

СОДЕРЖАНИЕ

Лекция

НПВЛС и фармакотерапия хронической боли:
проблемы эффективности и безопасности
А.П. Викторов 5

События

VII Національний з'їзд фармацевтів України:
сьогодення та майбутнє України 13

Взгляд специалиста

Фармакоэкономика: теоретичні й практичні напрями
у світі та в Україні
О.М. Заліська, Б.Л. Парновський 14

Обзор

Проблемы терапевтического лікування цирозів печінки
О.М. Радченко 17

Чи всі бісфосфонати однакові? Подібність і відмінність
у механізмах дії та потенційний вплив на клінічну ефективність
І.Ю. Головач 22

Безпека антибіотиків при медичному застосуванні
О.П. Вікторов 26

Фармакоэкономика

Фармакоэкономичний аналіз різних режимів
антихелікобактерної терапії виразкової хвороби шлунка
та дванадцятипалої кишки
О.О. Герасимова, Ю.М. Загребельна 32

Фармакоэпидемиология

Фармакоэпидемиологическая оценка потребления пенициллиновых
антибиотиков с использованием АТС/DDD-методологии
Л.В. Яковлева, Н.А. Матяшова, Ю.В. Филиппенко 37

Аспекти реальної практики споживання антибактеріальних препаратів
за результатами інтегрованого аналізу їх продажу в аптеці
О.Я. Міщенко, С.В. Жолубак 40

Дайджест

Изучение эффективности и безопасности декскетопрофена 45

Исследование CONDOR 61

Клинические исследования

Застосування Діаліпону у хворих на неалкогольну
жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу
Л.В. Журавльова, О.В. Лавриненко 48

Влияние монотерапии габапентином на интенсивность
боли и качество жизни пациентов с хронической радикулопатией 54

Влияние Кавинтона форте на церебральную гемодинамику
и механизмы ауторегуляции мозгового кровотока у больных
с хроническим нарушением мозгового кровообращения
А.Н. Григорьева, М.В. Нестерова 58

Фармцентр информирует

Обобщенная информация о безопасности и эффективности
лекарственных средств по результатам фармаконадзора
в Украине и в мире
Е.В. Матвеева, А.П. Викторов, О.И. Евко и др. 62

Рекомендации

Фармакотерапия нейропатической боли у взрослых пациентов
в неспециализированных медицинских учреждениях
Рекомендации NICE (март 2010 г.) 65

Медикаментозное лечение хронической боли у пожилых людей
Рекомендации Американского общества гериатров (2009 г.) 68

Дополнительный прием витамина D
в качестве профилактики падений у пожилых лиц
Рекомендации Американского общества гериатров
и Общества гериатров Великобритании (2010 г.) 73

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://kiai.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>



Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40; 585-61-21

Ф рациональная ТармакоТерапия

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

ООО «Медиа-Агентство «Инфомедиа»

Генеральный директор

Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Шеф-редактор

Наталья Ткаченко

natalia_tkachenko@yahoo.com

Tkachenko@id-zu.com

Медицинский редактор

Наталья Купко

**Литературный редактор,
ответственный секретарь**

Екатерина Шполянская

Верстка

Александр Ждан

Менеджер по рекламе

Юлия Ярошко

(044) 391-31-42

y.yaroshko@id-zu.com

**Отдел подписки
и распространения**

(044) 585-61-21

Parubec@id-zu.com

Главный редактор

Викторов Алексей Павлович

Заместители главного редактора

Мальцев Владимир Иванович

Матвеева Елена Валерьевна

Редакционная коллегия

Голопыхо Лариса Ивановна

Дзяк Георгий Викторович

Казимирко Виталий Казимирович

Ковтун Людмила Ивановна

Коняева Елена Ивановна

Крамарев Сергей Александрович

Лукьянчук Виктор Дмитриевич

Посохова Екатерина Антоновна

Редакционный совет

Бабак Олег Яковлевич (Харьков)

Белоусов Юрий Борисович (Москва)

Войтенко Юрий Николаевич (Киев)

Горовенко Наталья Григорьевна (Киев)

Горчакова Надежда Александровна (Киев)

Дмитриев Виктор Александрович (Москва)

Дранник Георгий Николаевич (Киев)

Дрогвоз Светлана Мефодиевна (Харьков)

Зименковский Андрей Борисович (Львов)

Зупанец Игорь Альбертович (Харьков)

Ишмухаметов Айдар Аратович (Москва)

Коваленко Владимир Николаевич (Киев)

Колесник Николай Алексеевич (Киев)

Корпачев Вадим Валерьевич (Киев)

Кравчун Нонна Александровна (Харьков)

Лепяхин Владимир Константинович (Москва)

Напреенко Александр Константинович (Киев)

Пиняжко Олег Романович (Львов)

Поворознюк Владислав Владимирович (Киев)

Пухлик Борис Михайлович (Винница)

Рудык Юрий Степанович (Харьков)

Трахтенберг Исаак Михайлович (Киев)

Чекман Иван Сергеевич (Киев)

Черных Валентин Петрович (Харьков)

Журнал издается 4 раза в год.

Тираж 10 000 экз.

Подписной индекс – 96488.

Регистрационное свидетельство

КВ № 11388-261Р

Подписано в печать 03.11.2010 г.

