародонта значительно снижает болевые ощущения и воспалительные явления, вызванные проведенными манипуляциями, сокращает сроки заживления раны [3].

Э.А. Базикином и соавторами [4] в МГМСУ проведено исследование по оценке эффективности препаратов Кеторол® и Найз® на различных стадиях послеоперационного периода при операциях на челюстных костях, на органах полости рта. Обследовано 30 больных (15–59 лет), проходивших лечение в отделении хирургической стоматологии. Противовоспалительный эффект Найза® оценивали по параметрам: локальная боль, повышение температуры тела, отек мягких тканей челюстно-лицевой области, болезненность при пальпации лимфатических узлов, отек слизистой оболочки полости рта, фибринозный налет по линии операционного шва. Для купирования болевого синдрома всем пациентам за 30 мин до операции назначали Кеторол® в/м в разовой дозе 30 мг, далее per os по 10 мг, длительностью не более 2 сут, в последующие сутки (вплоть до снятия швов) — Найз® per os по 100 мг 2 раза в сутки, общая продолжительность курса составила 5–7 дней. Таким образом, было показано, что Найз® обеспечивает хорошую противовоспалительную защиту, и при его применении возможна ранняя отмена антибактериальных препаратов общего действия. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать препараты Кеторол® и Найз® на различных стадиях послеоперационного периода, при операциях на челюстных костях, на органах полости рта [4].

Нимесулид в педиатрической практике

И.П. Никишиной и соавторами [18] в Институте ревматологии (Москва) описан уникальный опыт применения нимесулида (Найз®) у 647 детей с ревматическими заболеваниями (ювенильный ревматоидный артрит) в возрасте 1,5–5 лет (25,7%), 6–11 лет (36,6%), 12–18 лет (37,7%). У ряда больных отмечались серьезные коморбидные состояния, способные оказать потенциально неблагоприятное влияние на переносимость нимесулида: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

кишки, множественные эрозии гастродуоденальной зоны, антиген вирусного гепатита В или С, бронхиальная астма. Найз® назначали в дозах более 4 мг/кг. Продолжительность непрерывного приема нимесулида у 80% больных составила более 3 мес, у 25% — более 1 года. Спектр побочных реакций включал умеренные диспепсические явления преимущественно на прием суспензии, при этом не отмечено развития эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперферментемии. Таким образом, авторы заключили, что среди аргументов в пользу использования Найза® у детей следующие: основания, регламентирующие возможность применения у детей, начиная с 2-летнего возраста; существование лекарственных форм, предназначенных для детей и обеспечивающих возможность оптимального дозирования; достаточная эффективность в качестве противовоспалительного средства у детей с ревматическими заболеваниями; преимущественная ингибция ЦОГ-2, обеспечивающая меньшую по сравнению с «традиционными» НПВП гастро- и нефротоксичность; установленное для нимесулидов антигистаминное и антибрадикининовое действие, позволяющее рассматривать его как препарат выбора у детей с аллергической предрасположенностью и бронхиальной астмой; доказанный на экспериментальных моделях хондропротективный эффект нимесулида, актуальный для детского возраста с учетом повышенной уязвимости хрящевой ткани ребенка в условиях незавершенности костеобразования [18].

Нимесулид в гинекологической практике для купирования тазовой боли

И.Г. Пахомовой (Санкт-Петербургская государственная медицинская академия) [20] представлен обзор по применению нимесулида в гинекологической практике, в котором отмечено, что его гепатотоксичность не превышает таковую у часто применяемого в гинекологической практике диклофенака. Подчеркивается, что при выборе препарата для купирования тазовой боли необходимо руководствоваться, в первую очередь, эффективностью и быстротой наступления терапевтического действия, именно этим можно объяснить частое применение в клинической практике селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида. В схемах лечения воспалительных заболеваний органов малого таза для обеспечения элиминации широкого спектра возможных возбудителей применяют различные комбинации антибактериальных препаратов, способных спровоцировать развитие токсических реакций разного рода, в том числе со стороны печени (от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз до тяжелого лекарственного гепатита с трансформацией в цирроз). Крайне важно, подчеркивает автор, отметить, что за почти 10-летний период использования нимесулида в России не отмечено ни одного серьезного осложнения со стороны печени [20].

Исследования по переносимости препарата

Серьезной проблемой, являющейся предметом общеевропейской дискуссии, является оценка реального риска развития гепатотоксических реакций при длительном



использовании нимесулида [11–13]. В Институте ревматологии РАМН проведено исследование по переносимости нимесулида у больных подагрой [13]. У данной категории лиц выявлено немало факторов риска лекарственного повреждения печени (употребление алкоголя, жировой гепатоз печени, частое развитие желчнокаменной болезни и др.). Тем не менее, у них не зарегистрировано изменения биохимических параметров, отражающих функциональную способность печени. НПВП-индуцированная гепатопатия носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии [13].

А.Е. Каратеевым и соавторами [12] в Институте ревматологии (Москва) проведена оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида. Цель исследования: ретроспективный анализ частоты развития побочных эффектов со стороны ПК, кардиоваскулярной системы и печени у больных ревматическими заболеваниями (РЗ), длительно (в течение 12 мес) принимавших нимесулид в дозе 200–400 мг в сутки. Обследовано 322 больных с различными РЗ (ревматоидный артрит, остеоартроз, серонегативные спондилоартриты), поступивших для стационарного лечения в клинику НИИР РАМН в 2007–2008 гг. Выявлены побочные эффекты, возникшие у больных за период наблюдения: язва желудка — 13,3%, дестабилизация или развитие артериальной гипертензии — 11,5%, инфаркт миокарда — 0,09%, клинические признаки повышения АЛТ — 2,2%. Длительное использование нимесулида не ассоциировалось с существенным нарастанием частоты опасных гепатотоксических реакций. Таким образом, благоприятная переносимость эффективного обезболивающего и противовоспалительного препарата нимесулид определяет возможность его применения в течение длительного времени (не менее 12 мес) [12].

Характеризующей нимесулид особенностью является низкий по сравнению с традиционными НПВП риск развития гастропатий. Согласно данным А.Е. Каратеева и соавторов, которые провели ретроспективный анализ частоты эрозивно-язвенных осложнений ПК при приеме диклофенака и ЦОГ-2-селективных НПВП у больных ревматическими заболеваниями, получавших стационарное лечение в ГУ Института ревматологии РАМН в период с января 2002 по ноябрь 2004 г., продемонстрировано более редкое возникновение множественных эрозий и язв при приеме ЦОГ-2-селективных НПВП, особенно в случае наличия язвенного анамнеза. Наиболее редко поражения ПК развивались именно при приеме нимесулида.

Важнейшими факторами риска развития гастротоксических осложнений при приеме нимесулида считают: пожилой возраст (старше 65 лет); язвенный анамнез; высокие дозы НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы; тяжелые сопутствующие заболевания, например застойная сердечная недостаточность; сопутствующее применение глюкокортикоидов, антикоагулянтов и низких доз ацетилсалициловой кислоты [20].

Препарат назначают только взрослым, средняя разовая доза составляет 100 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу препарата можно повысить в зависимости от

тяжести состояния и эффективности препарата. Препарат применяют для купирования острого болевого синдрома и для длительной терапии [11].

Выводы

Проведенные исследования продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность препарата Найз® (нимесулид) в широкой врачебной практике. В ряде работ показано, что Найз® не влияет на показатели эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, не оказывает существенного влияния на повышение АД и поэтому может рекомендоваться лицам пожилого возраста, страдающим ОА в сочетании с АГ; также отмечен низкий процент развития побочных эффектов при его длительном назначении.

Показаны схемы наиболее эффективного назначения Найза® в качестве препарата комбинированного лечения при последовательном применении:

- 1) купирование болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника — Кеторол® инъекции (1–2-е сут), Кеторол® табл. (3–5-е сут), Найз® табл. 100 мг 2 раза в сутки (6–16-е сут) [1];
- 2) послеоперационный период после хирургических операций на пародонте — Кеторол® табл. (1–2-е сут), Найз® табл. 100 мг 2 раза в сутки (на 3-и сут, длительностью 5 дней) [3];
- 3) терапия на различных стадиях послеоперационного периода при операциях на челюстных костях — Кеторол® в/м, далее Кеторол® табл. (не более 2 сут), в последующие сутки (вплоть до снятия швов) — Найз® табл. 100 мг 2 раза в сутки, общая продолжительность курса — 5–7 дней [4]. В ревматологической практике допустимо назначать нимесулид 200–400 мг в сутки длительностью до 12 мес [11–14].

Таким образом, в общей терапевтической и неврологической практике нимесулид рекомендуется принимать взрослым по 100–200 мг в сутки (максимальная суточная доза — 200 мг), детям препарат назначается по 1,5 мг/кг 2–3 раза в сутки.

Литература

1. Алексеев В.В. Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в пояснично-крестцовой области // Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии. — 2010. — №4. — С. 22–28.
2. Алексеева Л.И. Место локальной терапии в лечении остеоартроза // РМЖ. — 2011. — №32. — С. 2048–2052.
3. Атрушкевич В.Г., Пихлак У.А. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов Кеторол и Найз в пародонтологической практике // Клиническая стоматология. — 2005. — №1. — С. 34–36.
4. Базикян Э.А., Игнатович В.В. Оценка эффективности Кеторола и Найза в клинической практике хирургической стоматологии // Стоматология. — 2005. — Т. 84, №3. — С. 49–50.
5. Балабанова Р.М. Нимесулид — противовоспалительный препарат с селективным ингибированием ЦОГ-2 // РМЖ. — 2001. — Т. 9, №7–8. — С. 291–294.
6. Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтическая эффективность Нимесулида // Здоров'я України. Ревматологія. Фармакотерапія. — 2012. — С. 89–90.
7. Биннинг А. Нимесулид в лечении послеоперационных болей: двойное слепое сравнительное исследование пациентов



после артроскопических хирургических вмешательств на колене // РМЖ. — 2011. — №32. — С.2052–2057; по материалам: Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing Arthroscopic Knee Surgery // Clin. J. Pain. — 2007. — Vol. 23, №7. — P. 565–570 (пер. В.В. Иремашвили).

8. Буров Н.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты как компонент комплексной терапии боли. Фокус на нимесулид // РМЖ. — 2012. — №36. — С. 1730–1733.

9. Елисеев М.С. Нимесулид: основные механизмы действия и безопасность // РМЖ. — 2008. — № 24. — С. 1630–1633.

10. Камчатнов П.Р., Радыш Б.В., Кутенев А.В. и др. Возможность применения нимесулида (Найз) у больных с неспецифической болью в нижней части спины // РМЖ. — 2009. — №20. — С. 1341–1356.

11. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата // Справочник поликлинического врача. — 2007. — Т. 5, №5. — С. 13–17.

12. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // РМЖ. — 2009. — №21. — С. 1466–1472.

13. Каратеев А.Е. Нимесулид: достоинства превышают недостатки // Трудный пациент. — 2012. — №4. — С. 42–49.

14. Найз: инструкция по применению. — http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_10533.htm.

15. Найз: инструкция по применению. — <http://www.drreddys.ru>.

16. Немцов Б.Ф., Шишкина И.А. Влияние Нимесулида (Найза)

на концентрацию простагландина Е2 в сыворотке крови и функцию сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматол. — 2009. — №5. — С. 18–22.

17. Низовцева О.А. Применение Нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ // Трудный пациент. — 2008. — Т. 6, №4. — С. 31–34.

18. Никишина И.П., Родионовская С.Р., Малиевский В.А. и др. Применение Нимесулида в педиатрической практике // Consilium medicum. Педиатрия. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 21–27.

19. Нимесулид: инструкция по применению. — http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2450.htm.

20. Пахомова И.Г. Место нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике (рациональный выбор препаратов с учетом побочных эффектов) // Фарматека. — 2009. — №9. — С. 45–49.

21. Сизова Л.В., Багиров Г.Г. Показатели качества жизни в оценке эффективности Диклофенака и Найза у больных гонартрозом // Науч.-практ. ревматол. — 2003. — №4. — С. 58–63.

22. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов // Лечащий врач. — 2008. — №4. — С. 75–78.

23. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. и др. Найз в лечении хронических заболеваний суставов // РМЖ. — 2012. — №23. — С. 1177–1185.

24. Чухловина М.Л. Использование препарата Найз (нимесулид) при лечении цервикогенной головной боли // Препараты та технології. — 2009. — №1 (57). — С. 53–55.

Ранее статья была опубликована в РМЖ, 2013, №10.

*Передплата з будь-якого місяця! У кожному відділенні
«Укрити»!*

За передплатними індексами:



«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI
СТОРІЧЧЯ»

35272



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ,
ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ,
ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ,
КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ,
КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ,
ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ,
АЛЕРГОЛОГІЯ,
РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631



ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ,
МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632



ЖУРНАЛ
«СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

49291

ЖУРНАЛ
"ПРИРОДНА МЕДИЦИНА/MEDICAL
NATURE"

49292



НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Адреса:
03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 1
Тел.: 0-44-391-54-76

Архів номерів
«Медичної газети «Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день



Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли*

Клинические рекомендации
Федерального государственного бюджетного учреждения
Московского научно-исследовательского онкологического
института имени П.А. Герцена, 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.

Острый болевой синдром

Типичными вариантами острого болевого синдрома (ОБС), часто встречающимися в клинической практике, являются послеоперационный и посттравматический, связанные с хирургическим или травматическим повреждением тканей. Пусковым механизмом этих видов ОБС является возбуждение множества болевых периферических рецепторов выделяющимися при травме медиаторами — аллогенами (простагландины, кинины и др.) с последующей активацией продукции аналогичных нейротрансмиттеров боли в структурах спинного мозга. В связи с этим целесообразным компонентом обезболивания в разных областях хирургии и травматологии являются неопиоидные анальгетики — ингибиторы вышеуказанных аллогенов.

Эффективными ингибиторами простагландино- и кининогенеза на уровне периферического очага боли являются нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (ибупрофен, диклофенак, кетопрофен, лорноксикам, кеторолак и др.), а на центральном (сегментарном) уровне — парацетамол. Выбор неопиоидного анальгетика производится с учетом индивидуальных показаний и противопоказаний. В разных отраслях плановой хирургии целесообразно превентивное назначение неопиоидного анальгетика перед операцией по схемам, приведенным в таблицах 1 и 2 (см. №4–5/2013). Это позволяет значительно сократить поток болевой импульсации, уменьшить

интенсивность последующего послеоперационного (п/о) болевого синдрома и потребность в опиоидном анальгетике. Наилучшая базисная неопиоидная анальгезия может быть достигнута при сочетанном использовании препаратов разного механизма действия: одного из НПВП и парацетамола, которые не имеют общих токсических побочных эффектов. Одновременное применение для послеоперационной анальгезии НПВП и метамизола недопустимо из-за опасности нарушения функции почек.

После малых хирургических вмешательств (вскрытие абсцесса, удаление зубов, удаление доброкачественного образования мягких тканей, выскабливание полости матки и др.) и *небольших травматических повреждений* (порезы, ушибы, неосложненные переломы костей, вывихи суставов и др.) нет необходимости в назначении наркотиков. Хороший эффект обезболивания достигается с помощью вышеперечисленных неопиоидных анальгетиков в средних или высших терапевтических дозах.

В случае недостаточного обезболивания неопиоидный анальгетик следует сочетать с безопасным и хорошо переносимым опиоидом — трамаолом в любой подходящей лекарственной форме (инъекции внутримышечные 50–100 мг, таблетки-ретард 100 мг, капсулы 50–100 мг) в суточной дозе не более 400 мг либо использовать комбинированный анальгетик залдиар по 1–2 таблетки на прием (не более 8 табл. в сутки).

При ОБС умеренной интенсивности после больших неполостных и среднего объема внутриполостных операций (радикальная мастэктомия, абдоминальная гистерэктомия и др.) или травматических повреждений для обезболивания следует применять один из опиоидов средней потенции в сочетании с неопиоидным

*Окончание. Начало — в журнале №4–5/2013.



анальгетиком. Лучшим опиоидом в этих случаях является трамадол как достаточно эффективный и наиболее безопасный из опиоидов для любой категории пациентов. В качестве опиоидного компонента послеоперационного обезболивания в этих случаях может быть также применен традиционный тримеперидин в виде подкожных инъекций или пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (ПФЭЭП) в защечных таблетках (табл. 4). При этом длительность применения этих препаратов, относящихся к списку наркотических средств, не должна превышать 3–5 суток, после чего в зависимости от индивидуальной выраженности БС сохраняют терапию только неопиоидным анальгетиком или сочетают его с трамадолом. Сроки терапии трамадолом могут не лимитироваться.

Важно подчеркнуть особое преимущество ПФЭЭП буккального как удобного неинвазивного средства быстрого достижения обезболивания в urgentных ситуациях, например, при тяжелой острой травме, сильной ишемической и спастической боли, в условиях массового потока пострадавших от ранений и травм, а также перед выполнением инвазивных процедур и др. Защечная таблетка ПФЭЭП 20 мг всасывается в кровь через слизистую оболочку рта и быстро (в течение 5–15 минут) приводит к устранению или облегчению боли. У пожилых и ослабленных пациентов доза просидола может быть снижена вдвое (1/2 таблетки).

При многих операциях в общей хирургии и травматологии, особенно в нижней части тела и на нижних конечностях, методом выбора часто является регионарная или проводниковая анестезия, что не входит в задачу данных методических указаний, посвященных системной аналгезии.

При сильном ОБС, обусловленном перенесенным обширным внутриполостным хирургическим вмешательством, тяжелыми травматическими повреждениями и патологическими состояниями, требуется применение мощного наркотического анальгетика, который также следует сочетать с неопиоидным анальгетиком (по возможности) по схеме превентивной аналгезии (табл. 5).

Эффективность защиты пациента от операционной травмы в большой хирургии повышается при дополнительном подключении неопиоидного компонента антикининового действия — ингибитора протеаз (апротинин, транексам или другие аналоги). Его внутривенное введение целесообразно начинать до начала манипуляций хирурга и продолжать во время и в течение 2–3 дней после обширных операций (табл. 5).

Продолжительность применения наркотических анальгетиков для послеоперационного (посттравматического) обезболивания обычно не превышает 5–7 суток, после чего по мере снижения интенсивности ОБС следует переходить на менее мощный и более безопасный опиоид — трамадол, продолжая сочетать его с неопиоидными анальгетиками и постепенно сокращая дозы всех препаратов.

Показания к более длительному назначению сильных наркотических анальгетиков могут возникать в случае повторных оперативных вмешательств.

Дополнительным средством при послеоперационном обезболивании, значительно повышающим анальгетический эффект наркотических и ненаркотических анальгетиков, может быть агонист α_2 -адренорецепторов — клонидин (0,1–0,15 мг в сутки внутримышечно), относящийся к антигипертензивным средствам и обладающий свойствами анальгетика центрального действия. Его назначение особенно показано для оптимизации послеоперационного обезболивания у больных с зависимостью от алкоголя и наркотиков, слабо чувствительных к опиоидам, а также при сопутствующей артериальной гипертензии (под контролем артериального давления). Клонидин противопоказан пациентам с гиповолемией и брадикардией.

ПФЭЭП в защечных таблетках 20 мг следует рассматривать как оптимальное неинвазивное противоболевое и противошоковое средство при тяжелой острой травме в медицине катастроф и в военных условиях. Таблетки просидола не уступают инъекциям промедола по скорости наступления и качеству обезболивания, удобны для введения, не требуют стерильных условий и наличия шприцев.

При разных вариантах умеренного и сильного ОБС наряду с рассмотренными опиоидами могут быть применены также опиоидные агонисты-антагонисты: буторфанол 4–6 мг в сутки или налбуфин 30–60 мг в сутки в сочетании с неопиоидными анальгетиками. Эти препараты близки по эффективности к ПФЭЭП и тримеперидину, их основное побочное действие, затрудняющее активизацию оперированных больных, — седация, иногда дисфория, неполная психическая адекватность.

В большой хирургии во всех случаях, где это возможно, следует применять регионарные блокады зоны болевой импульсации (инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, спинальная анестезия современными местными анестетиками) и поддерживать эту блокаду в течение нескольких суток послеоперационного периода, что обеспечивает наиболее полную защиту от операционной травмы, безболевой послеоперационный период при минимальной потребности в наркотических анальгетиках, снижение частоты послеоперационных осложнений, что не рассматривается в данной публикации.

При острой боли другого генеза (спастическая, ишемическая, воспалительная) главным патогенетическим средством обезболивания является соответствующий агент, устраняющий спазм, ишемию или оказывающий противовоспалительное действие: атропин, платифиллин, дротаверин при спазме гладкомышечных органов (почечная, печеночная, кишечная колики и др.), нитраты при стенокардии, НПВП при суставной, зубной и другой боли воспалительного происхождения. В тяжелых случаях этих видов ОБС вышеописанную терапию следует дополнять опиоидом. При этом необходимо иметь в виду, что у изнуренного болью пациента сильный наркотик после устранения боли может вызвать глубокую депрессию центральной нервной системы (ЦНС) с угнетением дыхания и гипоксией, особенно опасной для больных ишемической болезнью сердца, старых и ослабленных пациентов.

ІНФУЛГАН

paracetamol

АНАЛЬГЕТИК, ЩО НАЙБІЛЬШЕ
ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ В ЄВРОПІ:

- Призначається **78%**
післяопераційних
хворих¹



- **СИЛЬНИЙ НЕОПІОЇДНИЙ
АНАЛЬГЕТИК²**
- **БАЗИСНИЙ КОМПОНЕНТ
МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ
АНАЛГЕЗІЇ^{2,3}**
- **ІНГІБІТОР ЦОГ-3^{4,5}**

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

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



Лідер ринку
інфузійних препаратів
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 трансамін, 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 вагітної 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.



При хирургическом лечении или при сильном ОБС другого генеза у пациента, имеющего зависимость от наркотических средств, наркотический анальгетик должен быть назначен в достаточных дозах на весь период, необходимый для устранения ОБС и предотвращения синдрома отмены. Ограничение дозы и особенно внезапное прекращение введения наркотика могут привести к тяжелым осложнениям. У этих пациентов целесообразно сочетать наркотический анальгетик с адренопозитивным препаратом клонидином, обладающим способностью потенцировать аналгезию, снижать потребность в опиоиде и уменьшать симптомы отмены наркотика. Клонидин при отсутствии противопоказаний назначают, начиная с этапа премедикации (0,05–0,1 мг под кожу), вводят микродозы в процессе общей анестезии (суммарно 0,1–0,15 мг подкожно или внутривенно) и продолжают его применение после операции (0,1–0,15 мг в сутки) параллельно с наркотическим анальгетиком на фоне полноценной инфузионной терапии. Последующая тактика терапии наркотиками должна определяться при участии нарколога.

Представленные подходы к предотвращению и лечению послеоперационного и других видов острой боли отражают современный принцип мультимодальности защиты пациента от боли путем торможения болевой импульсации на разных уровнях ее формирования и распространения. Это является важным условием профилактики связанных с неустранимой болью осложнений и последующей хронизации боли.

В случае недостаточного обезболивающего эффекта хороший результат достигается при дополнительном использовании микродоз кетамина (0,05–0,1 мг/кг) — антагониста рецепторов глутамата, ответственного за послеоперационную гипералгезию.

При применении наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания необходим постоянный мониторинг жизненно важных функций пациента для своевременного выявления возможной депрессии дыхания, особенно у пожилых, ослабленных больных и при опиоидной моноаналгезии, которой следует предпочесть мультимодальную терапию в сочетании с вышеуказанными неопиоидными компонентами разного механизма действия, уменьшающими потребность в опиоидном анальгетике.

Хронический болевой синдром

1. Анальгетическая терапия

2.1.1. *Хронический болевой синдром (ХБС) нарастающей интенсивности*, требующий длительного применения наркотических средств, обычно возникает при онкологических заболеваниях в стадии генерализации, хотя ХБС высокой интенсивности может развиваться и при тяжелых хронических заболеваниях воспалительного, дегенеративного, ишемического, посттравматического, т.е. неонкологического генеза.

В данном руководстве представлена терапия онкологического ХБС, но она может быть принята за основу и для наиболее тяжелых вариантов неонкологических ХБС, не поддающихся неопиоидной терапии. Вопрос о назначении опиоидной терапии или выборе другой

тактики в таких случаях (применение инвазивных методов: невралжных блокад, нейролизиса, хирургического лечения) должен решаться путем консилиума специалистов. При амбулаторном лечении опиоидный анальгетик может быть выписан неонкологическому больному с сильным ХБС лечащим врачом или врачом-специалистом по решению КЭК (см. «Инструкцию о порядке выписывания лекарственных средств и оформления рецептов-требований-накладных», утв. приказом Минздрава от 12.02.2007 г. №110).