Напечатано ООО «Издательский

дом «Аванпост-Прим»,

ул. Сурикова, 3, г. Киев, 03035

Редакция может публиковать матери-

алы, не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен,

географических названий и иных сведе-

ний отвечают авторы. Статьи с пометкой

*** публикуются на правах рекламы.

Ответственность за содержание реклам-

ных материалов несет рекламодатель.

Любое воспроизведение размещенных

в этом издании материалов допускается

только с разрешения редакции. Рукописи

не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции

ул. Светлицкого, 35а,

г. Киев, 04123

Тел.: (044) 391-31-46

НПВЛС и фармакотерапия хронической боли: проблемы эффективности и безопасности

А.П. Викторов,

ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины,
ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины, г. Киев

Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное прямым или вероятным повреждением ткани (Н. Merskay et al., 1979). Под термином «неприятное» подразумевается определенный комплекс ощущений — от простого дискомфорта до беспокойства, страдания, депрессии и отчаяния, надежды на облегчение состояния или смерти (R. Melzak, P. Wall, 1982).

Поэтому, как указывает Д.Р. Лоуренс (2002), один из важнейших видов помощи, которую врач может оказать больному — это научиться устранять или облегчать боль.

Необходимо подчеркнуть, что боль — это не просто восприятие, это сложное явление или синдром, в котором ощущение представляет лишь один из компонентов, и именно с ним связываются представления о боли. Для нее характерны четыре составляющих, в разной степени присущие каждому конкретному случаю:

- чувствительность к боли (ноцицепция);
- ощущение боли;
- страдание;
- поведение больного.

В связи с этим чрезвычайно важно дифференцировать острые боли, позволяющие прогнозировать их окончание, и хронические, с плохо прогнозируемой подлинностью и иногда продолжающиеся в течение всей жизни больного.

Ведущую роль в устранении проявлений или ослаблении интенсивности как острой, так и хронической боли играют анальгезирующие лекарственные средства (ЛС), уменьшающие боль разного генеза. Поэтому вопросы рациональной фармакотерапии имеют существенное значение в стратегии и тактике всего комплекса лечебных мероприятий при указанных патологических состояниях.

Препараты, облегчающие боль, спровоцированную определенным причинным фактором, или устраняющие специфический болевой синдром (например, эрготамин при мигрени, карбамазепин при невралгии, нитроглицерин при стенокардии) не относятся к классическим анальгетикам, также как и кортикостероиды, подавляющие воспалительную реакцию и обусловленную ею боль. Поэтому «истинные» анальгетики классифицируют как наркотические (действующие преимущественно на структуры центральной нервной системы и вызывающие сонливость, например, опиоиды) и ненаркотические (действи-

ющие главным образом на периферические структуры, например, аспирин). Существуют также и дополнительные средства, усиливающие действие анальгетиков. Они не являются сами по себе анальгетиками, хотя могут изменять отношение к боли, ее восприятие и нивелировать усугубляющие ее беспокойство, страх, депрессию. Такими ЛС могут быть психотропные, а также воздействующие на механизм болевых ощущений, например, устраняющие спазмы гладкой или поперечно-полосатой мускулатуры. Последнее особенно касается хронической боли.

Классическим примером упомянутого выше может служить синдром хронической боли — термин, который используют для обозначения продолжительной боли, когда вызвавшее ее заболевание прошло, например, после пояснично-крестцового радикулита (Д.Р. Лоуренс и др. 2002). При этом такая боль не всегда устраняется широко применяемыми анальгетиками. В связи с этим независимо от генеза болевого синдрома (нейрогенный, психогенный, социальный) следует осторожно относиться к выбору дозового режима последних, особенно опиоидов, которые способны вызывать развитие зависимости. В этом случае могут оказаться эффективными психотропные ЛС (антидепрессанты, нейролептики), нелекарственные методы лечения, психотерапия.

В этой статье мы хотели обратить внимание читателей на характеристику одной из ведущих фармакотерапевтических групп, применяемой при терапии хронической боли — нестероидных противовоспалительных ЛС (НПВЛС).

Современные представления о механизмах развития острого и хронического болевого синдрома

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дала определение понятия боли как неприятного сенсорного и эмоционального переживания, связанного с истинным или потенциальным повреждением ткани.

В связи с этим принято считать, что боль включает:

- собственно боль — неприятное ощущение и эмоции, связанные с возможным повреждением тканей;
- страдание — эмоциональная реакция организма на боль;
- болевое поведение — поведение больного, позволяющее врачу заключить, что пациент испытывает боль.

Основные виды боли:

- ноцицептивная;
- нейропатическая;
- психогенная.

Физическое ощущение **ноцицептивной боли** делится на группы в соответствии со связанными с причинами ее возникновения болевыми рецепторами (ноцицепторами).

При поражении связок, сухожилий, суставов или костей возникает так называемая соматическая боль. В связи с небольшим количеством болевых рецепторов в этих участках соматическая боль плохо локализована и, как правило, продолжительна. Она возникает вследствие восприятия ноцицепторами (или рецепторами других типов при сверхсильном раздражителе) синтезируемых или высвобождающихся в результате повреждения тканей веществ (киннины, гистамин, ионы H^+ в высоких концентрациях, капсаицин, вещество P, ацетилхолин, адреналин и норадреналин в низких концентрациях, ряд простагландинов).

Кроме того, простагландины, синтезируемые в процессе воспаления, повышают чувствительность болевых окончаний к медиаторам болевой чувствительности.

Вторичная активация ноцицептивной системы связана с тем, что возбуждение из спинного мозга стимулирует выделение пептидных медиаторов из других болевых окончаний. Центральные нервные структуры производят отбор и переработку информации о болевом воздействии, формируют болевое поведение, превращают чувство боли в страдание.

В организме человека наряду с механизмами формирования боли (ноцицептивная система) существуют и механизмы ее контроля (антиноцицептивная система).

Антиноцицептивная система активизируется при сильной боли, тревоге и страхе. Ее взаимосвязанные нейрогенные и гуморальные механизмы способны блокировать болевую импульсацию на всех уровнях ноцицептивной системы — от рецепторов до ее центральных структур.

Активацией антиноцицептивной системы объясняют феномен уменьшения боли с помощью точечного массажа, акупунктуры, локальной криотерапии, электроаналгезии.

Хроническая боль обычно обусловлена наличием какого-либо заболевания и сопряжена с его лечением. Это боль, которая часто приобретает статус самостоятельной болезни, продолжается длительный период времени, и причина, вызвавшая ее, в ряде случаев может не определяться. Этот вид боли больше соответствует понятию синдрома — комплекса симптомов и признаков, характерных для определенного состояния, не всегда вызванных одной и той же причиной. Хроническая боль может не зависеть от основного заболевания или повреждающего фактора и развивается по своим законам (В.Н. Бобырев и др., 2003). Международная ассоциация по изучению боли определяет ее как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления и длится более 3 мес». Однако главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, биохимические, психологические и клинические соотношения.

Одно из доказательств существования различных механизмов действия острой и хронической боли — вовлечение различных рецепторов. На постсинаптической

мембране чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга существует два типа глутаматных рецепторов: первый — рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксало-4-пропионово́й кислоты (AMPA-рецепторы) и второй — N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA-рецепторы). Рецепторы, вовлеченные в острый процесс, — это AMPA-рецепторы, тогда как в возникновении хронической боли рецепторами первостепенной важности являются NMDA-рецепторы.

При развитии хронической боли процессы поляризации и деполяризации клеточных мембран также претерпевают глубокие изменения. Субстанция P, находящаяся вместе с глутаматом в центральных терминалях первичных афферентов, при поражении нерва выделяется и активирует нейрокинин-1-рецепторы, в результате чего увеличиваются время деполяризации и внутриклеточная концентрация ионов кальция. Этот процесс активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует белковые фрагменты NMDA-рецепторов, а эти белки в свою очередь связываются с ионами магния и открывают каналы. Через открывшиеся каналы кальций начинает активно поступать внутрь клетки, повышая возбудимость мембраны с развитием стойкости деполяризации. Кроме того, ионы кальция, поступая в клетку, активируют внутриклеточные ферменты, в том числе нитрикоксидсинтазы, что вызывает синтез оксида азота. Последний играет роль свободного диффундирующего нейротрансмиттера, резко усиливающего болевую передачу. Именно с нейротрансмиттерными функциями оксида азота связывают феномен «взвинчивания», который характеризуется резким увеличением амплитуды потенциалов действия на мембране чувствительных нейронов заднего рога спинного мозга.

Активация NMDA-рецепторов обуславливает передачу спинальным нейронам более легко стимулированной боли и требует большей антиноцицептивной активности для ее устранения. Образующиеся естественные болевые киллеры организма не могут контролировать этот процесс. Даже опиоиды, дополнительно участвующие в контроле этого процесса, не могут остановить его, так как все более и более высокие их дозы необходимы для отражения лавины болевых импульсов.

Дальнейшим осложнением ситуации является то, что NMDA-рецепторы могут обуславливать образование новых соединительных окончаний нейрональных клеток. Это приводит к рассредоточению болевого сигнала. Пролонгированные болевые сигналы могут также приводить к снижению порога чувствительности и возникновению «встречного пожара» со стороны афферентных нервных клеток, таким образом возрастание количества болевых сигналов с периферических нервов помогает «увечить» хронический болевой процесс. Значит, наиболее важными в процессе возникновения хронической боли являются NMDA-рецепторы.

С учетом разных параметров выделяют следующие **виды хронической боли**:

- фантомную;
- посттравматическую;
- сопровождающуюся поражением нервной системы;
- связанную с заболеванием сердца;
- обусловленную хроническим процессом в костной, мышечной, пищеварительной системах;

- гинекологическую;
- онкологическую и др.

Каждый вид хронической боли имеет свои клинические особенности, зависящие от происхождения и механизмов ее возникновения, локализации, индивидуальных свойств личности больного, влияния когнитивных, социальных факторов, прошлого «болевого опыта» (табл. 1). Главными клиническими характеристиками такой боли являются ее длительность, монотонность, диффузный характер. Понятие «синдром хронической боли» применяют по отношению к продолжительной боли, когда вызвавшее ее заболевание уже купировано, например, после острого пояснично-крестцового радикулита, хирургического или терапевтического излечения патологического очага и др. Такая боль не устраняется широко применяемыми анальгетиками.