В таблице 6 представлены обобщенные данные специальной литературы о силе и продолжительности

Таблица 4. Схема послеоперационного обезболивания при операциях средней травматичности

Препарат	Порядок введения и разовые дозы	Суточные дозы в послеоперационный период
Неопиоидный анальгетик	За 1 ч до операции	
Кетопрофен	50–100 мг в/м	100–200 мг в/м
Лорноксикам	8 мг в/м	16 мг в/м
Кеторолак	30 мг в/м	60 мг в/м
Метамизол	1000 мг в/м	1500–2000 мг в/м
Парацетамол	1000 мг в/в перед началом или в конце операции	4000 мг в/в
Опиоид	После операции 50–100 мг	200–400 мг в/м
Тримеперидин	10–20 мг п/к	40–60 мг п/к
ПФЭЭП	20 мг защежно	40–80 мг защежно

Примечание (табл. 4, 5): в/м – внутримышечно, в/в – внутривенно, п/к – подкожно.

Таблица 5. Схема послеоперационного обезболивания при операциях высокой травматичности

Препарат	Порядок введения и разовые дозы	Суточные дозы в послеоперационный период
Неопиоидный анальгетик	За 1 ч до операции	
Кетопрофен	50–100 мг в/м	200 мг в/м
Лорноксикам	8 мг в/м	16–24 мг в/м
Кеторолак	30 мг в/м	60–90 мг в/м
Метамизол	1000 мг в/м	2000 мг в/м
Парацетамол	1000 мг в/в перед началом или в конце операции	4000 мг в/в
Антикининоген (апротинин 10 000 или др. в эквивалентной дозе)	Перед и во время операции 50 000 АТрЕ в/в	30 000 АТрЕ в/в (в течение 2 суток)
Наркотический анальгетик	После операции	
Тримеперидин	20 мг п/к	100 мг п/к
Морфин	10 мг п/к	30 мг п/к



Таблица 6. Обобщенные данные о силе и продолжительности анальгетического действия опиоидных препаратов по отношению к морфину (по Freye E., 1987; Осипова Н.А. и др., 1998; Штрибель Х.В., 2005)

Препарат	Относительная сила действия	Продолжительность действия, ч
Морфин	1,0	10–12
другие формы	1,0	4
Трамадол таблетки	0,1	10–12
другие формы	0,1	4–6
Дигидрокодеин	0,2	10–12
Кодеин	0,1	4
ПФЭЭП	0,2–0,3	4
Бупренорфин	30–40	72
Фентанил	80–100	72
Инъекции	80–100	0,3

действия разных опиоидных анальгетиков по отношению к классическому опиоиду морфину.

Приведенные в таблице данные позволяют при переходе с одного опиоида на другой определить ориентировочную дозу нового опиоида. Например, при неэффективности трамадола в суточной дозе 400 мг доза морфина должна составить порядка 40 мг в сутки.

С учетом мирового опыта, медицинской, экономической целесообразности и наличия в России определенных опиоидов отечественного производства разработана и рекомендуется для практического применения следующая схема лечения ХБС у онкологических больных (рис. 1).

Применяемые на каждой ступени анальгетики чаще всего сочетаются с теми или иными адъювантными средствами по индивидуальным показаниям (глюкокортикоид, антидепрессант, антиконвульсант и др.).

2.1.2. *Применение опиоидов* (см. раздел «Опиоидные анальгетики» №4–5/2013) начинается со 2-й ступени (умеренная боль).

Оптимальным анальгетиком 2-й ступени является *слабый опиоид трамадол* в одной из неинвазивных

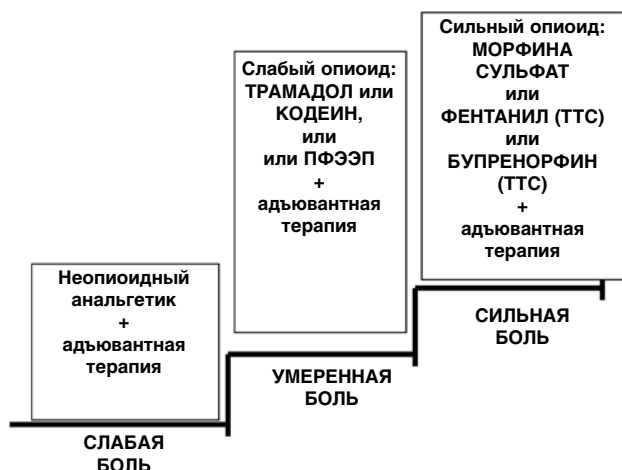


Рис. 1. Оптимальная схема фармакотерапии хронической раковой боли

форм. Наиболее показано назначение таблеток 100 или 200 мг, обладающих длительным действием (10–12 ч). Титрование дозы облегчается путем предварительного назначения форм трамадола более короткого действия. Для этой цели могут быть применены капсулы (50 мг), инъекции (50 мг в 1 мл), длительность действия которых составляет 5–6 ч. При установлении начальной суточной анальгетической дозы трамадола не более 300 мг дальнейшая терапия может быть продолжена таблетками. Если начальная доза, необходимая для достижения аналгезии, достигает 400 мг, следует сразу перейти на терапию одним из анальгетиков 3-й ступени. При начальной дозе трамадола 200 мг продолжительность эффективной терапии этим препаратом может составлять несколько месяцев. Трамадол не имеет опасных побочных эффектов, хорошо переносится большинством пациентов. В начале терапии трамадол может вызывать преходящие сонливость, тошноту, иногда рвоту. Может потребоваться назначение противорвотных средств в течение 1–2 недель терапии, после чего это побочное действие прекращается.

При неонкологических ХБС трамадол применяется аналогичным образом. Суточная доза составляет 400 мг.

Другим средством 2-й ступени является *наркотический анальгетик дигидрокодеин* в виде таблеток пролонгированного действия (10–12 часов) в разовой дозе от 60 до 120 мг; максимальная суточная доза — 240 мг. Возможно также назначение кодеина фосфата перорально в виде таблеток по 15 мг короткого действия (4 часа), что менее удобно. Разовые анальгетические дозы подбираются индивидуально. Частое побочное действие препаратов кодеина — запоры, требующие коррекции слабительными средствами с начала терапии. Другие побочные эффекты аналогичны трамадолу.

Пропионилфенилэтоксизтилпиперидин в зашечных таблетках 20 мг является оригинальным отечественным опиоидом. Он несколько превосходит трамадол по анальгетическому потенциалу и может быть назначен следующим после него при недостаточной эффективности. Опиоидный агонист ПФЭЭП, несмотря на принадлежность к наркотическим средствам, отличается хорошей переносимостью пациентами и редко вызывает серьезные побочные эффекты, которые аналогичны вызываемым трамадолу. Суточная доза колеблется от 60 до 240 мг, продолжительность успешной терапии может достигать нескольких месяцев. Подбор (титрование) оптимальной разовой дозы начинается путем последовательного зашечного введения (без проглатывания) 1–3 (не более) таблеток с интервалом 30 минут в случае недостаточной аналгезии после первой и второй доз. При неэффективности 3 таблеток следует перейти на наркотический анальгетик большей мощности. Недостатком препарата является его кратковременный эффект — в среднем 4 часа, число приемов в сутки — 4–6 раз, как и кодеина фосфата. У некоторых пациентов он действует более длительно, может быть достаточно 3 приемов препарата в сутки.

Следует подчеркнуть особые преимущества ПФЭЭП как экстренного препарата при «прорывах боли»



на фоне терапии опиоидным агонистом длительного действия в период титрования аналгетической дозы последнего, занимающего несколько дней. Дефицит аналгезии быстро (в течение 5–15 минут) устраняется путем приема защечной таблетки. Другие аналоги ПФЭЭП с подобными свойствами неизвестны. Этот ценный препарат недостаточно востребован в отечественной медицине при лечении как хронической, так и острой боли.

При сильном ХБС и неэффективности препаратов 2-й ступени следует назначить один из опиоидных аналгетиков 3-й ступени: *морфин*, *фентанил* или *бупренорфин*.

Морфин является традиционным опиоидом при лечении онкологического ХБС. Его целесообразно назначать в виде таблеток *морфина сульфата* 10, 30, 60, 100 мг, прием которых осуществляется 2 раза в сутки (утром и перед сном), что удобно для пациентов. При назначении морфина после терапии другими опиоидами следует учитывать соотношение их аналгетических потенциалов (табл. 6). При неэффективности дозы дигидрокодеина 240 мг в сутки или трамадола 400 мг в сутки суточная доза морфина сульфата должна составлять не менее 40–60 мг; при дозе ПФЭЭП 240 мг в сутки — до 80–90 мг в сутки в 2 приема.

При длительной терапии дозу морфина приходится постепенно увеличивать в связи с развивающейся толерантностью к наркотику, а также с усилением ХБС по мере прогрессирования онкологического процесса. Толерантность проявляется обычно на 3-й неделе терапии укорочением периодов аналгезии или снижением ее эффективности. В этих случаях при удовлетворительной переносимости препарата его разовую дозу повышают на 10–30 мг в сутки.

Побочные эффекты морфина (тошнота, рвота, сильная седация, дезориентация и др.) могут лимитировать назначение его в аналгетической дозе. В этих случаях по показаниям назначают соответствующие симптоматические средства, позволяющие продолжить терапию, либо (при очень сильных побочных эффектах) переходят на альтернативный мощный наркотический аналгетик — фентанил.

Фентанил трансдермальный — наиболее мощный опиоидный аналгетик, впервые созданный в виде системы для трансдермального введения в разном диапазоне доз: 12,5, 25, 50, 75 и 100 мкг/ч. В настоящее время он широко применяется как альтернативный опиоид при лечении ХБС высокой интенсивности. ТТС представляет фактически универсальную лекарственную форму (пластырь с депо фентанила, наклеиваемый на неповрежденную кожу с минимальным волосным покровом) и может применяться у любых пациентов, в том числе неспособных принимать таблетки через рот. Аналгетический эффект ТТС — мощнее и длительнее, чем пероральных форм морфина продленного действия. Длительность аналгезии при аппликации на кожу пластыря с фентанилом составляет 72 часа, т.е. смена пластыря происходит 1 раз в 3 дня. Начальная доза фентанила назначается с учетом предшествующей терапии, ставшей неэффективной. Исходят из приведенной в инструкции к препарату таблицы соотношения доз

фентанила и ранее применявшегося опиоида. Действие фентанила трансдермального начинается проявляться через 10–12 часов и продолжает нарастать к концу первых суток терапии. Титрование окончательной аналгетической дозы чаще всего занимает 6–9 дней, т.е. заканчивается после смены 2–3 пластырей. В дальнейшем, спустя 3–4 недели может потребоваться увеличение дозы. В процессе титрования дозы фентанила до развития устойчивой аналгезии целесообразно временно использовать дополнительный аналгетик, например, ранее применявшийся трамадол, кодеин или ПФЭЭП.

Инкурабельные онкологические пациенты с тяжелым ХБС оценивают дюрогезик как наиболее эффективный и удобный вариант противоболевой терапии. Фентанил может вызывать те же побочные эффекты, которые присущи морфину. Наиболее опасным из них является депрессия дыхания. При появлении у пациента затрудненного дыхания пластырь следует удалить и после нормализации дыхания использовать пластырь с дозой фентанила на одну ступень ниже.

Бупренорфин может быть применен для лечения и сильного ХБС вместо морфина и фентанила, а также может быть использован в малых дозах (35–52,5 мкг/ч) для терапии умеренной боли при непереносимости препаратов 2-й ступени (трамадола, кодеина).

Трансдермальная система бупренорфина в виде пластыря применяется аналогично фентанилу трансдермальному. Пластырь транстек представлен в трех дозировках: 35, 52,5 и 70 мкг/ч. Для пластыря, высвобождающего 35 мкг/ч бупренорфина, доза наркотика за 24 часа составит 0,8 мг (что эквивалентно 300 мг трамадола), для пластыря 52,5 мкг/ч — 1,2 мг, для пластыря 70 мкг/ч — 1,6 мг. Максимальная доза не должна превышать 2 пластыря по 70 мкг/ч, т.е. 3,2 мг в сутки. При этом исключается прием других опиоидов. При переходе на терапию бупренорфином после опиоидной или неопиоидной терапии 1–2-й ступени его начальную дозу назначают в соответствии с инструкцией к препарату. Длительность действия пластыря — 72 часа; смена производится 1 раз в 3 дня. В связи с постепенным (в течение суток) развитием аналгетического эффекта апплицированного пластыря пациентам рекомендуют в период титрования дозы дополнительный прием прежнего аналгетика до завершения подбора эффективной аналгетической дозы бупренорфина. При неэффективности обезболивающего эффекта 2 пластырей по 70 мкг/ч препарат отменяют и переходят на терапию морфином или фентанилом трансдермальным. При этом доза морфина сульфата составит не менее 120 мг в сутки. Не следует переходить на бупренорфин после терапии морфином или фентанилом ввиду возможной дестабилизации аналгезии.

«Потолок» дозы бупренорфина — 3–4 мг в сутки, выше которой аналгезия перестает нарастать, может лимитировать продолжение терапии ХБС этим опиоидом. В этом отношении частичный опиоидный агонист бупренорфин уступает полным агонистам морфину и фентанилу. С другой стороны, он имеет преимущество перед этими классическими наркотиками как препарат



с меньшим наркогенным потенциалом, т.е. менее выраженной способностью вызывать зависимость. В связи с этим при необходимости опиоидной терапии сильного неонкологического ХБС бупренорфин может иметь предпочтение перед традиционными наркотиками.

Таким образом, сильные опиоиды 3-й ступени представлены препаратами с разными свойствами и способами введения, что дает возможность индивидуального выбора оптимального из них для каждого конкретного пациента. При нарастающем онкологическом ХБС и недостаточной эффективности средств 2-й ступени наиболее целесообразен переход на один из сильных опиоидов-агонистов — морфина сульфат в таблетках или фентанил, терапия которыми может проводиться в течение любого необходимого больному периода времени. Следует, однако, подчеркнуть важную роль при этом адъювантных средств, повышающих эффективность анальгезии и сдерживающих связанное с толерантностью увеличение дозы опиоида, а также симптоматических средств, нивелирующих побочные эффекты опиоидов и улучшающие их переносимость.

Лечение боли мощными опиоидами 3-й ступени у инкурабельного пациента продолжается столько, сколько требуется для облегчения его страданий.

Наряду с рассмотренными оптимальными опиоидами в определенных ситуациях, например, в случае отсутствия этих препаратов или их плохой переносимости, могут быть применены другие опиоидные анальгетики.

При лечении ХБС от умеренного до сильного возможно применение опиоидных агонистов/антагонистов — буторфанола, налбуфина, близких по анальгетическому потенциалу к ПФЭЭП. Однако следует учитывать их антагонистические взаимоотношения с опиоидами 2-й (трамадол, кодеин) и 3-й (бупренорфин, морфин, фентанил) ступеней терапии и возможность ухудшения терапевтического эффекта при необходимости замены опиоидов одной группы на другую.

Всвязисэтим опиоиды класса агонистов-антагонистов рассматриваются не как основные, а как вспомогательные средства лечения ХБС. Они могут оказаться полезными в случае непереносимости пациентом опиоидных агонистов или при отсутствии последних. Достоинством налбуфина и буторфанола являются их эффективность, сопоставимая с наркотическими препаратами, и принадлежность к сильнодействующим средствам, что делает их более доступными по сравнению с опиоидами-наркотиками. Начальные дозы буторфанола составляют: разовая — 2 мг, суточная — 6 мг подкожно, налбуфина соответственно 10 мг и 40 мг подкожно с постепенным увеличением. Побочные эффекты этих препаратов менее опасны, чем у истинных опиоидов, и чаще всего проявляются сонливостью, реже — тошнотой, рвотой. Буторфанол может вызвать дисфорию, дезориентацию. Тогда требуется снижение дозы или отмена препарата. Недостатком обоих этих препаратов является отсутствие неинвазивных форм.

2.1.3. При ХБС наркотики чаще всего назначаются в сочетании с теми или иными ненаркотическими анальгетиками, адъювантными и симптоматическими средствами (по показаниям) для повышения эффективности обезболивания и уменьшения побочных эффектов наркотика.

2.1.4. При особо тяжелом — нейропатическом ХБС онкологического и особенно неонкологического генеза (например, постампутационный фантомный ХБС, диабетическая и другие виды нейропатии) наркотики малоэффективны и не должны быть основным средством терапии. Они могут быть временным или дополнительным средством лечения боли на фоне специальной патогенетической терапии этого типа ХБС (см. раздел «Адъювантные средства» №4—5/2013), позволяющей в большинстве случаев устранить или значительно уменьшить боль.

2. Адъювантные и симптоматические средства

2.2.1. Адъювантные средства разного механизма действия (табл. 3) применяются при лечении ХБС для усиления и дополнения анальгетического эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков.

Глюкокортикоиды играют важную роль в лечении онкологического ХБС. Они оказывают противоотечное и противовоспалительное действие в очагах поражения, а также общетонизирующее действие, улучшают аппетит больного. Глюкокортикоиды высокоэффективны при боли, вызванной метастазами в мозге с перифокальным отеком мозговой ткани и вторичным повышением внутричерепного давления, сопровождающимся сильной головной болью. Они уменьшают отек, воспаление и боль при опухолях и метастазах в костях, компрессии или инфильтрации опухолью (метастазами) спинного мозга, нервов и сплетений (плечевого, лумбосакрального); при статическом поражении печени с растяжением ее капсулы, при опухолях малого таза и забрюшинного пространства, при лимфатическом отеке, опухолях дыхательных путей с явлениями стеноза, опухолевой инфильтрации мягких тканей, при торакальных опухолях с синдромом сдавления верхней полой вены.

Обычные начальные дозы глюкокортикоида в расчете на дексаметазон составляют 6–8 мг в сутки, при поражении нервных сплетений — достигают 16 мг в сутки, а при сдавлении спинного мозга — 24 мг в сутки перорально, с последующим снижением дозы по достижении эффекта.

Применение глюкокортикоидов может быть сопряжено с побочными эффектами — гастроинтестинальные язвы, остеопороз, гипергликемия, снижение толерантности к инфекции, задержка натрия в организме (последняя минимально проявляется у дексаметазона).

Лечение глюкокортикоидами (дексаметазон — средство выбора) в указанных выше начальных дозах (прием утром и в первой половине дня) продолжают в течение 3–4 дней, затем дозу постепенно снижают в течение 3 недель и прекращают терапию к концу месяца. Относительными противопоказаниями могут быть анамнез язвенной болезни, хронические инфекции (особенно туберкулез), выраженный остеопороз, тяжелое течение сахарного диабета.

Во избежание осложнений глюкокортикоиды не следует сочетать с НПВП.

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам, феназепам) назначают при сопутствующих ХБС страхе, тревоге, бессоннице, мышечных спазмах и других



психосоматических проявлениях. Транквилизатор помогает улучшить психоэмоциональное состояние больного, устранить тревогу, снизить реакцию на боль, улучшить сон.

Доза транквилизатора подбирается индивидуально для предотвращения побочных явлений (сонливость, адинамия): диазепам 5–20 мг в сутки, феназепам 1–2 мг в сутки в 1–2 приема. При нарушении сна транквилизатор назначают только на ночь (в среднем 10 мг диазепама).

Антигистаминные средства — антагонисты гистаминовых H1-рецепторов (дифенгидрамин, хлорпирамин, клемастин и др.) назначают в обычных терапевтических дозах больным с ХБС для уменьшения боли и неприятных ощущений (болезненный зуд) при опухолевой инфильтрации, гиперемии, отеке кожи и для успокоения пациента.

Диуретики помогают снизить интенсивность боли, связанной с накоплением избытка жидкости в тканях и полостях организма (лимфовенозный стаз и отек конечностей, полисерозит, отек головного мозга) благодаря стимуляции диуреза. Во многих случаях диуретики целесообразно назначать в сочетании с глюкокортикоидами. Фуросемид следует применять короткими курсами (1–3 дня) во избежание системного водно-электролитного дефицита.

Специального лечения требуют нейропатические болевые синдромы, не поддающиеся устранению классическими опиоидными и неопиоидными анальгетиками.

Средства лечения нейропатической боли (НПБ) можно разделить на традиционные, рекомендуемые ВОЗ (1986, 1996) — антидепрессанты, антиконвульсанты, и специальные патогенетические средства последнего поколения, подавляющие механизмы формирования НПБ: агонисты тормозного медиатора ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), антагонисты возбуждающих аминокислот (ВАК), агонисты адренергических α_2 -рецепторов.

Антидепрессанты трициклические (амитриптилин) — ингибиторы обратного захвата норадреналина в центральных структурах мозга — применяются для лечения спонтанной НПБ жгучего и колющего характера, связанной с повреждением периферических или центральных нервов (инфильтрация и компрессия нервов, полинейропатия после лучевой или химиотерапии, после хирургического повреждения нервов).

Амитриптилин назначают в начальной дозе 10–25 мг в сутки преимущественно перед сном, учитывая его седативное действие. В течение нескольких дней дозу постепенно повышают (максимально до 75–100 мг в сутки) под контролем побочных эффектов (возможны ортостатическая гипотензия, затрудненное мочеиспускание, запор, сухость во рту, редко — делирий, нарушение сердечного ритма). Этот препарат противопоказан пациентам с сопутствующей ишемической болезнью и аритмиями сердца.

Анальгетическое действие антидепрессанта проявляется через 2–4 дня. Наряду с облегчением боли у пациентов отмечается улучшение настроения. Длительность терапии может составлять несколько недель или месяцев.

Традиционные антиконвульсанты (карбамазепин) назначают при НПБ, имеющей характер пароксизмов, прострелов при компрессии или инфильтрации нервов, при полинейропатиях.

Механизм действия антиконвульсантов связан с торможением проведения болевой импульсации по периферическим и сегментарным нейронам за счет активации ГАМК. Начальная доза карбамазепина составляет 100 мг. Дозу ступенчато повышают с интервалом несколько дней максимally до 800 мг в сутки. Этот препарат применяется при НПБ разного, в том числе неонкологического генеза (диабетическая нейропатия, невралгия тройничного нерва и др.), а также у онкологических больных с нейропатическими расстройствами. Побочные эффекты — сонливость, атаксия. Карбамазепин вызывает самоиндукцию ферментов печени (рост показателей ферментов АлАТ, АсАТ), что может приводить к повышению его собственного метаболизма и снижению эффекта. При длительной терапии возможна лейкопения, усиление супрессии функции костного мозга, вызванной химиотерапией.

Наиболее эффективными современными средствами лечения НПБ являются антиконвульсанты последнего поколения — габапентин и прегабалин.

Габапентин — представляет собой аналог естественного тормозного нейротрансмиттера ЦНС — ГАМК. Это препарат, относящийся к группе антиконвульсантов и отличающийся от рассмотренных выше препаратов этой группы особой эффективностью при НПБ. Механизмы антинейропатического действия габапентина связаны с торможением тока ионов Ca^{2+} по нейрональным кальциевым каналам, сопровождающимся уменьшением продукции глутамата и его повреждающего действия на нейроны, лежащего в основе проявлений нейропатии. Габапентин также активизирует синтез ГАМК. Препарат не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизменном виде. Время полуэлиминации составляет 5–7 часов. Плазменный клиренс габапентина снижается при нарушении функции почек и у пациентов старшей возрастной группы.

Препарат подавляет тяжелые проявления НПБ (гипералгезию, аллодинию, патологический зуд и другие сенсорные расстройства), не устраняемые опиоидными анальгетиками; особенно эффективен при периферическом воспалении, сопровождающемся перевозбуждением нервных окончаний и всеми симптомами НПБ. В этих случаях эффективность обезболивания повышается при сочетании габапентина с одним из НПВП. При тяжелом нейропатическом ХБС габапентин сочетают с опиоидным анальгетиком. Препарат дает хороший эффект при НПБ, связанной с постгерпетической невралгией, токсической полинейропатией, опухолевым процессом. Габапентин выпускается в виде капсул 100, 300 и 400 мг и делимых таблеток 600 мг для приема внутрь. Лечение может проводиться в течение нескольких недель (месяцев) при хорошей эффективности и переносимости. Противопоказан при индивидуальной непереносимости габапентина и других (неактивных) компонентов препарата.



Начальная доза габапентина для взрослых составляет 300 мг. Дозу постепенно повышают с учетом эффекта и переносимости препарата. Суточная эффективная доза может составлять 600–1800–2400 (максимально — 3600) мг.

Возможные побочные эффекты: сонливость, головокружение, атаксия, гипестезия, тошнота (рвота), запор или учащенный стул, сухость во рту, фарингит, конъюнктивит и др. При их появлении следует уменьшить дозу нейронтин. С осторожностью назначают препарат пациентам со сниженной функцией почек.

Прегабалин является мощным антиконвульсантом самого последнего поколения, аналогичным габапентину, но с еще более активным тормозным действием на каналы Ca^{2+} . Отличительной чертой лирики является более высокая биодоступность — 90% (у габапентина 60%), с линейными параметрами фармакокинетики, что оказывает клинически значимое противоболевое действие уже к 3-м суткам от начала терапии. Препарат не метаболизируется в организме, при нарушении функции печени коррекции дозы не требуется. Следует учитывать, что плазменный клиренс прегабалина снижается при нарушении функции почек и у пациентов старшей возрастной группы.