Таблица 1. Причины хронической боли у разных возрастных групп

Дети (от 3 до 16 лет)	Взрослые (17-65 лет)	Пожилые (старше 65 лет)
Мигрень	Головная боль напряжения	Цервикогенная головная боль
	Мигрень	Краниальный артериит
Психогенная боль	Посттравматическая	Персистирующая головная боль
Боль напряжения	Кластерная головная боль	Редко кластерная головная боль
Посттравматическая боль	Опухоли	Опухоли
Опухоли (редко, в основном ствола мозга и задней черепной ямки)	Хроническая субдуральная гематома	Хроническая субдуральная гематома
	Цервикогенная	Глаукома
	Глаукома	Болезнь Педжета (деформирующий остит)

Длительное болевое воздействие характеризуется прогрессирующим ростом влияния психологических факторов на механизмы боли. Формирование хронической боли в большей степени зависит от комплекса психологических факторов, нежели от характера и интенсивности периферического воздействия. Вариантом хронической боли являются психогенные боли, когда периферическое воздействие может отсутствовать либо играть роль запускающего или предрасполагающего фактора. При психогенных болях определяется только их локализация (кардиалгия, абдоминалгия, цефалгия).

В возникновении хронической боли особую роль играет депрессия, и возникающий на ее фоне синдром обозначают как «депрессия-боль». Часто депрессия протекает скрыто, не осознается самими пациентами, и единственным ее проявлением может быть хроническая боль. В свою очередь хроническая боль является излюбленной маской скрытой депрессии. Тесная связь депрессии с хронической болью объясняется общими биохимическими механизмами.

Не все хронические боли обусловлены психическими нарушениями. Онкологические заболевания, болезни суставов, ишемическая болезнь сердца и др. сопровождаются хроническими болями, но чаще ограниченной локализации. Однако следует учесть возможность возникновения и на этом фоне синдрома депрессия-боль.

Одним из видов хронической боли есть *нейропатическая боль*, имеющая ряд особенностей, отличающих ее как клинически, так и патофизиологически от ноцицептивной боли (Bowsher, 1988):

1. Нейропатическая боль имеет характер дизестезии. Патогномоничными характеристиками для нее считаются определения: обжигающая и стреляющая боль (чаще — тупая, пульсирующая или давящая).

2. В подавляющем большинстве случаев нейропатической боли отмечается частичная потеря чувствительности. Характерны вегетативные расстройства, такие как снижение кровотока, гипер- и гипогидроз в болевой области. Боль часто усиливает или сама вызывает эмоционально-стрессовые нарушения.

3. Обычно отмечается аллодиния (означающая болевое ощущение в ответ на низкоинтенсивные, в нормальных условиях не вызывающие боли, раздражители). Например, легкое прикосновение, дуновение воздуха или причесывание при тригеминальной невралгии вызывает в ответ «болевого залп» (Kugelbarg, Lindblom, 1959). Более ста лет назад Trousseau (1877) отметил сходство между пароксизмальной стреляющей болью при тригеминальной невралгии и эпилептическими припадками. В настоящее время известно, что все стреляющие неврогенные боли могут лечиться антиконвульсантами (Swerdlow, 1984).

4. Необъяснимой характерной чертой даже резкой нейропатической боли является то, что она не мешает засыпанию пациента. Однако если даже больной заснет, он внезапно просыпается от сильной боли.

5. Нейрогенная боль невосприимчива к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах. Это демонстрирует то, что механизм нейрогенной боли отличен от опиоид-чувствительной ноцигенной боли.

Нейропатическая боль представлена двумя основными компонентами: спонтанной (стимулнезависимой) болью и индуцированной (стимулзависимой) гипералгезией. Повреждения вызывают активацию вторично сенсibilизированных нейронов, что проявляется болью — вторичной гипералгезией. Сенсibilизация нейронов задних рогов ведет к снижению болевого порога и развитию аллодинии, т. е. к проявлению болевых ощущений на раздражение, которое в норме ими не сопровождается (например, тактильное). Изменения возбудимости центральных отделов ноцицептивной системы, связанные с развитием вторичной гипералгезии и аллодинии, описываются термином «центральная сенситизация». Центральная сенситизация характеризуется тремя признаками: появлением зоны вторичной гипералгезии, усилением ответа на надпороговые раздражения, появлением ответа на подпороговое раздражение. Эти изменения клинически проявляются гипералгезией на болевые стимулы, распространяющейся гораздо шире зоны повреждения, и включают возникновение гипералгезии на неболевую стимуляцию.

При гипералгезии различают первичную и вторичную формы, которые неоднородны. Первичная представлена тремя типами — тепловой, механической и химической; вторичная гипералгезия — механической и холодовой.

Таким образом, хроническая физиологическая боль является многокомпонентной реакцией организма на повреждение, которая тесно связана с двигательными, сенсорными, вегетативными, эмоциональными и анали-

тическими системами головного и спинного мозга. Знание этих механизмов позволяет выработать патофизиологически обоснованную стратегию фармакотерапии в каждом конкретном случае.