Препарат в России представлен в капсулах по 75, 150 и 300 мг. Хорошая переносимость позволяет сократить длительность титрования дозы до 3 (редко — до 7) дней. Взрослым для терапии НПБ прегабалин назначают в начальной дозе 75 мг 2 раза в сутки, через 3 суток разовую дозу повышают вдвое (150 мг дважды в сутки). При необходимости усиления эффекта к 7-м суткам лечения возможно увеличение дозы до максимальной — 600 мг (в 2–3 приема). При прекращении лечения дозу уменьшают постепенно в течение недели и отменяют.

Как габапентин, так и прегабалин подавляют тяжелые проявления нейропатической боли (аллодиния, гипералгезия и др.), вызванные постгерпетической невралгией, токсической полинейропатией, опухолевым процессом, причем прегабалин эффективен даже у пациентов с длительным анамнезом нейропатических расстройств (год и более), резистентных к поликомпонентной терапии другими антинейропатическими средствами.

Наиболее частые побочные эффекты прегабалина — сонливость, головокружение, атаксия, сухость во рту, как правило, уменьшаются или полностью нивелируются после стабилизации дозы (через 3–7 дней). Пациентам со сниженной функцией почек препарат назначают из расчета клиренса мочевины по схеме, представленной в инструкции.

Антинейропатическое действие могут также проявлять *агонисты адренергических β_2 -рецепторов* (клонидин), назначаемые в обычных терапевтических дозах, а также препараты, обладающие свойствами *антагонистов рецепторов глутамата* — ламотриджин в диапазоне доз от 25 до 200 мг в сутки внутрь и тизанидин 12–36 мг в сутки.

Местные анестетики в разных лекарственных формах могут быть важным компонентом терапии болевых синдромов. Растворы местных анестетиков

(бупивакаин, ропивакаин, лидокаин) широко применяются для местной и регионарной анестезии в анестезиологии и разных областях хирургии, что представлено в специальных руководствах. При лечении онкологических и неонкологических ХБС разные варианты регионарных блокад применяются на фоне фармакотерапии в периоды обострений ХБС для достижения полноценной аналгезии в качестве временной меры. Подробная характеристика этих инвазивных методов обезболивания, осуществляемых обычно в условиях специализированных отделений, не входит в задачу данного руководства, посвященного неинвазивной системной фармакотерапии.

Для неинвазивной местной противоболевой терапии местные анестетики (лидокаин) могут быть использованы в виде аппликационных форм.

ТТС лидокаина представляет собой новую оригинальную местноанестезирующую технологию, содержащую лидокаин (700 мг). При наклеивании на кожу в зоне боли обеспечивается длительное (12 часов) обезболивание за счет постепенного всасывания лидокаина в кожу, устраняется или значительно облегчается боль в спине и шее, связанную со сдавлением нервных корешков, постгерпетическая невралгия, посторакотомический, постмастэктомический болевые синдромы.

Абсорбция лидокаина в кожу происходит в количестве 3% от общей дозы, содержащейся в пластыре. Для аппликации может быть одновременно использовано до 3 пластырей. После 12-часовой экспозиции пластырь следует удалить и сделать 12-часовой перерыв. Пластырь не наклеивают на поврежденную кожу. При явлениях раздражения кожи пластырь удаляют. Трансдермальный лидокаин позволяет значительно улучшить качество обезболивания при перечисленных вариантах боли нейропатического характера, нередко устойчивых к системной фармакотерапии. При сильной боли версатис следует сочетать с неопиоидными и опиоидными анальгетиками (по показаниям).

Крем для поверхностной анестезии кожи и слизистой оболочки, содержит местные анестетики лидокаин (25 мг/1 г) и прилокаин (25 мг/1 г). При нанесении на интактную кожу в зоне боли анестезия развивается постепенно, максимальный эффект достигается в течение 4 часов. При аппликации на слизистую оболочку анестезирующее действие проявляется через 5–10 минут и продолжается 20–40 минут. Следует избегать попадания мази в глаза. Нельзя наносить мазь на открытую рану. Опасно использовать большие дозы мази для длительной аппликации при одновременном проведении системной терапии местными анестетиками, во избежание передозировки, а также у больных, получающих кардиальную терапию блокаторами β -адренорецепторов.

2.2.2. Симптоматические средства (табл. 3) часто приходится применять в процессе терапии ХБС, особенно у онкологических больных, для коррекции побочных эффектов анальгетиков, а также неприятных симптомов, связанных с основным заболеванием (тошнота, рвота, запоры, анорексия и др.).



При терапии ХБС с использованием НПВП или значительных доз глюкокортикоидного препарата могут возникать показания к назначению *средств противоязвенной профилактики* (антагонист гистаминовых H₂-рецепторов или блокатор протонной помпы), особенно у пациентов с анамнезом язвенной болезни.

Наиболее часто назначение симптоматических средств требуется при опиоидной терапии ХБС.

Противорвотные средства назначают для устранения тошноты и рвоты, связанной с побочным действием опиоидов или основным заболеванием. Наиболее доступным антиэметиком является *метоклопрамид*, уменьшающий возбудимость рвотных центров и оказывающий регулирующее действие на моторику пищевого канала. Его назначают в виде таблеток по 10 мг 3–5 раз в сутки до еды. В случаях упорной рвоты более эффективен нейролептик с мощным центральным антиэметическим действием — *галоперидол*, который принимают по 0,3–0,5 мг внутрь 2–3 раза в день. Галоперидол в сочетании с наркотическим анальгетиком, транквилизатором или снотворным может усиливать угнетающее влияние этих препаратов на сознание. Галоперидол, обладающий центральными адренолитическими свойствами, может способствовать развитию артериальной гипотензии, особенно у пациентов в состоянии гиповолемии.

Длительность назначения антиэметиков на фоне опиоидной терапии обычно не превышает 2 недель, поскольку к этому времени развивается толерантность к рвотному эффекту опиоидов.

Наиболее мощными из современных противорвотных средств, применяемых в онкологии, являются *препараты ондансетрона и тропisetрона*, обладающие способностью блокировать серотониновые 5HT₃-рецепторы, ответственные за рвотный рефлекс.

Необходимость в этих препаратах при опиоидной терапии возникает редко, их применяют по специальным схемам, в основном — для лечения тошноты и рвоты, связанных с токсическим действием химиотерапии.

Слабительные средства должны быть обязательным сопутствующим компонентом терапии сильными опиоидными анальгетиками в связи с их побочным действием на моторику пищевого канала (торможение продольной перистальтики при одновременном спастическом усилении сокращений гладких мышц). Облегчение опорожнения кишечника можно достигнуть путем назначения слабительных препаратов осмотического действия, увеличивающих адсорбцию воды в кишечнике, средств, стимулирующих функцию толстого и тонкого кишечника. Слабительные средства следует принимать в течение всего периода опиоидной терапии, поскольку к этому побочному действию опиоидов толерантность не развивается. Слабительные помогают также уменьшить боль, связанную с хронической кишечной непроходимостью у инкурабельного онкологического больного. На фоне постоянной терапии слабительными их доза постепенно нарастает. При недостаточной эффективности слабительных показана периодическая инструментальная очистка кишечника (клизмы).

Возможные осложнения, их профилактика и купирование

Осложнения, связанные с применением любых анальгетических средств, возникают в связи с нарушением правил их применения: превышение рекомендуемых доз, недоучет индивидуальных противопоказаний к назначению конкретного анальгетика (например, НПВП или метамизол — при заболевании почек с нарушением их функции, парацетамол — при нарушении функции печени и др.). В редких случаях осложнения могут быть следствием индивидуальной непереносимости назначенного по всем правилам анальгетика (например, неукротимая рвота в ответ на опиоидный анальгетик, анафилактическая реакция после введения какого-либо неопиоидного анальгетика). В подобных случаях проводят необходимую симптоматическую терапию до полного устранения развившегося осложнения, а затем заменяют анальгетик, вызвавший тяжелую побочную реакцию, на препарат другой фармакологической группы соответствующего анальгетического потенциала (например, вместо вызвавшего явления непереносимости НПВП назначают парацетамол или метамизол и наоборот).

При назначении длительной терапии НПВП или препаратами на основе метамизола во избежание поражения почек следует рекомендовать пациентам прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л в сутки) и наблюдение за объемом выделяемой мочи (при его снижении обратиться к врачу). Для своевременного выявления нефротоксического действия указанных препаратов при их постоянном применении общий анализ мочи и исследование креатинина и мочевины крови следует назначать не реже чем 1 раз в месяц, а при признаках снижения диуреза — немедленно. При появлении на фоне терапии НПВП симптомов гастропатии необходимо назначение пациенту гастродуоденоскопии для выявления возможного эрозирования или язвы слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Следует иметь в виду, что это осложнение при терапии НПВП может протекать бессимптомно и иногда приводит к кровотечению из язвы или перфорации органа. Пациентам, длительно получающим НПВП, для профилактики этих осложнений целесообразно назначать щадящую диету, альмагель, а склонным к гиперсекреции — одновременный прием противоязвенных препаратов (антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или блокаторов протонной помпы). Длительная терапия препаратами парацетамола требует ежемесячного контроля биохимических показателей функции печени.

Осложнения, связанные с лечением неопиоидными анальгетиками, можно предотвратить, строго соблюдая противопоказания к их применению у пациентов с повышенным риском. Уменьшить вероятность осложнений неопиоидной терапии болевых синдромов можно, используя такие тактические приемы, как периодическая замена анальгетика одного класса на другой (парацетамол на НПВП или метамизол и наоборот), сочетанное использование двух анальгетиков в сниженных дозах (парацетамол + НПВП или метамизол) или назначение одного из комбинированных препаратов,



включающих небольшие дозы опиоида и парацетамола: парацетамол + трамадол; парацетамол + кодеин + кофеин.

При лечении наркотическими анальгетиками наиболее опасна глубокая депрессия ЦНС с угнетением дыхания. Это может произойти при превышении необходимой больному дозы и при так называемой относительной передозировке. Последняя может проявиться угнетением сознания и дыхания даже при введении больному обычной терапевтической дозы наркотика, если перед этим он длительно испытывал сильную боль и находился в состоянии утомления. Такая опасность существует также у ослабленных или старых пациентов, которым доза наркотика должна подбираться особенно тщательно. При лечении ХБС у больного в домашних условиях родственники должны быть об этом информированы врачом, назначившим терапию.

В случае развития такого осложнения следует немедленно активизировать больного командами «откройте глаза, дышите!», а при неэффективности — применить вспомогательную или искусственную вентиляцию легких, ввести опиоидный антагонист налоксон 0,4 мг внутримышечно или внутривенно.

Некоторые другие побочные эффекты наркотических анальгетиков могут явиться причиной нарушений, требующих медицинского вмешательства или отмены наркотика: задержка мочи, связанная со спазмом сфинктера мочевого пузыря (может потребовать катеризации пузыря), упорная рвота (при неэффективности назначенных противорвотных средств производят замену наркотика на другой), психическая дезориентация, галлюцинации (заменяют наркотик другим).

При назначении опиоидного агониста-антагониста буторфанол необходимо иметь в виду его стимулирующее действие на кровообращение (повышение АД в большом и особенно в малом круге кровообращения). Этот препарат опасно применять у больных ишемической болезнью сердца, с артериальной гипертензией, при явлениях перегрузки малого круга кровообращения.

В подавляющем большинстве случаев успех анальгетической терапии определяется правильным выбором средств обезболивания и их доз в соответствии с типом и интенсивностью боли, индивидуальными особенностями пациента. Только в редких случаях могут возникнуть трудно предсказуемые осложнения в виде непереносимости конкретного анальгетика, который при этом должен быть заменен другим альтернативным препаратом.

Эффективность метода

Клинические рекомендации основаны на научном анализе результатов клинического применения рекомендуемых методов лечения острого (послеоперационного) БС у 5500 пациентов и хронического БС у 2573 онкологических больных. Проведена клиническая оценка и статистический анализ разработанных комплексных методов послеоперационного обезболивания в сравнении с традиционной моноаналгезией наркотиками (тримеперидин, морфин) и установлено

безусловное преимущество новых методов как по эффективности, так и по безопасности и переносимости.

Показана высокая эффективность профилактических мер по уменьшению последствий хирургической травмы, прежде всего послеоперационного болевого синдрома. Эти меры очень просты: перед началом операции вводится в терапевтической дозе один из неопиоидных анальгетиков (кетопрофен, лорноксикам, диклофенак, кеторолак, парацетамол, метамизол), уменьшающих поток болевой импульсации, связанный с хирургической травмой, остроту болевого синдрома. Профилактическое введение неопиоидного анальгетика перед операцией с последующим применением его в послеоперационный период позволяет получить эффективное обезболивание при сокращении дозы тримеперидина в 2–3 раза по сравнению с применением последнего в чистом виде. На фоне комбинированного послеоперационного обезболивания субъективные и объективные показатели состояния оперированных больных значительно лучше, чем при моноаналгезии наркотиками: больные более активны, их психическая, двигательная активность и дыхание не угнетены под действием большой дозы наркотика, стрессовая реакция пациента на боль (по данным динамики гормона стресса кортизола и глюкозы плазмы) отсутствует, тогда как при моноаналгезии большими дозами тримеперидина эти показатели стресса статистически достоверно и значительно превышают верхнюю границу нормы (кортизол 963 ± 100 нмоль/л, при норме 230–750 нмоль/л; $p < 0,05$).

Применение неопиоидных анальгетиков для профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома позволяет отказаться от сильнодействующих наркотиков у больных после наиболее распространенных небольших и средних по объему операций, таких как тиреоидэктомия, мастэктомия, грыжесечение, аппендэктомия и др. При этом неопиоидный анальгетик используется в чистом виде или в сочетании с ненаркотическим опиоидом трамадолом, известным своей безопасностью. При более обширных и травматичных операциях послеоперационное обезболивание достигается сочетанием неопиоидного анальгетика с небольшими дозами (табл. 5) наркотического опиоида тримеперидина или морфина без существенных побочных реакций. Эффективность и безопасность разработанной тактики комбинированной системной послеоперационной аналгезии неопиоидными и опиоидными препаратами подтверждена успешным ее применением у более 5000 онкологических пациентов, перенесших преимущественно обширные оперативные вмешательства.

Все положения, касающиеся преимуществ комбинации опиоидных анальгетиков с неопиоидными средствами при лечении послеоперационного болевого синдрома, относятся и к другим видам ОБС высокой интенсивности.

Для длительной терапии нарастающего ХБС у онкологических больных целесообразно последовательно использовать опиоидные анальгетики возрастающей



силы действия: трамадол (капсулы, таблетки ретард), ПФЭЭП (таблетки защечные), бупренорфин (пластырь), морфина сульфат (таблетки) или трансдермальный фентанил. При такой тактике менее выражены побочные эффекты и толерантность, связанные с опиоидной терапией. Лечение может продолжаться с хорошим обезболивающим эффектом и переносимостью в течение всей оставшейся жизни инкурабельного пациента (максимальный срок полноценной терапии ХБС по данным проведенного анализа составил 615 дней). Важным условием успеха лечения ХБС является сочетание опиоидного анальгетика с адъювантными и симптоматическими средствами. При тяжелом ХБС, особенно нейропатического характера, не поддающемся лечению даже большими дозами сильных наркотических анальгетиков, хороший результат получен при подключении к терапии таких адъювантов, как габапентин, прегабалин, агонист α_2 -адренорецепторов — клонидин в терапевтических дозах. Именно комплексная патогенетическая терапия позволяет полноценно контролировать ХБС, уменьшить потребность в опиоидах и связанные с ними побочные эффекты и толерантность.

Все описанные методы лечения ОБС и ХБС легко воспроизводимы и основаны на доступных для практического применения средствах обезболивания. Они позволяют улучшить качество помощи больным с различными острыми и хроническими болевыми синдромами, избежать тяжелых осложнений, связанных с применением для обезболивания больших доз наркотиков в чистом виде.

Литература

- Абузарова Г.Р., Осипова Н.А. Нейропатическая боль в онкологии. Механизмы возникновения и современные подходы к лечению // *Анестезиология и реаниматология*. — 2005. — №5. — С. 33–39.
- Бабаян Э.А., Гаевский А.В., Бардин Е.В. Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и прекурсоров. — М.: МЦФЭР, 2000. — 438 с.
- Бабаян Э.А. Просидол — оригинальный отечественный анальгетик центрального действия // *Новые лекарственные препараты*. — 2006. — Вып. 7. — С. 6.
- Болевые синдромы в неврологической клинике / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс, 1999.
- Бунятян А.А., Трекова Н.А., Осипова Н.А. и др. Анальгетик трамал в лечении острой и хронической боли у 2000 амбулаторных больных // *Новые лекарственные средства*. — 1997. — Вып. 7. — С. 3–11.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
- Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли (монография). — М., 1998. — 200 с.
- Обезболивание при раке. Второе издание. С описанием системы обеспечения больных опиоидными препаратами. — Женева: ВОЗ, 1996.
- Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. — 2006. — Т. 1. — С. 61–76.
- Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии (монография). — М.: Медицина, 1998. — 183 с.
- Осипова Н.А., Новиков Г.А. Болевые синдромы в онкологической клинике // *Избранные лекции по клин. онкологии*. — М., 2000. — С. 213–226.
- Осипова Н.А. Проблемы боли и обезболивания в онкологической клинике // *Анестезиология и реаниматология*. — 2001. — №5. — С. 6–10.
- Осипова Н.А. Критерии выбора средств фармакотерапии болевых синдромов // *Анестезиология и реаниматология*. — 2003. — №5. — С. 13–17.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Трансдермальная система фентанила: место в современной терапии хронических болевых синдромов // *Боль*. — 2004. — №2. — С. 38–42.
- Осипова Н.А. Неопиоидные анальгетики в системе защиты пациента от боли в хирургии // *Consilium medicum. Хирургия. Приложение №2*. — 2005. — С. 22–24.
- Осипова Н.А. Новые тенденции в тактике фармакотерапии хронической раковой боли // *Боль*. — 2006. — №2 (11). — С. 38–44.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии: современная фармакотерапия. — М., 2006. — 22 с.
- Осипова Н.А., Любичев Н.И. Трамадол/парацетамол — Залдиар в широкой амбулаторной практике // *РМЖ*. — 2006. — Т. 14, №4 (256). — С. 320–324.
- Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С. и др. Место парацетамола (перфалгана) в мультимодальной послеоперационной анальгезии // *РМЖ. Хирургия. Урология*. — 2006. — Т. 14, №28 (280). — С. 2014–2017.
- Осипова Н.А., Петрова В.В. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных // *Фарматека*. — 2006. — №6 (121). — С. 74–78.
- Петрова В.В., Осипова Н.А. и др. Лорноксикам (ксефокам) как средство профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома среди других НПВП // *Анестезиология и реаниматология*. — 2005. — №5. — С. 39–44.
- Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин. рекоменд. / Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. — М.: Алмаз, 2006. — 88 с.
- Смольников П.В. Боль. Выбор защиты: Фармакологический справочник. — М.: МАИК. Наука/Интерпериодика, 2001. — 570 с.
- Штрибель Х.В. Терапия хронической боли: Практ. руковод. с нем. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 304 с.
- An Evidence Base for WHO «Essential Analgesic». Pain clinical Updates // *IASP*. — 2000. — Vol. VIII, №1. — P. 1–4.
- Appraising the WHO analgesic ladder on its 20 th anniversary // *Cancer Pain Release*. — 2006. — Vol. 19, №1. — P. 1–8.
- Buprenorphine — The Unique Opioid Analgesics / K. Budd, R.B. Raffa. G. Thieme Verl. eds. — Stuttgart, New-York, 2005. — 134 s.
- Cancer pain relief: Reprort of a WHO Expert Committee WHO. — Geneva, 1986.
- Cancer pain relief and palliative care. Report of a World Expert Committee WHO. — Geneva, 1990.
- Classification of chronic pain. Second Edition / H. Merskey, N. Bogduk eds. — Seattle: IASP Press, 1994. — 240 p.
- Core curriculum for professional education in pain. 3rd edition. — Seattle: IASP Press, 2005. — 240 p.
- European Federation of IASP Chapters. EFICs declaration on pain as a major health care problem, a disease in its own right. — Availabe via the internet: www.efic.org/about_pain.
- Freye E. Opioid agonists, antagonists and mixed narcotic analgesics. — Berlin — Heidelberg — New-York — London — Paris — Tokyo: Springer Verlag, 1987. — 108 p.
- Hansson P.T., Fields H.L., Hill R.G., Marchettini R. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Progress in pain research and management. — Seattle: IASP Press, 2001. — Vol. 21. — 270 p.
- IASP (International Association for the Study of Pain). — www.iasp-pain.org.
- Marinangeli F., Ciccozzi A., Leonardis M. et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: randomized trial // *J. Pain Symptom Manage*. — 2004. — Vol. 27 (5). — P. 409–416.
- Pain-2005 an Updated Review. — Seattle: IASP Press, 1999. — 633 p.
- Pain Clinical Updates // *IASP*. — 2004. — Vol. XII, №4. — P. 1–4.
- Pain. Clinical Updates // *IASP Press*. — 2005. — Vol. XIII, №5. — P. 1–4.
- WHO Expert committee on drug dependence. Twenty-fifth report. Technical report series. 775. — WHO Geneva, 1989. — 48 p.
- Zech D., Schug St.A., Grond St. Therapiecompendium Tumor-Schmerz und Symptomkontrolle. — Perimed Spitta. Med. Verl. Ges., 1992. — 180 s.

Полную версию читайте на сайте www.painrussia.ru



Налбуфин инъекции® Rusan Pharma LTD (NALBUPHINE INJECTIONS®)

NALBUPHINUM NO2A F02

Состав и форма выпуска:

р-р д/ин. 10 мг/мл ампл. 1 мл, № 10

Налбуфина гидрохлорид..... 10 мг/мл

№ UA/9424/01/01

от 25.02.2009 до 25.02.2014

р-р д/ин. 20 мг/мл ампл. 1 мл, № 5

Налбуфина гидрохлорид..... 20 мг/мл

№ UA/9424/01/02 от 25.02.2009 до 25.02.2014



Налбуфин —

опиоидный анальгетик группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов (является агонистом κ -рецепторов и антагонистом μ -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 налоксон 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



Опиоид ненаркотической группы налбуфин: возможности в лечении острой и хронической боли

Острая и хроническая боль сопутствует многим заболеваниям. Когда боль достигает степени сильной и не устраняется обычными безрецептурными анальгетиками, необходимы более мощные средства — опиоидные анальгетики. Однако их доступность для пациентов ограничена действующими правилами контроля медицинского применения. Как улучшить противоболевую помощь таким больным?

Группа опиоидных анальгетиков неоднородна. Классическими представителями являются наркотические анальгетики — агонисты основных опиоидных μ -рецепторов — морфин, кодеин, тримеперидин (промедол), омнопон, просидол, фентанил. Все эти препараты принадлежат к «наркотическим средствам», находящимся под международным контролем, в отношении которых установлены специальные правила назначения, выписывания, учета, отчетности, хранения, доставки, передачи, уничтожения (список II). К этому списку относятся также частично опиоидный агонист бупренорфин и агонист — антагонист буторфанол. Все перечисленные наркотические анальгетики выписываются на специальном рецептурном бланке, имеющем штамп лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), серийный номер и степень защиты. Рецепт должен быть подписан выписавшим его врачом, заверен его личной печатью и дополнительно подписан главным врачом поликлиники или его заместителем и заверен круглой печатью ЛПУ. Такая сложная система делает малодоступными наркотические анальгетики для больных даже с очень сильным болевым синдромом.

К опиоидным агонистам принадлежит также трамадол. Он не классифицируется как наркотик, способный вызывать наркотическую зависимость, но причисляется к «сильнодействующим средствам», подлежащим предметно-количественному учету в лечебных и аптечных учреждениях (список III). Хотя трамадол подлежит менее строгому контролю, чем опиоиды-наркотики, но, являясь «учетным» сильнодействующим препаратом, значительно менее доступен, чем обычные рецептурные препараты. Это относится и к комбинированному анальгетику «Трамадол 37,5 мг / парацетамол 325 мг» (залдиар) в таблетках.

Среди всех существующих опиоидных анальгетиков не подлежит специальному контролю только Налбуфин, имеющий свой собственный механизм действия и спектр свойств. Анальгетический эффект Налбуфина связан с активацией другого типа опиоидных рецепторов — κ (каппа), а по отношению к μ -рецепторам он является антагонистом (смешанный агонист-антагонист). В связи с этим Налбуфину не свойственны многие нежелательные побочные эффекты традиционных опиоидных агонистов наркотического ряда — прежде всего, способность вызывать зависимость. Не характерны для Налбуфина и такие нередко возникающие побочные явления опиоидной терапии, как тошнота (рвота), головокружение, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (запоры), моче- и желчевыводящих путей (задержка мочи и желчи). Опасность депрессии дыхания, возможной при использовании эффективных анальгетических доз наркотических анальгетиков, при лечении Налбуфином — минимальна.

Основное побочное действие Налбуфина — дозозависимая седация, сонливость, которая может ограничивать активность пациента в течение 20–30 минут после инъекции препарата.