Многообразие механизмов и проявлений длительно существующих болевых синдромов свидетельствует, что устранение хронической боли является особенно трудной задачей в плане выбора фармакотерапевтических подходов.

В настоящее время среди общих принципов лечения боли выделяют:

I. Немедикаментозную терапию.

II. Лекарственную терапию.

Несмотря на существование достаточно эффективных немедикаментозных подходов к обезболиванию, основной достижения хорошего лечебного эффекта является медикаментозная терапия. При этом следует помнить, что основной задачей становится избавление пациентов от боли с минимальными побочными реакциями (ПР), вызываемыми приемом ЛС.

Принципы фармакотерапии болевого синдрома: анальгетические лекарственные средства

Согласно рекомендациям ВООЗ (1985-1992 гг.), лекарственная терапия боли, которая характеризуется тенденцией к хронизации, должна проводиться поэтапно, в соответствии с тем, насколько клинически выражено страдание пациента и его влияние на качество жизни. В связи с этим рациональная фармакотерапия боли подразумевает использование потенциальной анальгетической возможности отдельных ЛС либо возможность поэтапного расширения терапевтической активности. В практике терапии хронической боли следует говорить не столько о купировании ее проявлений, сколько об облегчении состояния больного. Учитывая различия в патогенезе болевых симптомов, возможностей для облегчения состояния чрезвычайно много.

Принципы фармакотерапии боли (World Health Organization, 1986; Vancouver Hospice Program, 1989):

1. Помните, что боль при правильном использовании анальгезирующих препаратов в большинстве случаев уменьшается.

2. Избегать одновременного введения нескольких медикаментов, принадлежащих к одной группе (например, ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота).

3. Помните, что не все виды болей реагируют на наркотические болеутоляющие средства (например, болезненные спазмы пищеварительного тракта или заднего прохода), а некоторые, например костно-суставные боли, могут требовать назначения сочетания наркотических и ненаркотических анальгетиков.

4. При отсутствии терапевтического эффекта после применения анальгетика в течение 12 ч следует рассмотреть целесообразность увеличения его дозы (избегая при этом введения дополнительных доз того же препарата, а также сокращения промежутков времени между отдельными приемами) или принять решение об использовании более сильных средств.

5. Не следует назначать больным, страдающим хроническими болями, препараты «по требованию», так как это связано с необходимостью применения значительно больших доз ЛС и имеет отрицательное психологическое действие.

6. Во время лечения болеутоляющими средствами следует одновременно уделять внимание терапии сопутствующих нежелательных симптомов (изжога, тошнота, запоры).

При разработке любого плана фармакотерапии хронической боли следует исходить из нескольких следующих принципов:

1) **Принцип индивидуализированного подхода:** обезболивающий эффект препаратов может широко варьировать у одного и того же пациента. В связи с этим дозы, способ введения, а также лекарственная форма должны определяться строго индивидуально (особенно у детей), с учетом интенсивности боли и на основании регулярного мониторинга.

2) **Принцип «лестницы»** (ступенчатое обезболивание – «анальгетическая лестница»): последовательное использование анальгезирующих препаратов основывается на единых (унифицированных) диагностических подходах, позволяющих определять в динамике изменение состояния пациента и, соответственно, менять лекарственное средство (рис. 1).

Следует помнить, что если эффективность препарата (например, кодеина) снижается, то нужно переходить к назначению безусловно более сильного средства (например, морфина), но не препарата, аналогичного первому (в данном случае – кодеину) по активности.

В лечении различных видов боли, при которых обычные анальгетики проявляют слабую или частичную эффективность, в дополнение могут быть использованы разнообразные вспомогательные препараты, так называемые адьюванты (например, антидепрессанты).

3) **Принцип своевременности введения:** интервал между введениями препарата определяется в соответствии со степенью тяжести боли и фармакокинетическими особенностями.

		Сильная боль	
	Умеренная боль - сильная боль	Боль продолжается или усиливается	
	Умеренная боль	Боль продолжается или усиливается	Сильный опиоид ± неопиоидный препарат (НПВЛС) ± адьювант
Слабая боль	Боль продолжается или усиливается	Слабый опиоид ± неопиоидный препарат (НПВЛС) ± адьювант	
Неопиоидный препарат (анальгетик, НПВЛС)	Неопиоидный препарат (НПВЛС) ± адьювант		

Рисунок 1. Принцип последовательного использования анальгезирующих препаратов – «анальгетическая лестница»

ностями действия препарата и его формы. Дозы должны вводиться регулярно для того, чтобы предотвратить боль, а не устранять ее после того, как она возникает. Возможно использование ЛС длительного действия, но они должны быть дополнены (при необходимости!) препаратами быстрого действия для снятия внезапной боли.

Тактической задачей является подбор дозы, которая избавила бы пациента от боли на период до введения следующей дозы препарата. Для этого крайне важно регулярно следить за уровнем боли и вносить необходимые коррективы.