Важно, что Налбуфин не влияет на сердечно-сосудистую деятельность, поэтому безопасен у пациентов с заболеваниями системы кровообращения и может быть использован для купирования стойкой ишемической боли при инфаркте миокарда.

По анальгетическим свойствам Налбуфин близок или несколько превосходит тримеперидин и просидол, значительно превосходит трамадол и кодеин и уступает по силе лишь наиболее мощным наркотическим анальгетикам: морфину, омнопону, бупренорфину, фентанилу. Таким образом, Налбуфин по своему анальгетическому потенциалу предназначен для купирования боли от умеренной до сильной и как опиоидный анальгетик имеет хорошее соотношение эффективности и безопасности, поэтому может применяться для лечения сильной боли разного генеза не только в госпитальных, но и в амбулаторных и домашних условиях в случае неэффективности неопиоидных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), трамадола.

Налбуфин является доступным и эффективным средством лечения сильной боли. Он выписывается врачом на обычном рецептурном бланке со штампом ЛПУ «Для рецептов» и не требует специального учета и контроля.

Перечень показаний к применению Налбуфина — очень широк. Инъекции препарата показаны в периоды обострения хронических заболеваний суставов и позвоночника, когда НПВП и неопиоидные анальгетики не способны облегчить боль, резко ограничивающую или делающую невозможной двигательную активность пациента днем и нарушающую ночной сон. В этих случаях патогенетическую терапию целесообразно дополнить Налбуфином до стихания обострения: 1–3 подкожных инъекции по 10 мг в сутки.

Налбуфин устраняет сильную боль, связанную с травматическими повреждениями мягких тканей, костей и суставов. Инъекции Налбуфина могут выполняться на дому у пациентов после хирургической обработки ран, устранения вывихов, репозиции переломов. Продолжительность анальгезии — от 3 до 6 часов.

Налбуфин как гемодинамически безопасный и достаточно сильный опиоидный анальгетик может представлять альтернативу морфину у пациентов с острым коронарным болевым синдромом (инфаркт миокарда). Целесообразно использовать первоначальную дозу Налбуфина 10 мг внутривенно медленно, при недостаточном эффекте — повторить инъекцию через 15–20 минут.

Следует учитывать антагонизм Налбуфина по отношению к традиционным опиоидным агонистам (морфину и др.), используемым для лечения хронической боли у инкурабельных онкологических больных. Налбуфин не следует сочетать с истинными наркотическими анальгетиками. Вмешательство с тем, Налбуфин у онкологических больных может быть доступным средством выбора при интенсивности боли от умеренной до сильной. При этом существенным положительным фактором является доступность этого опиоида для пациентов как обычного рецептурного лекарственного средства, не подлежащего специальному контролю.

Таким образом, Налбуфин как опиоидный анальгетик со многими особыми свойствами расширяет возможности эффективной и безопасной терапии разных видов острой и хронической боли и может улучшить состояние противоболевой помощи.

Профессор Н.А. Осипова

<http://www.sovstrat.ru/journals/medicina-celevye-proekty/articles/st-med11-7.html>

Печатается в сокращении



Т.А. Бариновский,
Военно-медицинский клинический центр Северного региона г. Харьков,
клиника неотложной медицинской помощи, интенсивной терапии,
анестезиологии, реанимации и детоксикации

Эффективность аналгезии Налбуфином «Rusan Pharma Ltd» при остром инфаркте миокарда

Известно, что самое грозное проявление острого инфаркта миокарда (ОИМ) — это кардиогенный шок, причиной которого является резкое снижения способности кардиомиоцитов к сокращению и расслаблению, в результате чего страдает насосная функция сердца. В свою очередь, одним из основных патогенетических факторов кардиогенного шока является боль. Гипоксия и начинающийся некроз кардиомиоцитов в результате резкого снижения коронарного кровотока в миокарде приводят к генерации ноцицептивного импульса. Болевой синдром усугубляет уже случившуюся коронарную «аварию», вызывая рефлекторный спазм венечных сосудов.

Конечный результат интенсивной терапии во многом зависит от эффективности аналгезии. При купировании болевого синдрома необходимо блокировать не только центральные, но и клеточные, эндокринные и вегетативные реакции организма на повреждающее воздействие. Главной задачей обезболивания является устранение стрессорной реакции при минимальном угнетающем действии медикаментов на системы кровообращения и дыхания. При инфаркте миокарда болевой синдром зачастую обуславливает необходимость повторного и даже системного применения сильнодействующих анальгетиков, что наблюдается преимущественно у больных с обширными очагами некроза и надрывами миокарда. Рутинное применение большинства опиоидных анальгетиков в современных условиях требует юридических обоснований, разрешительных выводов специализированных комиссий, что ставит дополнительные задачи, в связи с чем нужен поиск альтернативы. Не менее важным фактором, требующим внимания при назначении опиоидных анальгетиков пациентам с ОИМ, является оценка состояния системы кровообращения. Общеизвестно, что влияние таких опиоидных анальгетиков (μ -агонистов), как промедол, морфин, фентанил, на показатели системной гемодинамики характеризуется развитием гипотензии, особенно при гиповолемии, брадикардии, у пациентов пожилого возраста. Несмотря на то, что наиболее популярными опиоидными анальгетиками продолжают оставаться μ -агонисты — морфин и промедол, все более широкое применение находят агонисты-антагонисты опиатных рецепторов.

На базе отделения неотложной медицинской помощи клиники НМПИТАРиД ВМКЦ г. Харьков проведен анализ результатов применения аналгезии Налбуфином «Rusan Pharma Ltd» у 78 пациентов с острым трансмуральным инфарктом миокарда в период с января 2013 года по октябрь 2013 года. Введение внутримышечно Налбуфина в дозе 20 мг вызывало обезболивание, вполне сравнимое с дейст-

вием промедола в той же дозе. Частота достижения адекватного обезболивания была сходной и составила для Налбуфина 80%. Время наступления обезболивания и его продолжительность было такое же, как при использовании промедола. При повышении дозы сверх 0,45 мг/кг обезболивающее действие не усиливалось, угнетение дыхания не усугублялось. При внутривенном введении Налбуфина и промедола их действие начиналось соответственно через 5 минут. При этом интенсивность боли снижалась через 20 минут, а максимально уменьшалась — спустя 30–40 минут.

Налбуфин «Rusan Pharma Ltd» не вызывал статистически достоверных изменений гемодинамики — систолического артериального давления (АД), частоты сокращений сердца (ЧСС). И все же у пациентов с болевым синдромом, сопровождающимся повышением АД, ЧСС и частоты дыхания, Налбуфин обуславливал положительную динамику в виде снижения или нормализации этих показателей. У пациентов пожилого и среднего возраста Налбуфин в дозе 20 мг (0,3 мг/кг массы тела) не оказывал угнетающего влияния на минутную вентиляцию легких.

Применение Налбуфина вызывало седативный эффект в 39% случаев. Данное влияние Налбуфина на центральную нервную систему было расценено как положительное, способствующее подавлению стрессорной реакции, и не требовало постоянного контроля уровня сознания пациента.

Тошнота и рвота были зарегистрированы у 4% больных, получавших Налбуфин, что меньше, чем у больных, получавших промедол (7%).

Ни в одном случае не отмечено развития аллергических реакций, что может подтверждать данные о том, что Налбуфин не способствует высвобождению гистамина. Такие возможные побочные эффекты, как потливость, чувство жара, головная боль, при использовании Налбуфина отмечены не были.

Налбуфин «Rusan Pharma Ltd» не оказывал существенного влияния на производительность работы сердца и легочную вентиляцию при введении повторных доз («эффект потолка»).

Применение Налбуфина «Rusan Pharma Ltd» характеризуется высокой безопасностью при выраженной боли у пациентов пожилого и старческого возраста, у больных с низкими кардиореспираторными резервами и хроническим обструктивным заболеванием легких, хронической ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, недостаточностью кровообращения, ожирением III–IV степени. Применение Налбуфина «Rusan Pharma Ltd» показано для купирования боли у пациентов с острым инфарктом миокарда.



Health under the control*

Heaco
 medical technology

Мультипараметрические мониторы пациента экспертного класса серии «PRIZM»

от 12 150 грн**

Эксклюзивно в Украине


zdravo
 КОМПАНИЯ ФАРМАРКЕТИНГА

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



Неасо. Профессионалы выбирают лучшее.

* - Хико. Здоровье под контролем

**Цена указана за комплектацию «NST»



«Рациональная фармакотерапия»

Научно-практический журнал об эффективности, безопасности и целесообразности применения лекарственных препаратов. В издании представлены результаты новых клинических исследований, данные доказательной медицины, фармакоэкономического анализа и многое другое.

Подписной индекс – 96488.

Журнал издается 4 раза в год.

Стоимость редакционной подписки на 6 мес. – 60 грн., на год – 120 грн.

www.rpht.com.ua

Тел. (044) 391-31-40





В.В. Петриченко,
С.А. Петриченко, О.А. Галушко,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Шприцу – 160 років! Історичні нотатки до ювілею запровадження перших шприців

В історії світової медицини є яскраві сторінки, що висвітлюють події, внаслідок яких було зроблено якісно новий прорив у можливостях проведення лікувального процесу. Серед таких подій велике значення мало перше застосування парентеральне введення лікарських засобів, яке стало можливим після запровадження у середині XIX століття перших шприців. Від тих знаменних часів (1853 рік) минуло вже 160 років, і з приводу славного ювілею першого шприца є нагода пригадати імена лікарів, дослідників, фахівців інших спеціальностей, які доклали свої знання, досвід та вміння для того, щоб такий простий і водночас складний і важливий засіб лікування побачив світ і здобув своє місце в сучасній медицині.

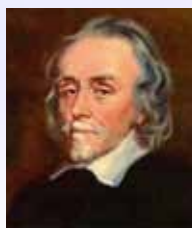


Рис. 1.
Вільям Гарвей



Рис. 2.
Блез Паскаль

Історія створення та удосконалення пристроїв для введення рідин та розчинів в організм хворого шляхом ін'єкцій бере свій початок за багато років до н. е. Так, майже 2400 років тому «батько медицини» давньогрецький лікар Гіппократ в якості шприца застосував порожнисту металеву трубку, до одного кінця якої був прикріплений сечовий міхур свині. Такий прототип першого шприца більше нагадував клізму, ніж сучасний пристрій для введення ліків.

Незважаючи на ці дослідження, основним шляхом введення ліків аж до XIX століття залишався пероральний — у вигляді пілюль та мікстур. Проте історична справедливість вимагає згадати, що перші важливі кроки в зародженні та становленні методики парентерального введення лікарських засобів були зроблені раніше — у середині XVII століття.

В 1628 році англійський фізіолог та анатом-експериментатор Вільям Гарвей (рис.1) створив вчення про систему кровообігу. Опираючись на досягнення

своїх попередників — Галена та Везалія, він математично розрахував і експериментально обґрунтував теорію кровообігу, відповідно до якої кров повертається до серця по замкненому колу. В. Гарвей з'ясував також питання про напрямок руху крові й призначення клапанів серця, пояснив значення систоли й діастоли, показав, що циркуляція крові забезпечує тканини необхідним живленням. Свою теорію В. Гарвей виклав у книзі «Exercitatio Anatomica De Motu Cordis Sanguinis in Animalibus», яка була опублікована в 1628 році. Однак у системі кровообігу, що описав В. Гарвей, була відсутня важлива ланка — капіляри. Пізніше їх відкрив у 1661 році італійський біолог, лікар, лейб-медик папи Інокентія XII Марчелло Мальпігі (1628—1694).



Рис. 3.
Кристофер Рен

Вже через 20 років після робіт В. Гарвея (в 1648 році) французький філософ, математик та фізик Блез Паскаль (рис. 2) створив конструкцію для вивчення тиску рідин, яка складалася з преса та голки, що слугувала прообразом сучасного шприца. Серед винаходів Паскаля слід згадати й інші корисні речі: прес гідравлічний, машину для арифметичних дій та барометр. На жаль, його шприц зацікавив оточуючих значно менше інших приборів.



Рис. 4. Йоган
Сигізмунд
Ельсгольц

Водночас відкриття В. Гарвея мало велике значення також і для діяльності вчених з Оксфордського університету, основним натхненником яких був Роберт Бойль (1627—1691). До складу Оксфордської групи входило багато видатних вчених, серед яких Кристофер Рен, Річард Ловер, Роберт Гук та інші.

Діяльність Оксфордської групи та подібної їй Лондонської групи зумовила утворення в 1662 році Лондонського королівського товариства, до якого

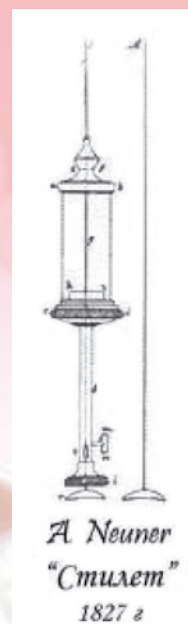


Рис. 5.
Стілет Неунера
(A. Neuner)

чиним, видатного англійського архітектора Кристофера Рена можна вважати одним із фундаторів сучасної інфузійної терапії та внутрішньовенного наркозу. Цікаво, що Лондонське Королівське товариство існує і в теперішній час та є найстарішим з усіх діючих наукових товариств у світі.

Приблизно в той самий час німець Йоган Сигізмунд Ельсгольц (Johann Sigismund Elsholtz, 1623–1688) працював з людьми з допомогою пристосування, яке віддалено нагадувало голку Рена. В 1664 році Ельсгольц зробив спробу внутрішньовенної ін'єкції та переливання крові від людини до людини за допомогою ін'єкційного пристрою, подібного до стволу пташиного пера. На гравюрі, датованій 1667 роком (рис. 4), зображено дослідження доктора Ельсгольца із проведення внутрішньовенних ін'єкцій.

Історія знає ще одного попередника сучасного шприца, відомого як «Стілет», автором якого є А. Neuner (рис. 5). Ілюстрація цієї конструкції була надрукована у журналі «Journal der Chirurgie by the Chief Physician of Darmstadt» в 1827 році. Конструкція шприца типа «Стілет» була металевою і складалася з циліндра та поршня зі штоком, вихідним отвором служила вузька трубка. Через всю цю конструкцію проходила звичайна голка з захватом, за допомогою якого вона винімалася з ін'єктора після прокалування шкіри [4].

Однак незважаючи на те, що перші ін'єкції проводилися ще в середині XVII століття, днем народженням шприца як медичного інструмента вважають 1853 рік. Дві людини, які працювали незалежно один від одного, майже одночасно створили пристрій для введення рідин в організм. Це були шотландець Олександр Вуд (рис. 6) та француз Шарль Габріель Правац (рис. 7). Назва шприца походить від німецької мови: німецьке «*spritze*» озна-

ходили найбільш впливові вчені Англії. На засіданнях товариства демонструвалися видатні відкриття: перші внутрішньовенні інфузії, перше переливання крові, перші експерименти із дослідження штучного дихання, повітряної та жирової емболії та багато іншого [1].

В 1656 році Кристофер Рен (1632–1723, рис. 3), архітектор, лікар, один із членів Оксфордської групи, першим у світі виконав експерименти з внутрішньовенного введення настійки опію, вина, пива, елю, молока й ін. В якості голки для ін'єкції К. Рен використав пташине перо, а замість шприца – міхури риб і тварин (скляний шприц з порожнистою голкою винайшли значно пізніше) [2]. Повідомлення про його експерименти було опубліковано в 1665 році в «Філософських працях Лондонського королівського товариства» [3]. Таким

часе «вприскувати, бризкати». Історики не дійшли остаточного висновку щодо права називатися винахідником шприца, проте вважається, що саме Чарльз Габріель Правац винайшов шприц та порожню голку, а Олександр Вуд запропонував метод його використання. На підтвердження наведено думку Р. Коберта, оприлюднену в російському журналі «Терапевтическое обозрение» в 1914 році: «Впрыскивание в подкожную клетчатку придумано в 1853 г. А. Вудом в Эдинбурге и применяется в Германии с 1860 г. Для этого употребляется тот же шприц, что и для инъекций в сосуды. Правац изобрел этот шприц, собственно, для хирургических целей; Вуду же принадлежит заслуга применения этого шприца для подкожных инъекций» [5].



Рис. 7. Шарль
Габріель Правац



Рис. 8.
Колін Мердок

Дослідження доктора Вуда із застосування шприца були зумовлені його бажанням позбавити пацієнтів болю. На той момент вже використовували ефір та хлороформ для загального знеболення, але застосування цих засобів часто супроводжувалося побічними ефектами та передозуванням. Інший відомий на той час засіб для знеболення – морфін – майже не всмоктувався при пероральному прийомі. І тут О. Вуд вирішив спробувати вводити анестезуючий препарат прямо під шкіру.

В 1853 році А. Вуд ввів у практику ін'єкційний метод введення морфіну (підшкірно). У наступному році почався новий період європейських воєн (від Кримської до франко-прусської), і пропозиція встигла саме до піка попиту на наркотичні засоби. Це сприяло швидкому поширенню ін'єкційного (тоді ще лише підшкірного) способу введення не тільки наркотиків, але й інших препаратів.

Наприкінці XIX століття, в 1894 році, завдяки складу-ву Фурньє було створено перший шприц зі скла. Цю ідею швидко підхопила компанія «Луер», яка почала виготовляти цільні скляні шприці, які були введені в практику та були багаторазового використання. Конічне з'єднання, яке запропонував німецький дослідник Герман Вульфінг Луер, швидко стало міжнародним стандартом і самим поширеним типом кріплення голки до циліндра шприца.

Так, в 1894–1897 роках було введено в практику скляні шприци багаторазового використання. Скляні шприци випускалися різного розміру – від 2 мл до 100 мл. Хоча конструкція шприців була доволі простою, вони виявилися вельми вдалим, оскільки виготовлялися з термічно та хімічно стійкого скла, з легкістю витримували стерилізацію у повітряному стерилізаторі при температурі до 200°C. Стерильні шприци запаковувалися в папір коричневого



Рис. 6.
Олександр Вуд



кольору — крафтпакет — та доукомплектовувалися багаторазовими залізними голками.

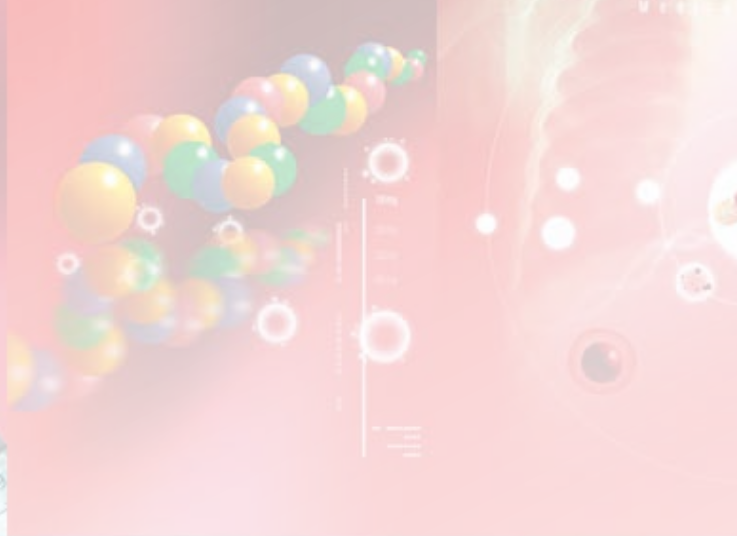
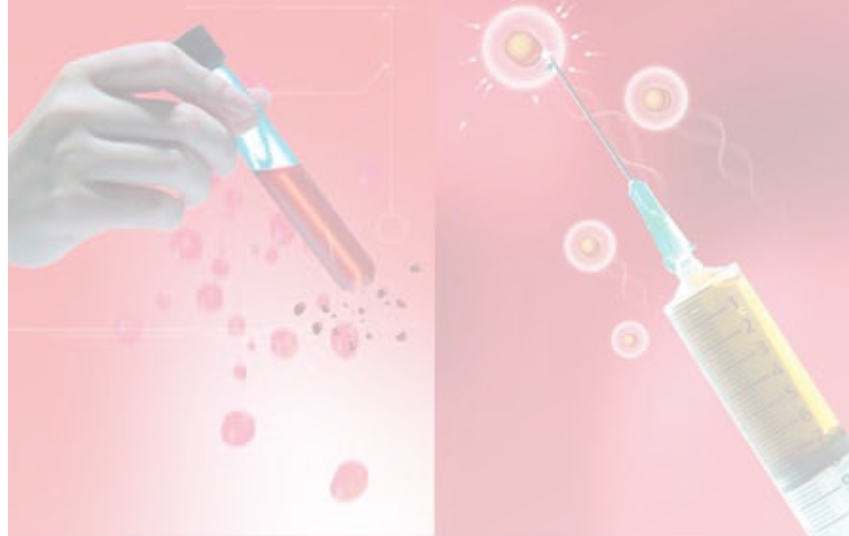
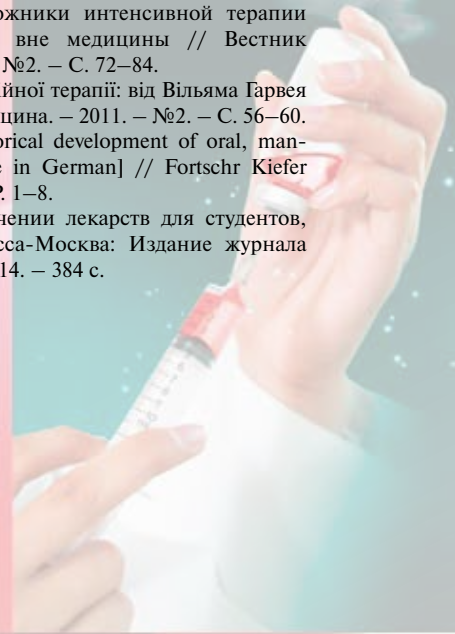
В 1906 році було сконструйовано багаторазовий шприц типу «Рекорд» зі скляним циліндром, металевим поршнем і металевою голкою. До набору входили також спеціальні контейнери для зберігання простерилізованого шприца, в якому знаходилася спеціальна підставка для шприцата пенал для двох ін'єкційних голок. Переважним методом стерилізації шприців та голок в ті часи було кип'ятіння. Від частої та тривалої термообробки голки притуплювалися, тому процедура ін'єкції для хворого супроводжувалася суттєвими больовими відчуттями.

В 1949–1950 роках Артур Сміт (Arthur E. Smith) отримав патенти США на одноразові шприці зі скла. Проте нову революцію у використанні засобів для ін'єкцій приніс 1956 рік. Саме тоді шприц набуває нових якостей, на зміну скляній багаторазовій конструкції приходить одноразовий пластиковий шприц, запатентований новозеландським ветеринарним лікарем Коліном Мердоком (рис. 8). Цей патент зробив винахідника мультиміліонером, а світовій медицині дав можливість зменшити кількість побічних ефектів при парентеральному введенні препаратів.

На сьогоднішній день технологічний прогрес зробив процедуру ін'єкції максимально безболісною, а використання одноразових шприців звело до мінімуму ризик передачі інфекції від одного пацієнта до іншого.

Література

1. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. — К.: Книга плюс, 2004. — 208 с.
2. Зильбер А.П. Основоположники интенсивной терапии и анестезии, прославившиеся вне медицины // Вестник интенсивной терапии. — 2012. — №2. — С. 72–84.
3. Галушко О.А. Історія інфузійної терапії: від Вільяма Гарвея до наших днів // Внутрішня медицина. — 2011. — №2. — С. 56–60.
4. Hoffmann-Axthelm W. Historical development of oral, mandibular and facial surgery. [Article in German] // Fortschr Kiefer Gesichtschir. — 1976. — Vol. 21. — P. 1–8.
5. Коберт Р. Учение о назначении лекарств для студентов, врачей и фармацевтов. — Одесса-Москва: Издание журнала «Терапевтическое обозрение», 1914. — 384 с.





Хроническая рана: обзор современных методов лечения

Лечение хронических ран ставило в тупик врачей с древних времен. Свои пути в решении данной проблемы искали медики Древнего Египта, Китая, Индии, Греции, средневековой Европы; не утратила она своей актуальности и в наши дни. Каждому специалисту известно, что лечение хронических ран — подчас сизифов труд. Данная работа посвящена обзору проблематики хронических ран и современных методов воздействия на хронический раневой процесс.

Патофизиология раневого процесса

Репаративный процесс включает механизмы гемостаза, воспаления, пролиферации, ремоделирования и их регуляцию с участием цитокинов. Заживление раны представляет собой единый активный динамический процесс, который начинается с момента повреждения и заканчивается восстановлением целостности ткани. При этом восстановительные процессы, хотя и имеют строгую последовательность, могут протекать одновременно и обычно накладываются по времени один на другой [1–4]. Особенно это выражено при хронических ранах (рис. 1).

В процесс заживления последовательно включаются различные механизмы, однако имеются значительные различия во вкладе каждого механизма в зависимости от типа раны. Понимание механизмов восстановления

целостности ткани, содействие им и поддержание оптимальной раневой среды позволяет клиницисту более эффективно проводить лечение ран.

Фаза воспаления начинается немедленно после повреждения ткани. Характеризуется типичными сосудистыми реакциями в краях раны: вазоконстрикцией, которая сменяется через 10–15 минут вазодилатацией, выходом форменных элементов крови в зону повреждения, выпадением фибрина и инфильтрацией окружающих тканей с отграничением зоны повреждения. Сразу же в рану начинают перемещаться лейкоциты. В первые 24 часа в ране преобладают полиморфноядерные лейкоциты, а в течение последующих нескольких дней активируются клетки фагоцитоза. В отсутствие значительного бактериального загрязнения макрофаги быстро замещают полиморфноядерные лейкоциты как доминирующий тип клетки в этой фазе. Лимфоциты также появляются в ранах в небольшом числе в течение фазы воспаления. Однако их роль более значительна при хроническом воспалении.

При нормальном заживлении процесс очищения раны обычно продолжается несколько дней, но при обильном загрязнении или хроническом течении он значительно удлиняется. Даже небольшое количество поврежденных, некротических, ишемизированных или инфицированных тканей ведет к постоянному и чрезмерному ответу активированных лейкоцитов. Субстраты, выделяемые ими, продолжают разрушать внеклеточную матрицу, поддерживают воспаление и задерживают заживление.

В фазе воспаления основные задачи лечения: борьба с инфекцией, адекватное дренирование, ускорение процесса очищения раны, уменьшение системных проявлений воспалительной реакции [4].

Макрофаги играют ведущую роль в воспалительной фазе заживления. Их роль не ограничена фагоцитозом. Они наряду с тромбоцитами являются источником более чем 30 различных цитокинов, которые регулируют большинство последующих процессов заживления раны. При дегрануляции тромбоцитов высвобождаются

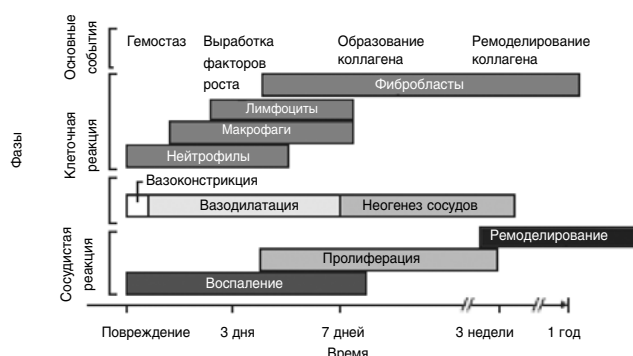


Рис. 1. Основные временные физиологические проявления раневого процесса [4]



факторы роста, которые улучшают заживление ран посредством аутокринного и паракринного механизмов. К ним относятся: тромбоцитарный фактор роста (platelet derived growth factor — PDGF), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (platelet derived angiogenesis factor — PDAF), трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor- β — TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor — IGF), тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток (platelet derived endothelial cell growth factor — PD-ECGF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor — EGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor — FGF), тромбоспондин и остеоонектин. Эти факторы стимулируют продукцию внеклеточного матрикса, быстрое увеличение числа фибробластов и ангиогенез [5].

Процессы регенерации начинаются с формирования фибриновой матрицы и фибронектина. Уже в первые 10 часов с момента повреждения начинается синтез коллагена, который становится основной структурой в матрице ран и в дальнейшем придает прочность образуемому рубцу. Образование коллагена достигает максимума к 5–7-му дню, затем постепенно снижается. К 3-му дню появляются фибробласты и становятся доминирующим типом клеток в эту фазу. Цитокины, выделенные макрофагами, одновременно стимулируют пролиферацию сосудов. Разрастание капилляров внутри ткани обеспечивает фибробласты кислородом и питательными веществами, обеспечивает быстрый рост клеток и поддерживает производство постоянной матрицы раны. Постепенно уменьшаются экссудация и отек, грануляционная ткань со дна раны заполняет весь дефект. Грануляционная ткань содержит много новообразованных сосудов и практически не иннервирована. При нормальном течении раневого процесса поверхность гранулирующих ран яркая, «сочная», при перевязках отмечаются высокая контактная кровоточивость и незначительная болезненность.

Фаза пролиферации в среднем продолжается 2–4 недели. Ее продолжительность зависит от величины раневого дефекта и морфологии поврежденных тканей. В этой фазе заживления основные задачи лечения — продолжение борьбы с инфекцией, защита грануляционной ткани и стимуляция процессов репарации [4].

Фаза эпителизации и ремоделирования. Накопление коллагена в пределах раны достигает максимума в течение 2–3 недель после повреждения. При нормальном течении раневого процесса уменьшаются капиллярная плотность и число фибробластов. Рана теряет розовый цвет и становится прогрессивно бледной. Коллаген подвергается постоянному ремоделированию. Сразу после формирования рубца начинается его перестройка — происходит образование эластических волокон и развитие новой фиброзной сети, содержание воды в рубцовой ткани снижается.

Эпителизация раны начинается одновременно с образованием грануляционной ткани. Данный процесс регулируется действием эпидермального хейлона — контактного ингибитора пролиферации. Эпидермис является барьером, защищающим от потери воды, позволяя другим клеткам тела жить в жидкой окружающей среде, а также барьером для бактерий.

Вновь развившиеся эпителиальные клетки непрочно присоединены к дерме, легко повреждаются при перевязке и требуют защиты, а полная эпителизация наступает в течение 7–10 дней [2, 4].

Бактерии, белковый экссудат из капилляров и некротические ткани значительно задерживают эпителизацию. Отсроченная эпителизация приводит к более глубокому и длительному воспалительному процессу и тем самым способствует формированию грубого или гипертрофического рубца. Эпителизация — процесс миграции кератоцитов, который происходит от краев раны со скоростью 1–2 мм в сутки. Хронические раны быстрее, чем 1 см в месяц, эпителизируются редко, т.е. язва голени диаметром 2 см требует для заживления около 2 месяцев.

В фазе эпителизации и реорганизации рубца основные задачи лечения — ускорение роста эпителия и защиты раны от повреждений.

Заключительная фаза заживления раны в зависимости от морфологии тканей продолжается от нескольких недель до года. Формирующиеся рубцы никогда не достигают степени прочности нормальной ткани. Их прочность повышается в течение 6 месяцев и более и, в конце концов, достигает 70% прочности нормальной кожи.

Описанное течение раневого процесса характерно для ран, явившихся результатом одномоментного внешнего воздействия повреждающего фактора. При длительном или постоянном неблагоприятном воздействии раневой процесс приобретает хроническое течение. Обычно таково течение синдрома диабетической стопы (СДС), пролежней, венозных трофических язв голени и ишемических язв. Для подобных патологических состояний характерно наличие признаков сразу всех 3 фаз раневого процесса. Дно хронической раны одновременно покрыто фибрином и грануляциями, возможно наличие участков некроза и гнойного отделяемого; грануляции обычно вялые и бледные, края раны и ткани вокруг уплотнены; часто имеет место краевая эпителизация.

Патофизиология хронических ран сложна и разнообразна, но все они имеют одну общую особенность — длительно протекающее воспаление, которое приводит к обширному повреждению ткани и препятствует заживлению.

Определение понятия «хроническая рана»

Единого определения понятия «хроническая рана» до сих пор не существует. Можно встретить термины «длительно не заживающая рана», «проблемная» или «сложная» рана, «трофическая язва» (различного генеза). Одни только трофические язвы нижних конечностей по этиологическому фактору могут быть венозными, артериальными, на фоне диабетической нейропатии и ангиопатии, гипертоническими (синдром Марторелла), при системных заболеваниях (болезни крови, обмена веществ, коллагенозы, васкулиты — например, ливедо-васкулит), нейротрофическими, рубцово-трофическими, фagedеническими (прогрессирующая эпифасциальная гангрена); застойными (на фоне недостаточности кровообращения), пиогенными, специфическими и инфекционными,



малигнизированными (новообразования кожи), при токсическом эпидермальном некролизе Лайелла, при врожденных пороках развития сосудистой системы — ангиодисплазиях, лучевыми, искусственными, развившимися вследствие воздействия физических факторов [6].

Единогласного критерия определения хронической раны также нет. Одни авторы хронической считают рану, существующую более 4 недель без признаков активного заживления; исключение составляют обширные раневые дефекты с признаками активной репарации [7].

Другие авторы считают хронической рану, не заживающую при адекватном лечении в течение 6 недель [8, 9]. Так, в 1983 году группа шотландских исследователей под руководством J. Dale дала такое определение хронической трофической язвы нижней конечности: «...открытая рана на голени или стопе, не заживающая более 6 недель».

Есть мнение, что хронической следует считать рану, не заживающую в течение 8 недель [2, 10].

Согласно определению специального заседания Европейского общества репарации тканей (Cardiff, Wales, сентябрь 1996) «хронической следует считать рану, не заживающую в течение периода, который является нормальным для ран подобного типа или локализации». Также существует мнение, что длительно незаживающая рана — это рана, репарация которой нарушена из-за неблагоприятных фоновых состояний [11].

Классификация хронических ран

Практически повсеместно приняты следующие классификации трех основных патологий — хроническая почечная недостаточность, хроническая артериальная недостаточность, СДС — приводящих на определенной стадии к образованию хронических трофических язв нижних конечностей в подавляющем большинстве случаев, — суммарно более 90% всех трофических язв нижних конечностей:

- классификация хронической венозной недостаточности CEAP;
- классификация облитерирующих заболеваний периферических артерий по Фонтейну–Покровскому;
- степень выраженности поражения тканей при СДС (Wagner F.W., 1979).

Кроме того, используются классификация диабетических язв Техасского университета и классификация язвенных дефектов у больных с СДС PEDIS (The Consensus of diabetic foot Supplement, Amsterdam, 2003) и др. [3, 6].

Дополнительно могут быть использованы классификации, описывающие глубину язвенного дефекта и его площадь.

По глубине различают:

- поверхностную язву (эрозию) в пределах дермы (I степень);
- язву, достигающую подкожной клетчатки (II степень);
- язву, пенетрирующую до фасции или субфасциальных структур (мышцы, сухожилия, связки, кости), в полость суставной сумки или сустава (III степень).

По площади:

- малые — площадью до 5 см²;
- средние — от 5 до 20 см²;
- обширные (гигантские) — свыше 50 см².

Существует общепринятая классификация пролежней:

- I стадия — устойчивое покраснение кожи, не проходящее после прекращения давления; кожный покров не нарушен;

- II стадия — стойкая гиперемия кожи; отслойка эпидермиса; поверхностное нарушение целостности кожного покрова (в виде потертости, пузыря или плоского кратера);

- III стадия — разрушение (некроз) кожного покрова вплоть до мышечного слоя с проникновением в мышцу; могут быть жидкие выделения из раны;

- IV стадия — поражение (некроз) всех мягких тканей; наличие полости, в которой видны сухожилия и/или костные образования.

В 1986 году D.R. Knighton была предложена классификация хронических ран:

- I стадия — поверхностные раны (поражение эпидермиса и дермы);
- II стадия — глубокие раны (поражение подкожно-жировой клетчатки);
- III стадия — поражение фасций;
- IV стадия — поражение мышц;
- V стадия — поражение сухожилий, связок и костей;
- VI стадия — поражение органов и тканей полостей туловища [12].

В 2004 году опубликована система оценки хронических ран MEASURE [3, 13], включающая в себя ключевые параметры, используемые при оценке и лечении таких ран: M (Measure) — измерение раны (длина, ширина, глубина и площадь), E (Exudate) — экссудат (количество и качество), A (Appearance) — внешний вид (раневое ложе, тип ткани и количество), S (Suffering) — болевой синдром (характер и интенсивность боли), U (Undermining) — деструкция (наличие или отсутствие), R (Reevaluate) — наблюдение (регулярный контроль всех параметров), E (Edge) — край (состояние краев раны и окружающей кожи).

Как правило, условиями формирования хронической раны являются повторяющаяся травма (например, нейрорпатические язвы стоп у больных сахарным диабетом), ишемия, наличие хронической персистирующей местной инфекции, избыточная продукция протеаз в ране и сниженная активность факторов роста [7].

Лечение хронических ран

Лечение хронических ран представляет собой крайне сложную клиническую проблему и требует устранения повреждающих факторов, улучшения регионарного венозного и артериального кровообращения. Если повреждающие факторы не устранены, то хронические раны даже при интенсивном лечении длительно не заживают, а после заживления — часто рецидивируют. Лечение хронических ран должно быть максимально атравматичным и соответствовать принципу, принятому всеми современными хирургами: «Не вводите в рану то, что не ввели бы в собственный глаз» [4].



Рис. 2. Обработка хронической раны воздушно-плазменными потоками (а) и квантовая терапия (б)

Подходы к лечению хронических ран весьма разнообразны. Признанными следует считать:

- сформулированную в 2002 г. теорию «Wound Bed Preparation» (Falanga V., 2002) — стратегию обработки основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата; имеется несколько пересмотров и уточнений стратегии, однако в целом она актуальна и сегодня [14];

- принцип заживления ран во влажной среде (Moist Wound Healing, G.D. Winter, 1962) и систему TIME (Международный консультативный совет по лечению ран, 2003): Т (Tissue) — удаление нежизнеспособных, в том числе некротизированных тканей; I (Infection) — подавление инфекции; М (Moisture) — контроль уровня влажности (раневой экссудации); Е (Edge) — стимуляция репаративных процессов и/или эпителизации [15].

Дебридмент может быть:

- хирургическим (некрэктомия);
- механическим (например, технология Debrisoft или Shave-терапия);
- физическим (гидрохирургическая обработка, ультразвуковая кавитация, обработка аргон-плазменными или воздушно-плазменными потоками; высокоэнергетическим лазерным излучением);
- химическим (различные препараты, содержащие протеолитические ферменты);
- биологическим (личинки зеленых мух — Larval therapy).

Также рекомендовано промывание ран с использованием принципа «пульсирующей струи», применение охлажденного озонированного физиологического раствора или гипербарически оксигенизированных растворов антисептиков.

Подавление инфекции и воспаления осуществляется за счет местной и системной антибактериальной и противовоспалительной терапии, использования антисептиков и описанных выше физических методов воздействия. Следует избегать применения концентрированных антисептиков (йод-повидон, перекись водорода, гипохлорид натрия и др.), традиционно используемых при острых ранах: в условиях хронической раны они не только уничтожают микроорганизмы,

но и оказывают цитотоксическое действие, повреждая грануляционную ткань.

Так, аэрационная и инстилляционная озонотерапия сопровождается рядом эффектов:

- антимикробный, фунгицидный и противовирусный;
- противовоспалительное и иммуномоделирующее действие;
- усиление микроциркуляции;
- улучшение реологических свойств крови;
- нормализация процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты;
- увеличение оксигенации крови и уменьшение тканевой гипоксии.

При промывании охлажденным раствором местная гипотермия сопровождается обезболивающим и противоотечным эффектами. Раневой диализ гипербарически оксигенизированными растворами приводит к активному удалению некротоксинов, стабилизации тканевого дыхания и стимуляции процессов пролиферации. Обработка воздушно-плазменными потоками (рис. 2) сопровождается бесконтактным «выпариванием» некротизированных тканей, тотальным бактерицидным эффектом, стимуляцией утилизации кислорода в тканях, эндотелий-протективным действием и стимуляцией роста соединительной ткани [6].

Контроль уровня влажности в ранах обеспечивается за счет применения современных интерактивных перевязочных средств [3, 4, 7, 11, 16, 17], а также использования метода локального отрицательного давления.

Метод лечения ран отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Treatment — NPWT), или вакуум-ассистированные повязки (Vacuum-assisted closure — VAC-терапия), занимает особое место в лечении хронических ран. Он широко используется в разных странах, а в последние годы — и в России (рис. 3) [18–27]. Целесообразность и эффективность применения метода основаны на его прямых и опосредованных эффектах:

- активное удаление избыточного раневого отделяемого;
- сохранение баланса влажной раневой среды;
- стимуляция неоангиогенеза;
- ускорение деконтаминации тканей раны;
- устранение местного интерстициального отека;
- усиление локального кровообращения;
- деформация раневого ложа, стимуляция пролиферации;



Рис. 3. Метод локального отрицательного давления в подготовке хронической раны к аутодермопластике

- уменьшение площади и объема раневого дефекта;
- усиление оксигенации тканей;
- профилактика госпитальных раневых инфекций;
- усиление эффекта общего медикаментозного лечения;

- сокращение затрат и сроков лечения больных [25].

С целью стимуляции репаративных процессов в хронических ранах предложено много методов и средств. Широко используются гипербарическая оксигенация [28], ультрафиолетовое и инфракрасное облучение, электробинт, стимулирующий репаративные процессы за счет слабых токов; криогенная стимуляция «углекислотным снегом» [29]; низкоэнергетический лазер и квантовая терапия (см. рис. 2) — сочетание эффектов лазерного, магнитного и инфракрасного излучений (противовоспалительный, сосудорасширяющий, противоотечный, спазмолитический, обезболивающий и биостимулирующий) [6].

Использование метаболитотропных препаратов в лечении хронических ран различной этиологии и их сочетание с другими препаратами и методами также приводят к стимуляции репаративных процессов. Описано применение антиоксидантов; средств, влияющих на липидный и белковый обмен; депротеинизированного дерината крови телят (Актовегин); комбинированное использование АТФ, андекалина, румалона, церебролизина и лидазы; широко применяются препараты провитамина В5 декспантенола и гиалуроновой кислоты, метилурацила, хитозана и др. [30, 31].

Развитие биотехнологий в последние годы привело к созданию нового направления в решении проблем

заживления ран. Коллагенсодержащие препараты используются в различных областях медицины как самостоятельный фактор стимуляции регенерации тканей. Коллаген является одним из наиболее перспективных биоматериалов, широко применяемых в мировой медицинской практике. Коллаген I типа, полученный из кожи крупного рогатого скота, по своему составу и структуре максимально приближен к человеческому коллагену. Признано, что бычий коллаген является наиболее безопасным и биосовместимым материалом [32, 33]. Основное преимущество и отличие отечественного препарата Коллост от других аналогичных материалов на основе коллагена заключается в том, что в данном препарате используется нативный нереконструированный коллаген I типа. В нем сохранена трехспиральная структура волокна, он имеет более высокие показатели стабильности и является матрицей для направленной тканевой регенерации (рис. 4). Это позволяет использовать препарат Коллост не только как обычный микроимплантат, но и с целью активизации синтеза собственного коллагена [34–37].

Богатая тромбоцитами аутоплазма (БоТП) — источник факторов роста, которые привлекают в область повреждения прогениторные клетки и стимулируют их пролиферативную активность [5]. На современном этапе использование БоТП для ускорения роста кости и мягких тканей стало настоящим прорывом в стоматологии, травматологии, спортивной медицине, косметологии и хирургии, при лечении облысения. Это одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии [38–41]. Наиболее широко БоТП используется



Рис. 4. Препарат Коллост и его применение в лечении хронической раны

для заполнения больших костных дефектов в челюстно-лицевой хирургии. БоТП может применяться совместно с костным материалом, наноситься на принимающее ложе перед применением костного материала, поверх него или использоваться в качестве биологической мембраны [5, 42, 43]. Доказана эффективность БоТП для ускорения заживления мягких тканей и эпителизации. Использование БоТП показано при пересадке свободного соединительнотканного трансплантата, манипуляциях со слизисто-надкостничным лоскутом и наращивании мягких тканей при косметических вмешательствах в полости рта [44, 45].

После активного внедрения данного метода в стоматологию БоТП стала применяться в ортопедии и травматологии. Наиболее широко данный метод используется при острой травме для стимуляции остеогенеза в комбинации с остеосинтезом, а также при лечении артрозов [36, 46]. Разработан метод стимуляции неоангиогенеза в ишемизированных тканях нижней конечности с помощью БоТП [47]. В настоящее время имеется ряд публикаций, посвященных применению БоТП в лечении хронических ран (рис. 5).

Результаты исследований позволили сделать вывод о том, что применение БоТП в комплексном лечении трофических язв голени венозной этиологии обеспечивает широкий спектр местных и системных лечебных эффектов, улучшает результаты, позволяет значительно сократить сроки лечения и быстрее повысить качество жизни, что является экономически важным аспектом [47, 48].

Существуют препараты местного действия, содержащие факторы роста, однако их эффективность ниже, а стоимость — значительно выше, чем у БоТП.

Из клеточных технологий, помимо использования стволовых клеток, были предложены методики культивирования кератиноцитов на коллагеновом геле, эпидермальных клеток на культуре фибробластов, создание «живого эквивалента кожи» и комбинированных субстратов (Apligraf — аллофибробласты на коллагеновом гелевом матриксе и культивированные кератиноциты), двухслойной «искусственной кожи» — силиконовая пленка и биodeградирующая мембрана из коллагена и хондроитин-6-сульфата (Integra), «культивируемые эпидермальные аутоотрансплантаты» (Epicell, Epidex, Myskin), суспензия культивируемых аутогенных кератиноцитов (ReCell), аллофибробласты на кремний-органической основе, продукты на основе бесклеточной аллогенной дермы (AlloDerm) и др. [49].

Израильскими учеными предложена технология CureXcell — местная цитокиновая терапия путем внесения суспензии донорских лейкоцитов в рану.

Новым и уникальным направлением в биотехнологии лечения хронических ран будет препарат Nexagon, проходящий в настоящее время клинические испытания в различных странах, механизм действия которого заключается в инактивации «тормозящего» репаративные процессы в ране белка.

Уникальным следует считать и разработанное в Израиле средство для местного лечения хронических ран Полихил (PolyHeal™). Данную методику трудно отнести к чисто физическому, биологическому или лекарственному методу воздействия — ее принцип «мультидисциплинарен», его скорее можно причислить к биофизическим методам. Полихил (PolyHeal™) состоит из отрицательно заряженных полистирольных микросфер в среде Игла в модификации



Рис. 5. Применение богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении хронических ран

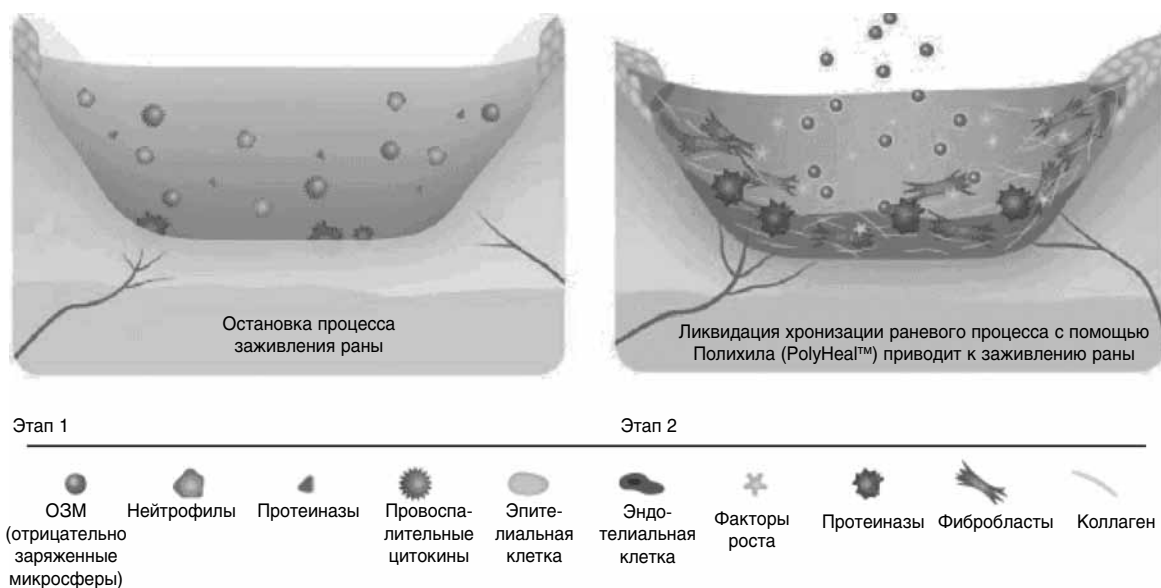


Рис. 6. Схематическое изображение хронической раны и механизма действия отрицательно заряженных микросфер Полихила (PolyHeal™)

Дульбекко (DMEM) и не содержит каких-либо лекарственных или биологических препаратов. Механизм действия обусловлен реализацией контакта отрицательно заряженных микросфер с мембранами клеток, что приводит к стимуляции клеточной пролиферации (рис. 6, 7). Эффект связан с активизацией собственных макрофагов, фибробластов, эндотелиальных клеток и кератиноцитов, уменьшением числа нейтрофилов и снижением уровня провоспалительных цитокинов, а также с усилением локальных механизмов защиты, высвобождением факторов роста, стимуляцией синтеза коллагена, ангиогенеза и эпителизации. Ряд проведенных исследований (1 рандомизированное проспективное двойное слепое контролируемое и 3 открытых исследования) показал высокую эффективность и безопасность данного метода в лечении хронических и трудно заживающих ран: на 75% рана заполнилась грануляционной тканью у 65% пациентов, до 40% сократилась площадь поверхность раны в течение 4 недель терапии, более чем у 30% пациентов раны закрылись самостоятельно. Полихил (PolyHeal™) показан для терапии ран различной этиологии: хронических венозных, нейропатических, артериальных и смешанных, а также пролежней, посттравматических и постоперационных с вовлечением или без вовлечения костей, сухожилий, связок и/или инородного материала [50–52].