В настоящее время основным способом предупреждения и купирования боли, в том числе и хронической, является применение ЛС. Термином «**болеутоляющие средства**» принято обозначать вещества, которые при резорбтивном действии избирательно угнетают болевую чувствительность. К ним относятся препараты разных фармакологических групп, среди которых есть ЛС, непосредственно не оказывающие анальгезирующего действия, но использующиеся в комплексной терапии (В.Н. Бобырев и соавт., 2003):

1. Лекарственные средства центрального действия

1.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики:

- а) антагонисты опиоидных рецепторов: морфин, промедол, просидол, фентанил, алфентанил, пиритрамид;
- б) агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов: пентазоцин, бупренорфин, буторфанол, налбуфин, налорфин.

1.2. Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью. Ингибиторы ЦОГ преимущественно в ЦНС — ненаркотические анальгетики, производные пара-аминофенола: парацетамол.

1.3. α_2 -Адреномиметики: клофелин, гуанфацин.

1.4. Блокаторы натриевых каналов мембран: карбамазепин, дифенин, ламотриджин, мексилетин.

1.5. Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина, норадреналина): амитриптилин, имизин, доксерпин, циталопрам.

1.6. Антагонисты возбуждающих аминокислот: кетамин (в субнаркотических дозах), декстрометорфан, мепамтин.

1.7. Средства для наркоза: закись азота, трилен, метоксифлюран.

1.8. Местные анестетики: новокаин, лидокаин, ропивакаин, артикаин.

1.9. Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов: димедрол, пипольфен, астемизол.

1.10. ГАМК_B-миметики: баклофен, фенибут, натрия оксibuтират.

1.11. Блокаторы кальциевых каналов:

- а) блокаторы каналов L-типа: верапамил, нимодипин;
- б) блокаторы каналов N-типа: SNX-111.

1.12. Вещества смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты): трамадол, нефопам.

2. Лекарственные средства периферического действия

Ингибиторы ЦОГ в периферических тканях и ЦНС — ненаркотические анальгетики из групп пропионовой кислоты, салицилатов, производных пиразолона, антралиновых кислот и др.: ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, напроксен, кислота ацетилсалициловая, анальгин, мефенамовая кислота, мелоксикам, лорноксикам, нимесулид, целекоксиб.

3. Разные лекарственные средства, используемые в лечении болевых синдромов

3.1. Антагонисты серотониновых рецепторов 5-НТ₁: суматриптан, золмитриптан.

3.2. Блокаторы серотониновых рецепторов: метисергид, пизотифен.

3.3. Адренолитики: пропранолол, надолол, метопролол.

3.4. Препараты алкалоидов спорыньи: эрготамин, дигидроэрготамин, кафергон.

3.5. Спазмолитики миотропного действия: папаверин, но-шпа, нитроглицерин, аминофиллин.

3.6. Спазмолитики, влияющие на функцию медиаторных систем (М-холинолитики): атропин, метацин, пирензепин, платифиллин, букоспан.

3.7. Нейролептики: левомепромазин, хлорпромазин, дроперидол.

3.8. Транквилизаторы: диазепам, медазепам, феназепам, лоразепам.

3.9. Миорелаксанты: мидокалм, сирдалуд.

3.10. Витамины группы В: тиамин, пиридоксин.

3.11. Тиреокальцитонин.

3.12. Соматостатин.

3.13. Средства с анальгезирующим действием для местного применения: анестезин, димексид, финалгон, фастум-гель.

3.14. Природные растительные средства для местного использования (препараты прополиса, корень аира).

Девиз к рекомендациям ВОЗ по лечению боли гласит: «Назначать правильный медикамент в правильный момент и в правильной дозировке». В этой связи ВОЗ представила свою классификацию анальгетиков (табл. 2).

Подбор индивидуального фармакологического лечения для каждого пациента зависит от многих факторов, включая источник, причину и патофизиологический механизм боли, а также наличие сопутствующих состояний.

Кардинальной ошибкой в лечении боли является сведение всех терапевтических альтернатив к приему только анальгетика. Это относится к лечению всех без исключения «амбулаторных» болевых синдромов, таких как головная, поясничная боль, абдоминалгия, кардиалгия (стенокардия), и даже таких, как герпетическая невралгия, тригеминалгия, ожоговая боль.

Не следует забывать о необходимости назначения симптоматических и добавочных средств (адьювантов). В качестве примера изложенного подхода можно привести фармакотерапию хронической боли в пояснице (табл. 3).

При лечении хронического болевого синдрома необходимо руководствоваться основными рекомендациями ВОЗ (В.Н. Бобырев и др., 2003):

1. Следовать принципу: нужный препарат, в нужной дозе, в нужное время;

2. Добиваться анальгетического комфорта при минимальной дозе препарата;

3. Стремиться к поиску и использованию оптимальной дозы препарата, а не заменять его более сильными;

4. Больше следует остерегаться недостаточной дозы препарата, чем его передозировки;

5. Необходимо помнить, что пероральные формы препаратов менее эффективны, чем парентеральные, однако эффект в этом случае развивается медленнее и является более продолжительным;

Таблица 2. Классификация анальгетических лекарственных средств (ВОЗ, 1986)