Выводы

Известно, что любой метод наиболее эффективен в руках его автора. Однако ознакомление с широким спектром методик и их освоение позволят каждому специалисту приобрести собственный опыт, найти индивидуальный подход к каждому пациенту и к любой хронической ране, а также, возможно, разработать новые технологии.

Литература

1. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.
2. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны // Мед. новости. — 2003. — №6. — С. 3–10.
3. Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Галстян Г.Р. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2005. — №1.
4. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран // Consilium medicum. Хирургия. — 2006. — Т. 8, №2.
5. Чекалина Е.Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей // Дентал Юг. — 2005. — №3 (32). — С. 23.
6. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г., Карев М.А. Трофические язвы нижних конечностей — обзор проблемы // РМЖ. — 2009. — Т. 17, №25 (364). — С. 1647–1662.



Рис. 7. Применение эквивалента кожи и Полихила (PolyHeal™)



7. Храмылин В.Н. Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Науч.-практ. мед. журн. ЭНЦ РАМН. — 2005. — №4.
8. Fowler E. Chronic wounds: an overview // *Chronic wound care* / Ed. by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. — 1990. — P. 12–18.
9. Klein L.K., Lies R.L. Topical treatment for chronic wounds: an overview // *Chronic wound care* / Edited by D. Krasner. Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania. — 1990. — P. 263–265.
10. Robson M.C. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria / M.C. Robson // *Surg. Clin. North. Am.* — 1997. — Vol. 77. — P. 637–650.
11. Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилова М.Г., Алексеев А.А. Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения // *Комбустиология*. — 2010. — №40.
12. Knighton D.R., Fiegel V.D., Ciresi K.F. et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds // *Ann. Surg.* — 1986. — Vol. 204. — P. 322–330.
13. Keast D.H., Bowering K., Evans A.W. et al. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment // *Wound Rep Reg.* — 2004. — №12. — P. 1–17.
14. Sibbald R.G., Goodman L., Woo K.Y. et al. Special Considerations in Wound Bed Preparation 2011: an update // *Wound Care Canada*. — 2011. — Vol. 10, №2. — P. 20–35.
15. Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V. et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management // *Wound Rep Reg.* — 2003. — №11. — P. 1–28.
16. Chaby G., Senet P., Veneau M. et al. Dressings for acute and chronic wounds. A systematic review // *Arch. Dermatol.* — 2007. — №143. — P. 1297–1304.
17. Palfreyman S., Nelson E.A., Michaels J.A. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. — 2007. — №335. — P. 244.
18. Saxena V., Hwang C.W., Huang S. et al. Vacuum-assisted closure: Microdeformations of wounds and cell proliferation // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2004. — №114 (5). — P. 1086–1096.
19. Armstrong D., Lavery L. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — №366. — P. 1704–10.
20. Shirakawa M., Isseroff R.R. Topical negative pressure devices: Use for enhancement of healing chronic wounds // *Arch. Dermatol.* — 2005. — №141. — P. 1449–1453.
21. The Theory and Practice of Vacuum Therapy / Ed. by C. Willy. — Germany, 2006. — 405 p.
22. Andros G., Armstrong D.G., Attinger C. et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds // *Vasc. Dis Manage.* — 2006. Suppl., July.
23. Ларичев А.Б., Антонюк А.В., Кузьмин В.С. Вакуум-терапия в лечении хронических ран (метод. пособие для врачей). — Ярославль, 2007. — 43 с.
24. Bergan J., Shortell C. Venous ulcers. — Elsevier Academic Press publications. 2007. Section II. Chapter 9. — P. 105–112.
25. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Кузнецов Н.А. Вакуум-ассистированное лечение венозных трофических язв нижних конечностей // *Флебология*. — 2011. — Т. 5, №2. — С. 58–63.
26. Othman D. Negative Pressure Wound Therapy Literature Review of Efficacy, Cost Effectiveness, and Impact on Patients' Quality of Life in Chronic Wound Management and Its Implementation in the United Kingdom // *Plast Surg Int.* — 2012. — P. 374–398.
27. Schintler M.V. Negative pressure therapy: theory and practice // *Diabetes Metab Res Rev.* — 2012 Feb. — Vol. 28 (Suppl. 1). — P. 72–77.
28. Ефунни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. — М.: Медицина, 1986.
29. Курганский К.Н., Климин В.Л. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран: Материалы 68-й Межд. научной итоговой студ. конф. / Под ред. В.В. Новицкого. — Томск, 2009.
30. Звягинцева Т.В., Халин И.В. Метаболитотропная терапия хронических ран. — Харьков, 2011. — 183 с.
31. Гусева С.Л., Макарова Н.Н., Трухова В.В., Хисматов Р.Р. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии // *РМЖ*. — 2008. — Т. 16, №29.
32. Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen) // *Plast. Reconstr Surg.* — 2000. — Vol. 105 (1). — P. 362–373.
33. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. — М.: Мир, 2004. — 469 с.
34. Лоран О.Б., Серегин А.В., Синякова Л.А. и др. Хирургическая коррекция мочевого свища у женщин с использованием биоматериала «Коллост»: Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи, 28–30 апреля 2008 г. — С. 171.
35. Нестеренко В.Г., Кубанова А.А., Сафоян А.А. и др. Нативный нереконструированный коллаген «Коллост» — физиологическая матрица для коррекции дефектов кожи. Санкт-Петербургский институт красоты, ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва: Тезисы 2-го форума медицины и красоты НАДК. — М., 2009.
36. Скланчук Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации: дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009. — 260 с.
37. Шестаков И.А. Применение препарата «Коллост» для профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 98 с.
38. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C // *Genes. Dev.* — 2008. — Vol. 22, №10. — P. 1276–1312.
39. Калмыкова Н.В., Скоробогатая Е.В., Берестовой М.А. и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2011. — №2. — С. 114–117.
40. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. — М.: Литтеппа, 2011. — С. 10–56.
41. Delgado J.J., Sánchez E., Baro M., Reyes R., Evora C., Delgado A. // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2012. — Vol. 29, №8. — P. 1903–1912.
42. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod.* — 1998. — №85. — P. 638–646.
43. Anitua E., Andia I., Ardanza B. et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91 (1). — P. 4–15.
44. Pertungaro P.S. Применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель) // *Dental-Market*. — 2002. — №6. — С. 26–29.
45. Тачалов В.В. Особенности проведения гигиены полости рта в комплексном лечении заболеваний пародонта после хирургического вмешательства с использованием богатой тромбоцитами плазмы аутокрови: дис. ... канд. мед. наук. — 2010. — 141 с.
46. Самодай В.Г., Брехов В.Л., Гайдуков В.Е. и др. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2007. — Т. 6, №2. — С. 493–495.
47. Драгунов А.Г., Александров Ю.В., Поляков С.В. и др. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении ишемии нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2008. — №4. — С. 17–19.
48. Оболенский В.Н., Ермолова Д.А. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии // *Хирургия*. — 2012. — №5 (42). — С. 42–47.
49. Смирнов С.В., Жирикова Е.А., Сычевский М.В. Применение биотехнологий в лечении ожоговых ран: проблемы и перспективы (обзор литературы) // *Неотложная мед. помощь*. — 2011. — №1. — С. 32–35.
50. Ritter M., Rosenblatt G., Maretski S. et al. Role of Polyheal microspheres in wound healing in subjects with chronic ulcers // *WUWHs*. — 2004.
51. Kogan L. Polyheal-1 for the treatment of recalcitrant diabetic foot ulcers: a preliminary report // *WUWHs*. — 2004.
52. Govrin G., Kogan L., Luger E. et al. New Method for Treating Hard-To-Heal Wounds: Clinical Experience with Charged Polystyrene Microspheres // *Wounds UK*. — 2010. — Vol. 6, №4. — P. 52–61.

Ранее статья была опубликована в РМЖ, 2013, №5.



Особливості комплексного лікування гнійно-некротичних процесів у хворих на цукровий діабет

Впродовж останніх років спостерігається значне зростання поширеності цукрового діабету (ЦД). В Україні станом на початок 2012 року число зареєстрованих хворих на ЦД перевищило 1 млн 264 тис осіб. Кількість хворих на ЦД у світі неухильно зростає (366 млн осіб) і за прогнозами у 2030 році може сягнути 552 млн [1].

Основною проблемою діабетології є рання діагностика, профілактика та лікування ускладнень ЦД [2]. Судинні розлади при ЦД є частою причиною інвалідності і смертності хворих та спостерігаються у 80–100% випадків [3]. Зміни трофіки нижніх кінцівок (НК) при ЦД зумовлені складними ендокринно-метаболічними і судинними порушеннями. Ці ускладнення призводять до погіршення якості життя пацієнтів і в подальшому — до розвитку синдрому діабетичної стопи (СДС) [4, 5]. СДС проявляється розвитком хронічних виразкових станів, кістково-деструктивних змін та гнійно-некротичних процесів стопи (ГНПС), які розвиваються у 25–30% хворих. Безпосередньою причиною смерті у 20–30% хворих із СДС є гангрена нижніх кінцівок, яка трапляється у 20 разів частіше, ніж у людей без ЦД [6]. На тяжкість перебігу ГНПС впливає також вираженість діабетичної полінейропатії (ДПН). У цих пацієнтів появляються трофічні виразки, які є джерелом інфікування глибоких клітковинних просторів стопи неклостридіальною інфекцією. Ці особливості розвитку та перебігу ГНПС призводять до високої ампутації нижніх кінцівок у 8,3% хворих на ЦД. У 45–55% прооперованих через 1–5 років проводять ампутацію другої кінцівки [7].

Для об'єктивної оцінки характеру пошкоджень і порівняння ефективності лікування необхідний однаковий підхід, що забезпечується прийнятими класифікаціями. Розрізняють три форми СДС [8]:

- нейропатична інфікована (НІ) стопа, яка становить 60% всіх випадків даного синдрому;
- ішемічно-гангренозна (ІГ) стопа, яка розвивається при периферичному артеріальному тромбозі;
- змішана форма СДС, що розвивається при одночасній дії обох патогенетичних чинників.

За глибиною ураженням широко користуються класифікацією Мегіт–Вагнера, що містить V ступенів:

- 0 ступінь — без гнійно-некротичних змін стопи;
- I–II ступінь — поверхневі трофічні зміни і перфуючі виразки;
- III ступінь — глибокі пошкодження — абсцес, флегмона, некроз, остеомієліт;
- IV ступінь — гангрена пальців стоп;
- V ступінь — поширена гангрена стопи.

На думку авторів, така класифікація є найбільш прийнятною для хірургів при виборі тактики оперативного лікування. Прогноз загоєння при нейропатичних виразках становить 90%, а при лікуванні НІ форм — коливається від 50 до 70%. Тому актуальним є удосконалення комплексного лікування ГНПС, спрямованого на максимальне збереження опірної здатності стопи.

Матеріали та методи дослідження

З метою подальшого удосконалення комплексного хірургічного лікування у відділенні судинної хірургії, ендокринології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні проведено обстеження й лікування 126 хворих на СДС. Більшість (89%) пацієнтів мали тяжку форму ЦД, 10,2% — середнього ступеня тяжкості, 0,8% — легку форму. Тяжкий перебіг ЦД нерідко поєднувався із супутніми захворюваннями: ішемічну хворобу серця діагностовано у 76,1% хворих, інфаркт міокарда перенесли 10,3%, інсульт — 4,3%, гіпертонічну хворобу — 59,8%, поліорганна недостатність виявлена у 5,8% хворих. 34 (26,9%) пацієнти мали ЦД 1-го типу, 86 (72%) — ЦД 2-го типу. Тривалість захворювання на ЦД становила: вперше виявлений ЦД і до 5 років — 12%, 5–10 років — 28,5%, 10–15 років — 31,5%, більше 15 років — 28%. У 67 (53,17%) хворих діагностовано НІ стопу, ІГ стопу — у 34 (26,98%), змішану форму — у 25 (19,84%). У 4 пацієнтів ЦД мав прихований перебіг, без клінічних симптомів. І тільки з розвитком гнійного процесу з'явилися ознаки ЦД. Пацієнтів, старших 60 років, було 68,8%. Характер пошкоджень НК у пацієнтів був таким: волога гангрена одного або кількох пальців стопи — у 38 хворих, флегмона



стопи, гнійно-некротичні рани після хірургічного лікування флегмони — у 31, волога гангрена стопи — у 12, остеомиєліт кісток стопи, пальців, артрити суглобів стопи — у 6, гранулюючі рани пальців стопи — у 11.

Всім хворим проведено комплексне клінічне обстеження, яке включало оцінку розповсюдженості та глибини ГНП на стопі. За загальноприйнятими методиками визначали больову, тактильну і температурну чутливість та пульсацію на артеріях судин. Проводили ультразвукове дуплексне сканування магістральних артерій нижніх кінцівок. Тактика лікування залежала від тяжкості ГНП і від порушень метаболізму. Тому у таких пацієнтів проводили визначення показників системи антиоксидантного захисту (САЗ) організму, що служило критерієм у лікуванні. САЗ оцінювали за станом білків: активність церулоплазміну (ЦП), насичення трансферину залізом (НТЗ) і рівень каталази.

Лікування хворих включало: хірургічне лікування, в основу якого було покладено принцип одноразового максимального видалення некротизованих тканин і збереження опірної функції стопи. При гангрени 1 або 2 пальців виконували їх екзартикуляцію і резекцію до 2/3 відповідної плеснової кістки (деклараційний патент №50038А). При анаеробній неклостридіальній флегмоні підошовної поверхні стопи проводили Н-подібний розріз (деклараційний патент №37504А), який дозволяв повністю видалити некротизований підошовний апоневроз. У 86% хворих операції проводили під спинномозковою анестезією. В післяопераційний

період проводили іммобілізацію стопи. Медикаментозна терапія була спрямована на нормалізацію мікроциркуляції та порушень метаболізму. Для корекції гіперглікемії всі хворі отримували простий інсулін. Окрім цього призначали дезагреганти, ангіопротектори, донатори оксиду азоту (препарат Тівортін 100,0 внутрішньовенно) і дезінтоксикаційну терапію. Протизапальна терапія включала введення антибіотиків, як правило, цефалоспоринового ряду. Залежно від тяжкості перебігу ГНПС антибіотики вводили внутрішньовенно (в/в) або внутрішньом'язово (в/м). Для місцевого лікування ран у післяопераційний період використовували бетадін, протеолітичні ферменти. У частини хворих використали пов'язки із маззю Інфларакс (препарат ТОВ «Фармацевтична компанії «Здоров'я»). У клініці широко застосовували опромінення ран лазером, магнітотерапію та УФО.

Результати та їх обговорення

Авторами відмічено, що у хворих НІ формою СДС частіше зустрічаються трофічні виразки пальців і підошовної поверхні стопи, гнійні рани і гангрена пальців. У пацієнтів з ІГ формою СДС частіше має місце флегмона підошовної поверхні стопи і ГНП одночасно на кількох пальцях або тильної поверхні стопи. Проведені бактеріологічні дослідження виявили, що такий некроз частіше спричиняється неклостридіальними анаеробними мікроорганізмами: бактероїдами, фузобактеріями, анаеробними коками. ГНП на стопі

Час лікує рани

Здоров'я
фармацевтична компанія



15 г, 25 г, 50 г

але Інфларакс це робить швидше

**Широкий спектр
антимікробної дії***

**Виражена протизапальна
дія***

**Терапевтична
активність
протягом 24 годин***

**Інфларакс – препарат вибору
для місцевого лікування ран і опіків
у I фазі ранового процесу**

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Склад: діючі речовини: амікацину сульфат, німесулід, бензалконію хлорид, лідокаїну гідрохлорид; 1 г мазі містить амікацину сульфату у перерахуванні на 100% речовину 6,51 мг (у перерахуванні на амікацин) 5 мг, німесулід (у перерахуванні на 100 % речовину) 10 мг, бензалконію хлориду (у перерахуванні на 100 % речовину) 5 мг, лідокаїну гідрохлориду (у перерахуванні на 100 % речовину) 40 мг; допоміжні речовини: макрогол 1500 і макрогол 400 у співвідношенні 1:4.

Лікарська форма. Мазь для зовнішнього застосування.
Показання. У хірургічній практиці препарат застосовують для лікування гнійних ран у I (гнійно-некротичній) фазі ранового процесу; післяопераційних ускладнень (післяопераційні нагноєння ран, флегмони, фістули, абсцеси); профілактики нагноєння поверхневих та глибоких ран; у комбустіології для профілактики та лікування нагноєння опікових ран; у дерматології для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри (підермії).

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, псоріаз, екзема, грибкові ураження шкіри. Дитячий вік до 2-х років.

Побічні реакції. Алергічні та місцевоподразнювальні явища (шкірні висипання, свербіж, лущення). Більш детальна інформація представлена в повній інструкції по медичному застосуванню препарату.

* Інструкція для медичного застосування.

ТОВ «ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЗДОРОВ'Я»,
вул. Шевченка, 22, м. Харків, 61013, Україна, www.zt.com.ua
Наказ МОУ РП №UA/10175/01/01 від 22.10.2009 р. № 763



Таблиця 1. Показники металоферментів у групах хворих до лікування

Показник	I група		II група		Норма
	ЦД 1-го типу (n=12)	ЦД 2-го типу (n=9)	ЦД 1-го типу (n=8)	ЦД 2-го типу (n=15)	n=16
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
ЦП, ум.од.	43,2±1,2	36,9±1,9	66,1±3,5	54,3±3,9	20,7±1,1
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
НТЗ, ум.од.	0,17±0,01	0,16±0,01	0,16±0,01	0,17±0,01	0,15±0,01
P	<0,001	<0,05	<0,05	<0,001	
Каталаза, ум.од.	173,7±8,1	191,9±4,9	128,9±9,3	149,7±9,8	219,4±8,8
P	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	

починається раптово з розвитком фасциїту, некроміозиту і має тенденцію до швидкого поширення по стопі з переходом на гомілку. Розвиток ГНПС у хворих на ЦД супроводжувався вираженою гіперглікемією і глюкозурією. Встановлено залежність тяжкості перебігу трофічних розладів на стопі від величини гіперглікемії. Зі зростанням рівня глюкози крові ГНПС швидко поширюються проксимально. На фоні вираженої інтоксикації виявили значні метаболічні зміни, що сприяють розвитку та прогресуванню некрозу практично у 62,4% пацієнтів. Вивчені показники кислотно-лужної рівноваги (КЛР) і власні клінічні спостереження вказують на те, що причиною їх є прогресуючі розлади мікроциркуляції та тканинного метаболізму з розвитком синдрому взаємного обтяження. У таких пацієнтів розвивався інтоксикаційний синдром, відмічався суттєвий розлад метаболізму з різким зниженням системи антиоксидантного захисту (САЗ). Вміст у крові основного сироваткового антиоксиданту церулоплазміну (ЦП) виявлявся підвищеним, і по мірі прогресування ГНП на стопі рівень його зменшувався, що трактувалося як виснаження САЗ. Інтенсивність обмінних реакцій у організмі залежить ще від однієї ферментативної ланки САЗ — каталази. Авторами встановлено, що її рівень зменшувався у всіх пацієнтів із СДС (табл. 1) і ГНП на стопі. Показник насиченості трансферину залізом (НТЗ) практично однаково у всіх групах мав тенденцію до збільшення порівняно з контрольною групою і не залежав від типу ЦД. Відмічено більше зростання НТЗ у хворих з ЦД 2-го типу і прогресуючим ГНП на стопі, що призводило до декомпенсації ЦД.

Об'єм оперативного лікування підбирався індивідуально для кожного хворого. Автори дотримувалися тактики щадних операцій для максимального збереження опорної функції кінцівки. У пацієнтів з НІ формою СДС хірургічне лікування включало: ампутації пальців, хірургічну обробку ран. Хворим з ІГ формою СДС проводили резекцію переднього відділу стопи, ампутацію пальців. Розкриття підшовної флегмони, яка частіше викликається неклостридіальною анаеробною інфекцією, виконували із Н-подібного розрізу. Така операція спрямована на попередження прогресування ГНП у післяопераційний період. При ампутації некротизованого пальця

одночасно робили резекцію 2/3 плеснової кістки. Після операції хворим призначали дезінтоксикаційну терапію, один із антибіотиків: рефлін, цефазолін, кефзол, цефтріаксон. Внутрішньовенно вводили розчин мератину 1–2 рази на добу. Таким чином, з урахуванням запропонованих авторами оперативних доступів було проаналізовано результати лікування 36 хворих із ГНП стопи і 12 хворих із вологою гангrenoю всіх пальців із переходом на стопу. У першій групі хворих некротичний процес вдалося призупинити у 12 випадках і зберегти опорну функцію стопи. Одному пацієнту у зв'язку з прогресуванням процесу проведено ампутацію кінцівки на рівні середньої третини стегна. Трьом хворим проведено повторну некректомію, яка у двох хворих закінчилася трансметатарзальною ампутацією. У другій групі проведено ампутацію кінцівки 5 пацієнтам на рівні стегна і двом — на рівні верхньої третини гомілки. Серед 12 хворих із вологою гангrenoю всіх пальців із переходом на стопу у 8 випадках проведено ампутацію стопи на різних рівнях із висіченням плантарного апоневрозу. Серед них тільки в одного проведено ампутацію кінцівки на стегні. З 48 оперованих хворих померла одна хвора, якій поетапно було проведено ампутацію одного пальця, стопи і на рівні стегна. Середній ліжко-день вдалося зменшити тільки на 5–6%, але хворим було збережено опорну функцію кінцівки. Кількість післяопераційних ускладнень при цьому знизилась майже в 3 рази. Кількість помилок у виборі тактики оперативного доступу знизилась у 2,5 рази. У терміни від 6 місяців до 3 років вивчено результати 20 оперованих хворих. Ускладнення виявлено лише у трьох пацієнтів, які не приходили на обстеження і не отримували адекватної терапії протягом 1–1,5 року. В одного з них ампутувана кінцівка на рівні стегна. У чотирьох пацієнтів, яким вперше діагностовано ЦД в умовах стаціонару, флегмонозний процес на стопі мав злоякісний характер. Простежено пряму залежність між якістю комплексної терапії протягом термінів спостереження і віддаленими результатами лікування. Запорукою збереження задовільних результатів у віддалений післяопераційний період є профілактика потертостей і поприлості стоп, а також ортопедична корекція взуття.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можна стверджувати, що ГНП на стопі у хворих ЦД



Таблиця 2. Показники металоферментів в групах хворих після лікування

Показник	I група		II група		Норма
	ЦД 1-го типу (n=12)	ЦД 2-го типу (n=9)	ЦД 1-го типу (n=8)	ЦД 2-го типу (n=15)	
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
ЦП, ум.од.	37,1±0,8	30,1±3,7	47,1 ± 1,9	40,1±2,7	20,7±1,1
P	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	
НТЗ, ум.од.	0,15±0,01	0,15±0,01	0,16±0,01	0,11±0,01	0,15±0,01
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Каталаза, ум.од.	183,9±7,6	200,56±3,4	175,3±5,8	193,3±6,7	219,4±8,8
P	<0,01	<0,01	<0,001	<0,05	

виникає при погано компенсованому і декомпенсованому ЦД. Тому для зменшення ризику прогресування ГНП у післяопераційний період потрібно проводити своєчасне оперативне втручання на фоні інсулінотерапії, корекції метаболічних зрушень. Таке лікування ефективно вплинуло і на покращення показників САЗ (табл. 2).

Так, активність антиоксидантного ферменту каталази зростала на 35–40% і практично досягала норми у хворих із ЦД 2-го типу. Рівень ЦП зменшувався, але не до рівня норми. Відповідно, покращувався і показник НТЗ. Вказана тактика лікування дозволила значно покращити результати лікування і знизити летальність при цій патології.

У 18 хворих у післяопераційний період протягом 6–8 днів для лікування ран використовували мазь Інфларакс. Виявлено позитивний фармакотерапевтичний ефект, який проявився зменшенням клінічних проявів гнійно-запального процесу в рані і навколишніх тканинах, зменшувалася кількість виділень з рани та прискорювалися репаративні процеси. Помітний клінічний ефект відмічали вже на 3–4-й день. Слід зазначити, що після накладання мазі Інфларакс прилипання пов'язки до поверхні рани не відмічали в жодному випадку. На 5–6-й день лікування в рані з'являлися зрілі грануляції, значно зменшувалася кількість нежиттєздатних тканин у рані, суттєво нівелювалися явища перифокального запалення. Препарат добре переносився хворими, побічних реакцій (місцевих і загальних) не виявлено. Завдяки використанню мазі Інфларакс скорочувався термін загоювання ран і накладання (при потребі) вторинних швів.

Висновки

1. Для зменшення ризику прогресування ГНП у післяопераційний період потрібно проводити своєчасне оперативне втручання на фоні інсулінотерапії, корекції метаболічних зрушень і антибіотиків.