Центральнодействующие лекарственные средства (опиаты) – способны оказывать более сильное действие, чем другие, но и способны вызывать активную лекарственную зависимость	Анальгезирующее действие путем связывания с опиатными рецепторами. Антагонисты μ -, κ -, δ -рецепторов. Частичные антагонисты μ -, δ -рецепторов.	Морфин, кодеин, пентазоцин, налбуфин, бупренорфин
Периферически действующие лекарственные средства (неопиаты) – основным принципом действия является торможение синтеза простагландинов, которое играет важную роль в локальных механизмах боли и воспаления, в процессах передачи боли	Анальгезирующее действие путем торможения синтеза простагландинов. Вещества, терапевтический эффект применения которых зависит от дозы и степени анальгезирующего действия	Ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен, мелоксикам, нимесулид и др.
Вторичные анальгетики (адьюванты) – вещества, влияющие на нервные и/или психические процессы – моторно-мотивационные и когнитивные компоненты боли (болевое поведение)	Прямого анальгезирующего действия не оказывают. Антikonвульсанты, анксиолитики, мышечные релаксанты, нейролептики, антидепрессанты, психостимуляторы	Финлепсин, диазепам, баклофен, тизанидин, аминазид, амитриптилин, пароксетин и др.

Таблица 3. Фармакотерапия хронической боли в пояснице

Препараты или класс препаратов	Рекомендуемая дозировка	Параметры мониторинга
Ацетаминофен	Перорально 325-650 мг каждые 4-6 часов или 1000 мг до 4 раз в день (макс 4000 мг/день)	Почечная и печеночная функции
НПВЛС	Зависит от химической структуры и активности	Гемограмма, химический профиль, артериальное давление
Наркотические анальгетики	Перорально 10-30 мг морфина или его эквивалента каждые 3-4 часа	Ритм дыхания, психическое состояние, активность пищеварительного тракта, признаки и симптомы абстиненции
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин)	Перорально по 10-25 мг ежедневно, затем 10-25 мг раз в 3-5 дней (макс 150 мг/день)	ЭКГ, артериальное давление, масса тела
Трамадол	Перорально 50-100 мг каждые 4-6 часов (макс 400 мг/день). Трамадол с пролонгированным действием перорально 100 мг/день (макс 300 мг/день). Трамадол/ацетаминофен перорально 37,5/325 мг каждые 4-6 часов (макс 8 таб./день)	Ритм дыхания, психическое состояние, активность пищеварительного тракта, признаки и симптомы абстиненции

6. При неэффективности анальгезирующего средства необходимо назначать более сильный препарат, а не другой аналог того же класса.

Ненаркотические анальгетики. НПВЛС

К классическим представителям неопиоидных анальгетиков относят преимущественно препараты НПВЛС: салицилаты (кислота ацетилсалициловая), производные пиразолона (метамизол натрия), а также пара-аминофенола – ацетаминофен (парацетамол). Неопиоидные анальгетики оказывают болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Их используют обычно при лечении болевых синдромов незлокачественного происхождения. Все эти ЛС обладают рядом общих характеристик:

- широко применяются для лечения боли умеренной интенсивности, связанной главным образом с воспалительными процессами;
- менее эффективны при интенсивных болях и уступают по силе действия опиоидным препаратам;
- доступны для амбулаторного лечения и не требуют участия медицинского персонала;
- при их использовании может быть получена дополнительная анальгезия в комбинации с адьювантными средствами и опиоидами;
- имеют ограничения по дозе, при дальнейшем увеличении которой анальгетический эффект не усиливается;
- не вызывают развития толерантности или физической зависимости;
- многие из этих препаратов по стоимости доступны для широкого круга пациентов.

Более удобной является классификация, учитывающая как химическую структуру, так и механизм действия НПВЛС.

Классификация НПВЛС по химической структуре и механизму действия (Насонова В.А. и др., 2002, А. Гилман и др., 2006)

I. Селективные ингибиторы ЦОГ-1

1. Производные арилкарбоновой кислоты

A. Производные салициловой кислоты (салицилаты)

- Ацетилсалициловая кислота
- Дифлунизал
- Бенорилат
- Трисалицилат
- Салицилат натрия

II. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

1. Производные кислот

1.1 Арилкарбоновые кислоты

A. Производные антралиновой кислоты (фенаматы)

- Флуфенамовая кислота
- Мефенамовая кислота
- Меклофенамовая кислота
- Нифлумовая кислота

1.2 Арилалкановые кислоты

A. Производные арилуксусной кислоты

- Диклофенак натрия
- Фенклофенак

Б. Производные гетероарилуксусной кислоты

- Толметин
- Кеторолак
- Зомепирак
- Триметамин

В. Производные индол/инденуксусной кислоты

- Индометацин
- Сулиндак

- Г. Производные арилпропионовой кислоты
- Ибупрофен
 - Фенопрофен
 - Флурбипрофен
 - Фенбуфен
 - Кетопрофен
 - Тиапрофеновая кислота
 - Напроксен

1.3 Эноликовые кислоты

А. Производные пиразолона (пиразолидиндионы)

- Фенилбутазон
- Азапропазон
- Оксифенилбутазон
- Фепразон

Б. Оксикамы

- Пироксикам
- Судоксикам
- Изоксикам

2. Некислотные производные

- Флурпроквазон
- Набуметон
- Флузизон
- Проквазон
- Тиноридин
- Тиармид
- Колхицин
- Буфексамак
- Эпиразол

3. Комбинированные препараты

- Артротек (диклофенак + мизопрофол)
- Абене (фенилбутазон + дексаметазон)
- Аспифат (ацетилсалициловая кислота + сукральфат) и др.