2. Хірургічне лікування хворих з СДС, в основу якого авторами покладено принцип одноразового максимального видалення некротизованих тканин з використанням власних методик, дозволяє зберегти в них опірну функцію стопи.

3. Застосування мазі Інфларакс сприяє зменшенню запальних явищ і покращенню регенеративних процесів у ранах у хворих з ГНП стопи.

Література

1. Паньків В.І. Сучасні можливості корекції функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет із використанням препарату гепа-мерц (L-орнітин-L-аспартат) [Текст] / В.І. Паньків // Проблеми ендокринної патології. — 2012. — №3. — С. 36–39.
2. Маньковський Б.Н. Возможности фармакологической коррекции пищевых привычек [Текст] / Б.Н. Маньковський // Здоров'я України. — 2008. — №20. — С. 1–3.
3. Ефимов А.С., Скребонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
4. Оболенский В.Н. Синдром диабетической стопы в клинической практике [Текст] / В.Н. Оболенский, Т.В. Семенова, П.Ш. Леваль, А.А. Плотников // РМЖ. Избранные лекции для семейных врачей. — 2010. — Т. 18, №2. — С. 45–54.
5. Галиева О.Р. Лечение диабетической нейропатии [Текст] / О.Р. Галиева, П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина // Междунар. неврол. журн. — 2008. — №1. — С. 77–81.
6. Ляпис М.О., Герасимчук П.О. Синдром стопы диабетика. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 257 с.
7. Ефимов А. Синдром диабетической стопы. Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение трофических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом [Текст] / А. Ефимов, С. Болгарская // Ліки України. — 2005. — №5. — С. 45–53.
8. Дедов И.И. Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшения качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом [Текст] / И.И. Дедов, М.Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. — 1992. — Т. 38, №1. — С. 4–12.



Удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, що супроводжується дисбіозом товстої кишки

Дослідження, проведені в Україні протягом останніх 25 років, довели, що культури мікроорганізмів, які циркулюють на певній території, швидко стають резистентними до найпоширеніших етіотропних препаратів. Етіотропна терапія гострих кишкових інфекцій та дисбіозу кишечника буває складною ще й тому, що крім антибіотикорезистентності існує негативний фактор, пов'язаний з деструктивним впливом препаратів на мікрофлору товстої кишки.

Порушення мікробіоценозу товстої кишки відіграє важливу роль у патогенезі ВІЛ-інфекції. Тому комплексна терапія хворих на ВІЛ-інфекцію із застосуванням засобів для корекції дисбіозу кишечника — пробіотиків — є патогенетично обґрунтованою.

Метою дослідження було вивчити ефективність пробіотика ентеролу-250 у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Ентерол — препарат біологічного походження, виділений з дріжджів; містить *Saccharomyces boulardii*. Потрапляючи до травного каналу, сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37°C є оптимальною для їхнього росту. При цьому дріжджові гриби не колонізують кишечник, і останній звільняється від них через декілька днів після припинення лікування [1].

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 152 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Всіх досліджуваних пацієнтів було розподілено на дві групи: I — 99 осіб (54 чоловіки і 45 жінок) віком від 21 до 44 років, які не отримували високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ); II — 53 хворих (30 чоловіків і 23 жінки) віком від 21 до 46 років, яким призначали ВААРТ першого ряду.

ВААРТ проводили хворим у II та III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4⁺ менше 200 в 1 мм³ крові, а також усім пацієнтам у IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними «Інформованої згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції» [2]. Відтак ВААРТ була призначена 53 хворим віком від 21 до 46 років. Схема ВААРТ для

всіх ВІЛ-інфікованих осіб складалася з 3 антиретровірусних препаратів першого ряду (зидовудін + ламівудін + ефавіренз). Всі пацієнти перебували на ВААРТ не менше 3 місяців.

Із 99 осіб I групи прийом антиретровірусних препаратів було показано 28 хворим у зв'язку з низькою кількістю (<200 в 1 мм³ крові) CD4⁺ клітин. Проте всі пацієнти від ВААРТ відмовилися. Для корекції дисбіозу 54 хворим I групи призначили пробіотик ентерол-250 по 2 капсули двічі на добу протягом 30 днів, а решта (45 пацієнтів) — медикаментозного лікування не отримували. Пацієнтам рекомендувалося дотримання дієти, обмеження стресових ситуацій, подовження годин відпочинку, сну і перебування на свіжому повітрі. Оцінку клінічної ефективності та переносимості препарату здійснювали шляхом систематичних клінічних оглядів, реєстрації стану функцій травного каналу і шкірного покриву.

У 53 хворих II групи, які отримували 3 антиретровірусні препарати першого ряду (зидовудін, ламівудін та ефавіренз), їх прийом зазвичай супроводжувався побічними ефектами, насамперед з боку травного каналу: періодичними нападами болю у животі (2–3 рази на добу), рідкими випороженнями (від 2 до 5 разів на добу), метеоризмом, нудотою. Для вгамування цієї побічної дії у 28 осіб було використано ентерол-250 у зазначених дозах і тривалості, а 25 пацієнтів, які отримували замість ентеролу-250 імодіум (по 1 капсулі — 2 мг після кожного наступного рідкого випороження, але не більше 12 мг на добу), стали групою порівняння.

Дев'ятнадцять представників групи, яка лікувалася тільки ентеролом-250, перебували у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 27 — у II, 5 — у III, 3 — у IV. Хворі з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу були об'єднані в першу, а з III і IV — відповідно в другу досліджувані підгрупи.

Подібним чином розподілили 45 пацієнтів, які медикаментозного лікування не отримували: 38 з них склали першу (18 осіб перебували у I, 20 — у II клінічній стадії), а 7 (4 хворих перебували у III, 3 — у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції) — другу підгрупу.



Основні та контрольні групи хворих були цілком співставними за статтю, віком, стадіями ВІЛ-інфекції, ймовірними шляхами зараження, соціальним статусом.

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України від 12.07.2010 р. №551 «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [2].

Мікробіологічний пейзаж калу вивчали згідно з методичними рекомендаціями [3]. Здійснювали мікробіологічне дослідження фекалій з визначенням характеру і ступеня мікробної колонізації, тобто ідентифікували найбільш значущі групи мікроорганізмів [4]. Культури УПМ ідентифікували відповідно до загальноприйнятих методів мікробіологічних досліджень [5].

Дослідження виконували за допомоги директора Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України (Харків) — професора Ю.Л. Волянського та завідувачки лабораторією екологічного та епідеміологічного моніторингу — старшого наукового співробітника С.А. Деркач.

Контролем стали проби, отримані від 40 практично здорових осіб, умови харчування яких були майже такими самими, як і у хворих. Отримані результати наближались до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишків [6, 7].

Результати та їх обговорення

Динаміку клінічних симптомів дисбіозу при різних методах лікування представлено в таблиці 1.

Після курсу терапії тільки за допомогою апробованого пробіотика у хворих, які перебували в I–IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, відзначено статистично достовірне зменшення клінічних проявів дисбіозу. Так, біль у животі зник у 10 (71,4%) і значно зменшився у 4 (28,6%) хворих із 14 ($p < 0,01$), здуття живота і часте відходження газів припинилися у 12 (75,0%) або стали менше турбувати 3 (18,8%) хворих ($p < 0,05$), тільки в одного (6,2%) з 16 осіб явища метеоризму не припинилися. Практично співставними виявилися результати ВААРТ з ентеролом-250 — біль у животі зник у 5 із 7 осіб, а у решти 2 — отримано суттєве поліпшення стану. Припинення метеоризму досягнуто відповідно у 5 із 8 пацієнтів, лікованих ентеролом-250 на фоні ВААРТ, решта 3 — відзначали зменшення здуття живота. Хворі, які лікування не отримували або приймали симптоматичний препарат імодіум на фоні ВААРТ, у більшості випадків на позитивну динаміку не вказували.

Наприкінці терміну спостереження рідкі випорожнення припинилися у 8 із 10 осіб, які отримували тільки ентерол-250, та у 4 із 5 пацієнтів, лікованих цим пробіотиком на фоні ВААРТ. Водночас у жодного хворого, які лікування не отримували або перебували на ВААРТ у комбінації з імодіумом, нормалізації випорожнень досягнуто не було. Щоправда, ймовірно завдяки впливу імодіуму усі пацієнти усе ж відзначали ослаблення цього симптому.

Закрепи зникли у 5 (38,5%) із 13 осіб, лікованих тільки апробованим пробіотиком, та у більшості (4 із 6), які отримували ентерол-250 на фоні ВААРТ. З клінічних міркувань імодіум таким особам не призначали.

Після курсу ентеролу-250 повне зникнення таких патологічних симптомів, як «овечий» кал, темний колір

випорожнень і гнилісний запах калу відмічено відповідно у 4 із 8; у 2 із 7 та у 3 із 5 хворих, у решти — значне їх зменшення ($p < 0,05$). Суттєво кращими були результати лікування цим пробіотиком на фоні ВААРТ: обговорювані патологічні прояви зникли у 75,0–100% пацієнтів.

При використанні пробіотика ентерол-250 небажаних побічних реакцій не відмічено.

Після закінчення корекції ентеролом-250 проводили якісне й кількісне вивчення складу мікрофлори товстої кишки. Відповідно до отриманих даних у кишечнику 48 із 54 — $(88,9 \pm 4,3)\%$ осіб, які отримали курс лікування ентеролом-250 окремо, а також у 27 із 28 — $(96,4 \pm 3,5)\%$ хворих, які лікувалися цим пробіотиком у комбінації з ВААРТ, виявлено ешерихії з нормальними ферментативними властивостями у розведенні 10^5 і вище, що вказує на майже повну нормалізацію кількості цього представника нормофлори і достовірно відрізняється від зазначеного показника до лікування ($p < 0,001$). Важливо, що у жодного пацієнта, що лікувалися такими методами, кількість цих кишкових бактерій не опускалася нижче розведення 10^3 , що статистично вагомо відрізняється від показника пацієнтів, які поряд з ВААРТ приймали імодіум або не отримували медикаментозної терапії ($p < 0,001$).

Кількість лактозонегативних і гемолізуючих кишкових паличок після лікування тільки ентеролом-250, а також цим пробіотиком у комплексі з ВААРТ зазнавала достовірного зниження у більшості пацієнтів. Так, в кишечнику лише одиничних осіб їх виявляли в розведенні 10^3 – 10^6 ($p < 0,05$ – $0,001$). Доповнення ВААРТ імодіумом або відсутність медикаментозного лікування не забезпечували жодних статистично вагомих відхилень від початкових показників цих умовно-патогенних мікроорганізмів.

Динаміка інших представників нормофлори — лакто- і біфідобактерій — під впливом апробованих методів терапії нагадувала таку щодо кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями. Так, після закінчення курсу терапії тільки ентеролом-250 у 29 із 54 — $(53,7 \pm 6,8)\%$ хворих лактобактерії виявляли в розведенні 10^5 – 10^6 , а у 14 — $(25,9 \pm 6,0)\%$ осіб — у розведенні 10^7 , що достовірно перевищувало початкове значення цього показника (до лікування) ($p < 0,001$). Причому комбінована ВААРТ + ентерол-250 демонструвала практично тотожні результати. Важливо, що включення імодіуму до комплексного лікування не забезпечувало жодних значущих результатів щодо кількісного складу нормофлори порівняно з початковим значенням.

Під впливом ентеролу-250 як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з ВААРТ кількість біфідобактерій відновилася до 10^7 КУО/г відповідно в 11 із 54 — $(20,4 \pm 5,5)\%$ хворих і у 9 із 28 — $(32,1 \pm 8,8)\%$ осіб ($p < 0,001$).

Згідно з бактеріологічними даними під впливом терапії ентеролом-250 відмічено значне зниження частоти виділення умовно-патогенної мікрофлори. Найефективнішим препарат був при стафілококових, стрептококових і клебсієльозних формах дисбіозу. Зокрема, у жодного хворого на ВІЛ-інфекцію, який отримував ентерол окремо чи у складі ВААРТ, кількість *S. aureus* і стрептококів не перевищувала 10^5 КУО/г, а клебсієл — 10^7 КУО/г,



Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів дисбіозу товстої кишки хворих на ВІЛ-інфекцію при різних методах лікування

Клінічний показник	Метод лікування	До лікування	Після лікування		
			Нормалізація	Поліпшення	Без позитивної динаміки
Періодичний біль у животі	Тільки ентерол-250 (n=54)	14	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0
	БААПТ + ентерол-250 (n=28)	7	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0
	БААПТ + імодіум (n=25)	6	0	2 (33,3%)	4 (66,7%)
	Лікування не отримували (n=45)	12	0	0	12 (100,0%)
Метеоризм	Тільки ентерол-250 (n=54)	16	12 (75,0%)	3 (18,8%)	1 (6,2%)
	БААПТ + ентерол-250 (n=28)	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0
	БААПТ + імодіум (n=25)	7	1 (14,3%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)
	Лікування не отримували (n=45)	14	0	0	14 (100,0%)
Рідкі випорожнення	Тільки ентерол-250 (n=54)	10	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0
	БААПТ + ентерол-250 (n=28)	5	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0
	БААПТ + імодіум (n=25)	5	0	5 (100,0%)	0
	Лікування не отримували (n=45)	9	0	0	9 (100,0%)
Закрепи	Тільки ентерол-250 (n=54)	13	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0
	БААПТ + ентерол-250 (n=28)	6	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0
	БААПТ + імодіум (n=25)	0	0	0	0
	Лікування не отримували (n=45)	10	0	0	10 (100,0%)
«Овечий» кал	Тільки ентерол-250 (n=54)	8	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0
	БААПТ + ентерол-250 (n=28)	4	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0
	БААПТ + імодіум (n=25)	4	0	2 (50,0%)	2 (50,0%)
	Лікування не отримували (n=45)	6	0	0	6 (100,0%)
Темний колір калу	Тільки ентерол-250 (n=54)	7	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0
	БААПТ + ентерол-250 (n=28)	4	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0
	БААПТ + імодіум (n=25)	3	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)
	Лікування не отримували (n=45)	6	0	0	6 (100,0%)
Гнилісний запах калу	Тільки ентерол-250 (n=54)	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0
	БААПТ + ентерол-250 (n=28)	2	2 (100,0%)	0	0
	БААПТ + імодіум (n=25)	2	0	0	2 (100,0%)
	Лікування не отримували (n=45)	4	0	0	4 (100,0%)

що суттєво відрізняється від результатів лікування імодіумом і порівняно з початковими показниками ($p < 0,05$).

Відомо, що умовно-патогенні представники родини ентеробактерій (клебсієли, ентеробактер, протей, цитробактер, синьогнійна паличка, стафілококи тощо) складають значну частину нормальної аеробної мікрофлори кишечника і не спричиняють захворювань, а навпаки — беруть участь у забезпеченні його нормального функціонування. Проте коли їх кількість перевищує норму, це може спричинити кишкові розлади [8, 9].

Аналіз стану мікробіоценозу товстої кишки після закінчення 30-денного курсу лікування ентеролом-250 виявив, що порушення кількісного та якісного складу мікрофлори вдалося ліквідувати у 13 із 54 осіб — ($24,1 \pm 5,8$)%, а дисбіоз IV ступеня — цілком (в обох

випадках $p < 0,001$, табл. 2). Частота дисбіозу I–II ступеня суттєво не змінилася, а III ступеня — демонструвала лише тенденцію до зниження: ($14,8 \pm 4,8$)% проти ($23,7 \pm 3,4$)% до лікування ($p > 0,05$).

Доповнення БААПТ ентеролом-250 показало ще кращі результати порівняно з монотерапією цим пробіотиком. Так, поряд з приблизно подібною частотою нормомікробіоценозу та дисбіозу I, II і IV ступеня порушення мікрофлори товстої кишки III ступеня виявляли ще рідше — лише у 3 із 28 осіб, що становить ($10,7 \pm 5,8$)% порівняно з ($23,7 \pm 3,4$)% до лікування ($p < 0,05$).

Комбінація БААПТ з імодіумом не мала істотного впливу на дисбіоз товстої кишки порівняно з ВІЛ-інфікованими, які жодного лікування не отримували.



Таблиця 2. Динаміка дисбіозу товстої кишки хворих на ВІЛ-інфекцію при різних методах лікування (M±m)

Час дослідження	Показник	Нормомікробіоценоз	Ступінь дисбіозу			
			I	II	III	IV
До лікування (n=152)	абс.	12	35	47	36	22
	(M±m)%	7,9±2,2	23,0±3,4	30,9±3,7	23,7±3,4	14,5±2,9
Після лікування:						
тільки ентерол (n=54)	абс.	13	13	18	8	0
	(M±m)%	24,1±5,8*	24,1±5,8	33,3±6,4	14,8±4,8	0,0*
ВААРТ + ентерол (n=28)	абс.	9	8	8	3	0
	(M±m)%	32,1±8,8*	28,6±8,5	28,6±8,5	10,7±5,8*	0,0*
ВААРТ + імодіум (n=25)	абс.	3	7	8	5	2
	(M±m)%	12,0±6,5	28,0±9,0	32,0±9,3	20,0±8,0	8,0±5,4
Лікування не отримували (n=45)	абс.	4	10	14	11	6
	(M±m)%	8,9±4,2	22,2±6,2	31,1±6,9	24,4±6,4	13,3±5,1

Примітка: * – достовірна різниця порівняно з показником до лікування (p<0,05–0,001).

Відомо, що основою комплексного лікування кишкового дисбіозу в даний час є пробіотикотерапія, що використовує представників нормальної мікрофлори людини.

Використання пробіотиків може впливати на протиінфекційні захисні механізми; забезпечувати імуномодулюючу дію; поліпшувати бар'єрні функції; нормалізувати метаболічні процеси; змінювати моторику і функціональний стан кишечника [10].

Однак, як показали результати численних експериментальних і клінічних спостережень, спричинити тривалі якісні й кількісні зміни мікрофлори кишечника дорослої імунокомпетентної людини – важко. Навіть використання пробіотиків зазвичай не зумовлює стійкої зміни того чи іншого мікробіологічного показника [11]. Тому нормальною мікрофлора може бути тільки тоді, коли вона не лише відповідає нормі за якісним і кількісним складом, але й перебуває у відведених їй природою місцях людського організму, за умови нормального функціонування імунної системи [12–15].

Дані літератури дають змогу стверджувати, що на сьогодні найбільш ефективно нормалізувати кишковий мікробіоценоз можуть лише так звані біоентеросептики, мікроорганізми яких не належать до індигенної кишкової флори та елімінуються з кишечника самостійно. Серед таких препаратів в Україні зареєстровано дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*, що входять до складу препарату «Ентерол-250» [16].

До того ж, серед великої кількості бактерійних препаратів, у тому числі біоентеросептиків, тільки два пробіотики успішно пройшли багатоцентрові рандомізовані плацебо-контрольовані випробування. Це згаданий вже ентерол-250, до складу якого входять *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus GG* [17]. Їх ефективність підтверджена ВООЗ, Європейським співтовариством педіатрів і гастроентерологів (ESPGHAN), незалежним центром національних керівництв охорони здоров'я (NICE), міжнародним об'єднанням кращих досягнень у медицині (MERC MANUAL). Найпопулярнішим у світі на сьогодні є саме *S. boulardii* (ентерол-250). Це – єдиний пробіотик

у світі з генетичною антибіотикорезистентністю, доведеною антидіарейною ефективністю, який протягом багатьох років з успіхом використовується у 102 країнах [10].

Отримані авторами дані вказують на доцільність повторних курсів пробіотика ентерол-250 окремо чи за потреби – в комбінації з ВААРТ для нормалізації мікробіоти кишечника хворих на ВІЛ-інфекцію.

Висновки

1. Клінічні прояви дисбіозу кишечника хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД достовірно зменшуються під впливом лікування ентеролом-250 по 2 капсули двічі на добу протягом 30 днів.

2. Зазначене лікування дозволяє значно поліпшити якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки, що статистично вагомо відрізняється від показників мікробного пейзажу пацієнтів, які поряд з ВААРТ приймали імодіум або не отримували медикаментозної терапії (p<0,001). Після 30-денного курсу лікування ентеролом-250 окремо чи у комбінації з ВААРТ досягається нормомікробіоценоз кишечника відповідно у (24,1±5,8)% та (32,1±8,8)% осіб, цілком ліквідується дисбіоз IV ступеня (в обох випадках p<0,001).

Література

1. Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrheas / C. Roffe // J. Infect. — 1996. — Vol. 32. — P. 1–10.
2. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. Затверджено наказом МОЗ України від 12.07.2010 р. №551. — <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>.
3. Знаменский В.А. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. рекоменд. / В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др. — К., 1986. — 27 с.
4. Грачева Н.М. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекоменд. / Н.М. Грачева, Г.И. Гончаров, А.А. Аваков. — М., 1986. — 23 с.

Повний список літератури, що включає 17 пунктів, знаходиться в редакції.



Кларитромицин при инфекционном обострении ХОБЛ — приоритеты сохраняются

Начало клинического применения макролидов датируется 1952 годом, когда из культуры *Streptomyces erythreus*, полученной из образцов почвы филиппинского острова Paгау, был выделен эритромицин [1, 2]. Однако со временем «увлеченность» эритромицином, прежде всего — при инфекциях кожи и мягких тканей, дыхательных путей и др., уступила место более сдержанному к нему отношению, что объяснялось невысокой биодоступностью при приеме препарата внутрь (из-за его низкой стабильности в кислой среде желудка и как следствие этого — малопредсказуемой гастроинтестинальной абсорбции), быстрой элиминацией, требующей частого повторного приема, а также большим числом нежелательных явлений [3, 4].

Последовавшее за этим в 80–90-х годах прошлого века возрождение интереса к макролидным антибиотикам, помимо уточнения «слабых мест» эритромицина, было обусловлено осознанием клинического значения в развитии патологии человека таких возбудителей, как *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia/Chlamydophila spp.*, *Campylobacter spp.* и ряда других внутриклеточных патогенов, в отношении которых макролиды демонстрируют беспрецедентную активность. Итогом этого явилось создание новых препаратов с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью, привлекательным профилем безопасности, а также расширенным спектром антимикробного действия.

Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углевода в гетероциклической структуре макролидные антибиотики подразделяются

на 14-членные (природные — эритромицин, олеандомицин; полусинтетические — кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), 15-членные (азалиды) — азитромицин (полусинтетический препарат) и 16-членные (природные — спирамицин, джозамицин, мидекамицин) (табл. 1) [5].

В настоящее время современные макролиды (прежде всего — кларитромицин и азитромицин) относятся к числу наиболее часто применяемых антибиотиков в амбулаторной практике. В частности, в США в период с 1992 по 2000 гг. было отмечено 4-кратное возрастание частоты назначения кларитромицина на фоне сокращения использования аминопенициллинов и эритромицина [6].

Обратной стороной столь высокой популярности данной группы антибиотиков является рост устойчивости основного возбудителя внебольничных инфекций дыхательных путей — *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, что в очередной раз вызвало необходимость обсуждения перспектив их дальнейшего использования в клинической практике. Все сказанное выше и побудило к написанию данной статьи, посвященной оценке роли и места кларитромицина в лечении обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Кларитромицин (6-О-метилэритромицин) был разработан в результате химического модифицирования эритромицина путем замещения гидроксильной группы эритромицина в положении С6 на метокси-группу (рис. 1) [7, 8].

Данная структурная модификация обеспечила большую активность кларитромицина по сравнению с эритромицином в отношении *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*

Таблица 1. Классификация макролидных антибиотиков [5]

14-членные макролиды		15-членные макролиды	16-членные макролиды	
Природные соединения	Полусинтетические соединения	Азалиды	Природные соединения	Полусинтетические соединения
Эритромицин Олеандомицин	Диритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Спирамицин Джозамицин Мидекамицин	Рокитрамицин Мидекамицина ацетат

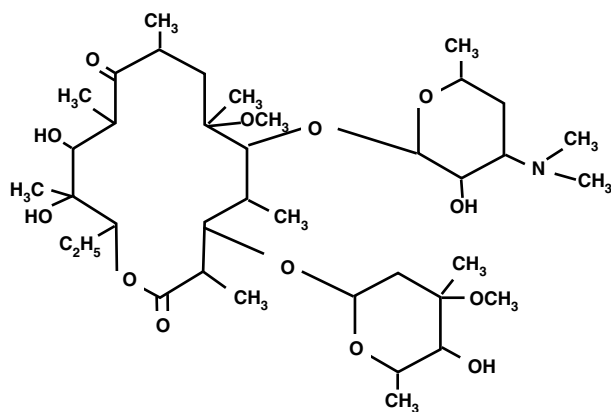


Рис. 1. Химическая структура кларитромицина

(табл. 2). Кларитромицин уступает *in vitro* азитромицину по активности в отношении *Haemophilus influenzae*, однако его действие *in vivo* усиливается за счет активного метаболита 14-гидроксикларитромицина (14-ГКМ), обладающего более высокой активностью в отношении данного микроорганизма [9]. Препарат демонстрирует также наилучший эффект при инфекции, вызванной метициллиночувствительными штаммами *S. aureus*. И, наконец, большая устойчивость кларитромицина в кислой среде эндосом повышает активность препарата в отношении таких внутриклеточных патогенов, как *Legionella pneumophila* и *Chlamydomphila pneumoniae*. Препарат демонстрирует высокую и сравнимую с другими макролидами активность в отношении *Mycoplasma pneumoniae*. Необходимо отметить, что грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обладают природной устойчивостью ко всем макролидным антибиотикам.

Механизм действия макролидов

Все макролиды демонстрируют сходный механизм действия, основанный на ингибировании у чувствительных микроорганизмов РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы. Антибиотики обратимо связываются с 50S субъединицей бактериальной рибосомы, результатом чего становится блокада транспептидации и/или транслокации, преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, обуславливая прекращение сборки белковой молекулы. Характер

антимикробного действия кларитромицина в большинстве случаев бактериостатический, но при определенных условиях (в зависимости от вида микроорганизма, концентрации антибиотика и размера инокулюма) в отношении таких микроорганизмов, как *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, возможен бактерицидный эффект.

Антимикробный эффект в отношении *H. influenzae* и *S. pneumoniae* азитромицина и в некоторой степени кларитромицина зависит от создаваемой в очаге инфекции концентрации, а для остальных макролидов — от поддержания концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) на протяжении как минимум 40–50% временного интервала между приемами доз.

Неантимикробная активность кларитромицина

Кларитромицин, как и ряд других макролидов, обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующим свойствами, которые проявляются независимо от его антибактериальной активности [17, 18]. Кроме всего прочего, макролиды, в том числе кларитромицин, способствуют уменьшению гиперреактивности бронхального дерева, оказывают благоприятное влияние на клиренс бронхального и назального секрета. Как показывают исследования, их применение приводит к уменьшению продукции мокроты у пациентов с избыточной секрецией, что характерно для таких заболеваний, как ХОБЛ, диффузный панбронхиолит, хронический синусит [5].

Механизмы развития резистентности к макролидам

Широкое применение макролидов обуславливает рост устойчивости среди штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* — основных возбудителей внебольничной пневмонии и острого тонзиллита/фарингита соответственно. Известно, что устойчивость микроорганизмов к макролидам в основном (более чем в 90%) определяется двумя основными механизмами: модификацией мишени их действия (это происходит вследствие выработки микроорганизмами фермента метилазы эритромицинрезистентности) и активным выведением препарата (эффлюксом) из микробной клетки [14].

Под действием метилазы 14-, 15- и 16-членные макролиды, линкозамиды и стрептограмин В теряют способность связывания с рибосомами (MLSB-фенотип),

Таблица 2. Активность макролидов *in vitro* в отношении распространенных респираторных патогенов (МПК90*, мг/л) [11, 12]

Микроорганизм	Кларитромицин	Эритромицин	Рокситромицин	Азитромицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,015	0,03	0,03	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,015	0,03	0,06	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,06	0,12	0,25	0,12
<i>Haemophilus influenzae</i>	4–8 (1**)	4	8	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,25	1	0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	<0,125	0,5	<0,125	<0,125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,03	0,01	0,03	0,001
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0,007	0,06	0,25	0,5

Примечание: * — минимальная подавляющая концентрация в отношении 90% исследуемых штаммов; ** — в сочетании с 14-ГКМ.

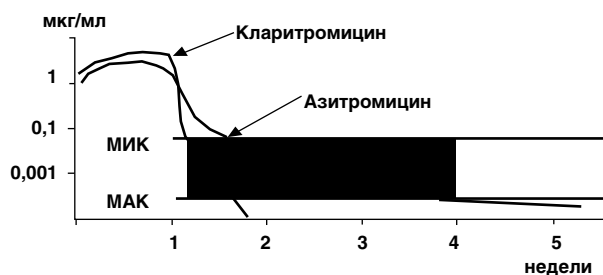


Рис. 2. Фармакокинетика азитромицина и кларитромицина после недельной терапии 10 мг/кг внутрь [21, 22]

Примечание: МАК — минимальная активная концентрация, МИК — минимальная ингибирующая концентрация. Если концентрация антибиотика больше МАК, но меньше МИК, возможно развитие резистентности к препарату (закрашенная область). Видно, что закрашенная область для азитромицина существенно больше, чем для кларитромицина.

а микроорганизм приобретает высокий уровень устойчивости (МПК >32–64 мг/л). Данный механизм резистентности характерен для *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и ряда других микроорганизмов.

Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам обусловлен выведением препарата из микробной клетки (М-фенотип). В результате формируется устойчивость к 14- и 15-членным макролидам, но менее выраженная (МПК=1–32 мг/л), чем в случаях MLSB-фенотипа резистентности. Штаммы, обладающие М-фенотипом резистентности, сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам, кетолидам, линкозамидам, стрептограминам группы В. Эффлюкс характерен для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermalis*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*

Интересно отметить тот факт, что риск селекции лекарственноустойчивых микроорганизмов (например, *S. pneumoniae*) зависит от длительности периода полувыведения того или иного макролида, оказываясь меньшим у кларитромицина (период полувыведения — 5–6 ч) по сравнению с азитромицином (период полувыведения — 35–76 ч) [21]. Это обусловлено длительным сохранением азитромицина в организме в низких (субингибирующих) концентрациях, которые не способны подавлять рост микроорганизмов, но, тем не менее, могут вызвать мутации, способствующие развитию резистентности (рис. 2).

Фармакокинетика

Метилирование гидроксигруппы эритромицина в положении С6 улучшает кислотную устойчивость, что

позволяет кларитромицину лучше всасываться из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10]. Кроме того, при низких значениях pH кларитромицин не распадается на элементы, ответственные за возникновение значительной части побочных эффектов, что наблюдается, в частности, при применении эритромицина [9]. При приеме внутрь кларитромицин быстро всасывается в ЖКТ, его максимальные концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. Биодоступность составляет 52–55%, незначительно возрастает при одновременном приеме с пищей, у пожилых пациентов [13]. Сывороточная концентрация антибиотика при приеме внутрь варьирует от 1 мг/л (прием 250 мг 2 раза в сутки) до 2–3 мг/л (при применении 500 мг 2 раза в сутки); 42–70% препарата связывается с белками плазмы (табл. 3) [14].

Важной особенностью кларитромицина является способность накапливаться в полиморфноядерных нейтрофилах, макрофагах, моноцитах — концентрации препарата в альвеолярных макрофагах превышают внеклеточные в 94 раза, а в мононуклеарах — в 20 раз [15]. Максимальное накопление препарата наблюдается в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую оболочку бронхов и альвеолы, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой оболочке ЖКТ, предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте [16]. В частности, концентрация препарата в жидкости, выстилающей альвеолы, — в сотни раз, а в альвеолярных макрофагах — в тысячи раз превышает таковую в сыворотке крови.

Кларитромицин интенсивно (на 78%) метаболизируется в печени путем окислительного N-деметилования и гидроксилирования при участии системы цитохрома P450; главным метаболитом (20%) является микробиологически активный 14-ГКМ. Около 20–30% от введенной дозы экскретируется через почки в неизмененном виде, 10–15% — в виде метаболитов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при приеме в дозе 250 мг 2 раза в сутки составляет 3–4 ч и возрастает до 7–8 ч при увеличении дозы до 500 мг 2 раза в сутки [13]. При почечной недостаточности (клубочковая фильтрация <30 мл/мин) отмечается значительное увеличение $T_{1/2}$ (до 30–45 ч), поэтому необходима коррекция режима дозирования препарата. При тяжелых заболеваниях печени возрастает доля почечной экскреции кларитромицина; $T_{1/2}$ может несколько увеличиваться, однако коррекции

Таблица 3. Фармакокинетические параметры кларитромицина и его 14-ГКМ после однократного приема внутрь в дозе 250 мг и 500 мг [13]

Параметр	250 мг		500 мг	
	Кларитромицин	14-ГКМ	Кларитромицин	14-ГКМ
C_{max} , мг/л	1,0	0,63	2,41	0,66
C_{min} , мг/л	0,19	0,20	0,73	0,32
AUC, мг/л в час	6,3	4,5	18,9	6,0
$T_{1/2}$, ч	3,5	4,7	4,9	7,2
Cl _r , мл/мин	195	122	168	140
Экскреция с мочой, %	18	12	36	9,6

Примечание: C_{max} — максимальная концентрация в крови; C_{min} — минимальная (перед очередным приемом) концентрация в крови; AUC — площадь под кривой «концентрация–время»; $T_{1/2}$ — период полувыведения; Cl_r — почечный клиренс.

АЗИКЛАР®

кларитромицин 250 мг, 500 мг

АНТИБИОТИК ИЗ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ

Характеристика лекарственного средства Азиклар®:

- ▶ «сбалансированный» антибактериальный эффект: действует как на внутклеточных микроорганизмов, так и на находящихся вне клетки (рис.)^{2,3};
- ▶ высокая клиническая эффективность при инфекционных заболеваниях дыхательных путей благодаря дополнительным иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам²;
- ▶ повышение эффективности лечения хронического бронхита, ХОБЛ, пневмонии за счет торможения образования мокроты, снижения ее вязкости и эластичности³;
- ▶ высокие концентрации в секретах и тканях дыхательных путей^{2,3};
- ▶ применение независимо от приема пищи¹



Форма выпуска:

таблетки по 250 мг №10,
таблетки по 500 мг №10

Рис. Сбалансированное антибактериальное действие кларитромицина

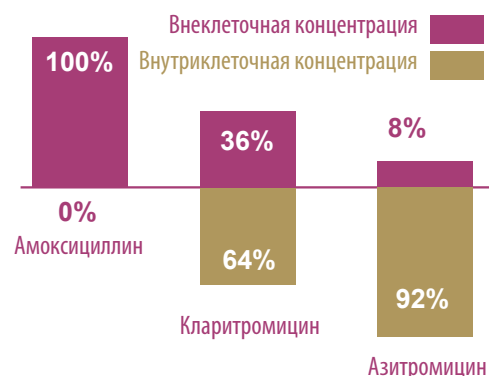


Табл. Показания и способ применения Азиклара®

Показания	Способ применения
Острый фарингит/тонзиллит	250 мг 2 раза в день в течение 10 дней
Острый синусит	250-500 мг 2 раза в день в течение 7-14 дней
Острый средний отит	500 мг 2 раза в день в течение 7-10 дней
Обострение ХБ/ХОБЛ	250-500 мг 2 раза в день в течение 7 дней
Внебольничная пневмония	500 мг 2 раза в день в течение 7-14 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	250-500 мг 2 раза в день в течение 10 дней
ЗППП (заболевания, передающиеся половым путем)	500 мг 2 раза в день в течение 14 дней
H.pylori-ассоциированные заболевания	500 мг 2 раза в день в течение 14 дней

Побочные реакции:¹ чаще наблюдались такие побочные реакции как диарея, тошнота, изменение вкуса, диспепсия, абдоминальная боль, головная боль.

Более подробную информацию читайте в инструкции по медицинскому применению препарата Азиклар®.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Азиклар®.
2. Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке? // Антимикробные препараты. — 2005. — Том 07. — №4.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/intro.shtml>.

Данная информация о лекарственном средстве предоставлена в соответствии со ст. 26 ЗУ «О лекарственных средствах». Информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников, для распространения на специализированных семинарах, конференциях и симпозиумах, посвященных медицинской тематике. Распространение этой информации какими-либо способами, которые предоставляют доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.



Таблица 4. Результаты клинических исследований кларитромицина при обострении ХОБЛ [19]

Страна/Год	Препараты	Число пациентов	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %
США/2000	Кларитромицин 500 мг 10 дней	127	95	91
	Моксифлоксацин 400 мг 5 дней	135	94	94
Германия/2001	Кларитромицин 250 мг 5 дней	124	97	98
	Кларитромицин SR 1000 мг 5 дней	120	98	92
США/2001	Кларитромицин SR1000 мг 7 дней	137	85	88
	Амоксициллин/клавуланат 875 мг 10 дней	133	87	89
США/2001	Кларитромицин 500 мг 10 дней	178	89	98
	Гатифлоксацин 400 мг 5 дней	174	89	98
	Гатифлоксацин 400 мг 7 дней	175	88	94
*/2001	Кларитромицин SR 500 мг 7 дней	113	93	74
	Амоксициллин/клавуланат 500/125 мг 10 дней	106	90	80
**/2002	Кларитромицин 500 мг 7 дней	361	85	82
	Гемифлоксацин 320 мг 5 дней	351	85	94
2004	Кларитромицин 250 мг 10 дней	254	80	84
	Левифлоксацин 500 мг 7 дней	250	83	96
***/2005	Кларитромицин 500 мг 10 дней	—	94	—
	Азитромицин 500 мг 3 дня	—	93	—

Примечание: * — Австрия, Бельгия, Канада, Франция, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция и Великобритания; ** — Австрия, Канада, Франция, Германия, Мексика, Испания, Великобритания и США; *** — Аргентина, Бразилия, Канада, Чили, Коста-Рика, Индия, Южная Африка, США.

режима введения препарата не требуется. Выраженные нарушения функции печени сопровождаются существенным снижением образования 14-ГКМ.

Нежелательные лекарственные реакции

Наиболее типичными при применении кларитромицина являются нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны ЖКТ — диарея, тошнота, изменение вкуса, встречающиеся с частотой около 3% у взрослых [5, 12]. Иногда на фоне приема препарата отмечается повышение активности печеночных трансаминаз. Большинство НЛР при приеме кларитромицина мало выражены и носят транзиторный характер. По сравнению с эритромицином он характеризуется достоверно меньшей частотой НЛР со стороны ЖКТ у взрослых и реже вызывает НЛР, приводящие к прекращению приема препарата (13% в сравнении с 32% соответственно; $p < 0,01$). Препараты группы макролидов не обладают перекрестными аллергическими реакциями с антибиотиками, содержащими β -лактазное кольцо (пенициллины, цефалоспорины), что позволяет использовать их у лиц с аллергическими реакциями на β -лактамы антибиотиков. Случаи развития аллергических реакций на макролиды — чрезвычайно редки.

Резистентность к макролидам ключевых возбудителей инфекционного обострения ХОБЛ

Согласно результатам международного многоцентрового исследования PROTEKT (2002) распространенность

штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к эритромицину, составила 31,5%. В Европе резистентность пневмококков к макролидам в 2000–2001 гг. варьировала в широких пределах — от 12,2% (Великобритания) до 36,6% и 58,1% (Испания и Франция соответственно). Однако в РФ данные о резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae*, полученные в ходе многоцентрового исследования ПеГАС (1999–2005), показали, что резистентность пневмококка к макролидам остается невысокой: частота выявления штаммов, не чувствительных к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), составляет 6–9%, к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицин) и линкозамидам — 4,5% [23].

От 61 до 95% штаммов *H. influenzae*, как продуцирующих, так и не продуцирующих β -лактамазы, чувствительны к кларитромицину. При этом средние значения МИК50 и МИК90 кларитромицина примерно в 2 раза выше, чем у азитромицина, однако здесь следует учитывать возможную недооценку активности препарата, поскольку активность метаболита 14-ГКМ аналогична таковой у азитромицина [24]. В отношении ряда штаммов *H. influenzae* комбинированная ингибирующая активность кларитромицина и 14-ГКМ оказывается содружественной, а в ряде случаев — синергичной.

В отношении *M. catarrhalis* существенных отличий между значениями МПК для разных макролидов не выявлено, при этом и кларитромицин, и эритромицин демонстрируют высокую активность в отношении данного микроорганизма [25, 26].



Таблица 5. Тактика антимикробной терапии при обострении ХОБЛ [33]

Особенности нозологической формы	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение — отсутствие факторов риска терапевтической неэффективности ¹	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин или Кларитромицин, или Азитромицин	Амоксициллин/клавуланат или «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)
Осложненное обострение — наличие факторов риска терапевтической неэффективности ¹	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат или «респираторные» фторхинолоны	
Осложненное обострение с факторами риска <i>P. aeruginosa</i> -инфекции ²	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны с антисегнойной активностью (левофлоксацин, ципрофлоксацин)	

Примечание:¹ — факторы риска терапевтической неэффективности: возраст пациента ≥ 65 лет и/или выраженные нарушения вентилиционной функции легких (ОФВ₁ $< 50\%$ от должных значений), и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени и почек с нарушениями их функции и др.), и/или 4 и более обострений в течение года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев, и/или использование системных глюкокортикостероидов или антибиотиков в предшествующие 3 месяца; ² — ОФВ₁ $< 35\%$, бронхоэктатическая болезнь, хроническое гнойное отделяемое, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты.

Обострение ХОБЛ

Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования, проведенные в странах Европы и Северной Америки, ХОБЛ страдают от 4 до 10% взрослого населения [27]. При этом в общей структуре смертности среди лиц старше 45 лет ХОБЛ занимает 4-е место (уступая только сердечно-сосудистым, цереброваскулярным заболеваниям и пневмонии), ежегодно становясь причиной смерти более 2,75 млн человек [28]. По величине экономических затрат ХОБЛ занимает лидирующее место среди болезней органов дыхания. В частности, в США ежегодные расходы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ в 2002 году составили \$18 млрд, а общий экономический ущерб от заболевания превысил \$32 млрд [29]. По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в России зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ, однако данные выборочных эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн человек.

Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от 1 до 4 и более обострений заболевания в течение года, и именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни

больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [30, 31].

По современным представлениям до 75–80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу, а наиболее вероятными возбудителями являются нетипируемые штаммы *H. influenzae*, а также *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, удельный вес которых, по данным различных исследователей, составляет 13–46%, 7–26% и 9–20% соответственно [31]. Кларитромицин, как уже было отмечено выше, обладает высокой активностью в отношении пневмококка и *M. catarrhalis*, а за счет активного метаболита 14-ГКМ демонстрирует и клинически значимую активность в отношении *H. influenzae*. Клиническая и микробиологическая эффективность антибиотика при лечении инфекционного обострения ХОБЛ подтверждена результатами многочисленных исследований (табл. 4).

В этом плане показательны и результаты мета-анализа, выполненного I.I. Siempos и соавторами (2007) [32], в ходе которого проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, респираторных фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии пациентов с обострением хронического бронхита бактериальной природы.

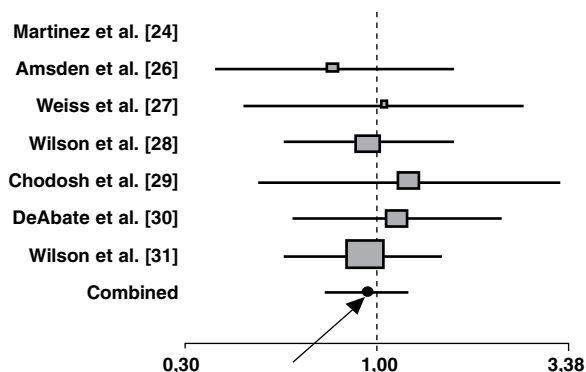


Рис. 3. Клиническая эффективность макролидов и респираторных фторхинолонов у больных, переносящих обострение ХОБЛ [38]

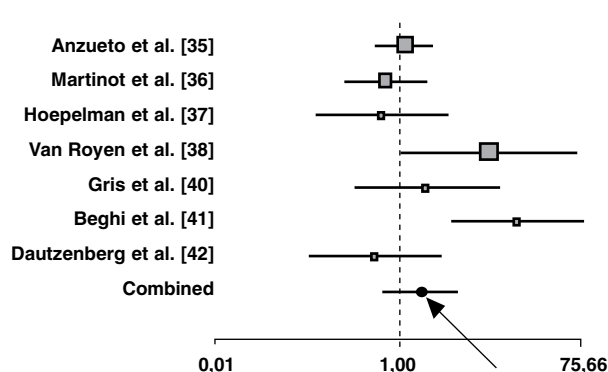


Рис. 4. Клиническая эффективность макролидов и амоксициллина/клавуланата у больных, переносящих обострение ХОБЛ [38]



Авторами проанализировано 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которых макролиды продемонстрировали сравнимую эффективность с β -лактамами антибиотиками и фторхинолонами при лечении пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (рис. 3, 4). Однако отмечено, что использование фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов хронического бронхита по сравнению с макролидами, тогда как использование амоксициллина/клавуланата сопровождалось наиболее высокой частотой развития нежелательных лекарственных реакций по сравнению с другими препаратами.

В этой связи логичным представляется положение кларитромицина (наряду с азитромицином и амоксициллином) в качестве препарата выбора для лечения пациентов, переносящих простое (неосложненное) обострение ХОБЛ (табл. 5).

Заключение

Кларитромицин был зарегистрирован Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США в 1991 году и за более чем 15-летний срок клинического применения продолжает оставаться высокоэффективным антибактериальным препаратом для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Оптимальные фармакокинетические характеристики препарата, активность в отношении актуальных микроорганизмов позволяют с прогнозируемым успехом применять его при лечении пациентов с неосложненным инфекционным обострением ХОБЛ.

Литература

1. Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A. The enigma of sepsis // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 460–467.
2. Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273. — P. 117–123.
3. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М.: Универсум Паблишинг, 1996. — С. 59–65.
4. Klein J.O. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16, №4. — P. 427–434.
5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/intro.shtml>.
6. McCaig L.F., Besser S.E., Hughes J.M. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992–2000 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 9 (4). — P. 432–437.
7. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1303–1310.
8. Benedict C.R., Rose J.A. Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock // *Circ. Shock.* — 1992. — Vol. 38. — P. 165–172.
9. Cumming A.D., Driedger A.A., McDonald J.W. et al. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis // *Am. J. Kidney Dis.* — 1988. — Vol. 11. — P. 23–32.
10. Thiemermann C., Szabo C. et al. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 267–271.
11. Ball P. Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluoroquinolones // *Infect. In. Med.* — 1991. — Vol. 8 (Suppl. A). — P. 7–17.
12. Williams J.D., Sefton A.M. Comparison of macrolide antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1993. — Vol. 31 (Suppl. C). — P. 11–26.
13. Neu H.C. The development of macrolides: clarithromycin in perspective // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1991. — Vol. 27 (Suppl. A). — P. 1–9.
14. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // *Drugs.* — 1992. — Vol. 44 (1). — P. 117–164.
15. Kees F., Wellenhofer M., Grobecker H. Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg q.d. and 250 mg b.i.d. in volunteers // *Infection.* — 1995. — Vol. 23. — P. 168–172.
16. Kohno Y., Ohta K., Suwa K. et al. Autobacteriographic studies of clarithromycin and erythromycin in mice // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1990. — Vol. 34. — P. 562–567.
17. Takeda H., Miura H., Kawahira M. et al. Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis // *Kansenshogaki Zasshi.* — 1989. — Vol. 63. — P. 71–78.
18. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin in comparison with other macrolides // *Drug Invest.* — 1993. — Vol. 6 (Suppl. 1). — P. 15–28.
19. Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов П.С. Кларитромицин: есть ли потенциал для использования в XXI веке? // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2005. — №4 (т. 7). — С. 369–392.
20. Goldman R.C., Kadam S.K. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1989. — Vol. 33, №7. — P. 1058–1066.
21. Low D.E. // *Infections in Medicine.* — 1999. — Suppl. Drug use and effect. — P. 18–23.
22. Inderlied C.B., Kolonoski P.T. et al. // *J. Infect. Dis.* — 1989. — Vol. 159. — P. 994–997.
23. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // *КМАХ.* — 2006. — №1 (т. 8). — С. 33–47.
24. Huber-Lang M.S., Rjedeman N.C., Sarma J.V. et al. Protection of innate immunity by C5aR antagonist in septic mice // *FASEB J.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1567–1574.
25. Дейкс М., Перри К. Кларитромицин пролонгированного действия. Обзор по применению препарата в лечении инфекций дыхательных путей. — Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_3563.htm.
26. Gallagher J., Fisher C., Sherman B. et al. A multicenter, open-label, prospective, randomized, dose-ranging pharmacokinetic study of the anti-TNF-alpha antibody afelimomab in patients with sepsis syndrome // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 1169–1178.
27. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Rev. Prat.* — 2004. — Vol. 54 (13). — P. 1408–1413.
28. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.
29. Mapel D., Chen J.C., George D. et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care // *Manag. Care Interface.* — 2004. — Vol. 17 (4). — P. 61–66.
30. Fein A., Fein A.M. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2000. — Vol. 6 (2). — P. 122–126.
31. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A. et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57. — P. 847–852.
32. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/print.php?sid=1538>.
33. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru>.

Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2007, №28.
Печатается в сокращении.

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 год.

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

Подписной индекс — 95 403.

Подписной купон — на обороте.

Тел.: (044) 391 31 44, факс: (044) 391 31 40,
e-mail: parubec@id-zu.com

Передплатний купон

Для оформлення передплати:

- Заповніть купон-замовлення.
- Оплатіть квитанцію в будь-якому банку (найменший комісійний збір в Ощадбанку).
- 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

Касир

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.		

Підпис платника

КВИТАНЦІЯ

Касир

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.		

Підпис платника

*Вся інформація залишається конфіденційною. Цим підтверджую свою згоду на використання моїх персональних даних редакцією журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» з метою розсилки. Власник персональних даних має право відхилити дану згоду, направивши письмове повідомлення на адресу редакції.