III. Селективные ингибиторы ЦОГ-2

1. Производные кислот

1.1. Оксикамы

- Мелоксикам

2. Производные коксибов

2.1. Производные дифенилпиразола

- Целекоксиб
- Вольдекоксиб
- Парекоксиб

2.2. Производные дифенилфуранона

- Рофекоксиб

2.3. Производные индолуксусной кислоты

- Этодолак

2.4. Производные сульфанилидов

- Нимесулид

Механизм анальгетического действия НПВЛС

С середины XIX в. проблема устранения боли заняла важное место в медицинской практике. Первыми лекарственными средствами, которые начали применяться с этой целью, стали НПВЛС.

Исторически сложилось так, что НПВЛС относятся к слабым анальгетикам. Однако эффективность анальгезирующего действия зависит от природы боли и ее интенсивности. Например, при постоперационном болевом синдроме НПВЛС нередко оказываются более эффективными, чем наркотические анальгетики. Их назначение наиболее рационально в тех случаях, когда на фоне воспаления повышается чувствительность болевых рецепторов и они реагируют на минимальное механическое и химическое раздражение.

Боль при воспалении и повреждении тканей обусловлена стимуляцией болевых рецепторов на фоне гиперплазии, во многом связана с повышенной возбудимостью нейронов в спинном мозге — так называемая центральная сенситизация (А. Гилман и др., 2006). Она связана, прежде всего, с выбросом брадикинина, образующегося из кининогена плазмы, и цитокининов — ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8. Все они вызывают выделение простагландинов

и, вероятно, других медиаторов боли. В возникновении последней участвуют также нейропептиды: вещество Р и кальцитониноподобный пептид.

Высокие дозы простагландинов E_2 и $E_{2\alpha}$, которые раньше вводили внутримышечно или подкожно для прерывания беременности, вызывали сильную боль в месте инъекции. Введение простагландинов внутривенно сопровождается болью по ходу сосуда и головной болью. Повышение чувствительности к механическим и химическим раздражителям связывают со снижением порога возбудимости болевых рецепторов (окончаний нервных волокон группы С). НПВЛС не устраняют боль и гипералгезию, вызванные введением простагландинов, то есть обезболивающий эффект связан именно с блокадой синтеза этих веществ. Однако есть данные, что уменьшение боли под действием НПВЛС может быть обусловлено и другими механизмами (например, снижением болевой чувствительности нейронов [А. Гилман и др., 2006]).

Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о непосредственном влиянии определенных НПВЛС или близких к ним препаратов (например, парацетамола) на центральные структуры ноцицептивной системы (кора головного мозга, медиальные и латеральные ядра таламуса и др.).

Принципы выбора при хронической боли

Следует отметить, что в основном боль носит не хронический, а преходящий приступообразный характер. Препараты для купирования боли должны обладать предельными свойствами:

1. Быстрым и полным всасыванием в организм и попаданием в системный кровоток;
2. Быстрым наступлением анальгетического эффекта;
3. Быстрым и полным выведением из организма.

Хотя все НПВЛС в той или иной мере отвечают этим требованиям, однако наиболее эффективными анальгетиками для купирования острого болевого приступа сегодня считаются: диклофенак, ибупрофен, кеторолак, нимесулид, толметин, фенпрофен, флурбипрофен, кетопрофен.

По выраженности обезболивающего действия анальгетики можно расположить в следующем порядке: кетопрофен, лорноксикам, пироксикам, мелоксикам, нимесулид > кеторолак > диклофенак, ацеклофенак > кислота тиапрофеновая > напроксен, целекоксиб > индометацин > бутадиион > анальгин > ибупрофен > парацетамол > кислота ацетилсалициловая. Для парацетамола характерен только центральный механизм обезболивания. Активность ненаркотических анальгетиков в 15-100 раз ниже, чем наркотических. Центральный компонент обезболивающего действия имеет особое значение при лечении фибромиалгии и миофасциального болевого синдрома.

В 2000-2010 гг. под эгидой Организации Объединенных Наций, Всемирной организации здравоохранения, при поддержке правительств 120 стран мира и более чем 750 международных организаций проводится Международная декада, посвященная костно-мышечным заболеваниям (The Bone and Joint Dekade 2000-2010). По своей распространенности и клинико-социальным последствиям эти заболевания конкурируют с сердечно-сосудистыми. Именно боль является тем фактором, который наиболее серьезно снижает качество жизни пациентов, а также заставляет их обращаться к врачу.

Например, в ревматологии выделяют два основных вида артралгии – воспалительную и механическую. Боль в суставах ночью и утром, часто сопровождается утренней скованностью. После разминки выраженность боли и скованность уменьшаются. Симптоматика такого рода характерна для воспалительного процесса, возникающего в результате реакции иммунной системы на чужеродные антигены, когда иммунный ответ не обеспечивает элиминацию повреждающего фактора, и он персистирует в организме, поддерживая хроническое течение патологического процесса. В пораженном суставе накапливаются нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты, макрофаги, которые вырабатывают противовоспалительные цитокины, простагландины, лейкотриены, свободные кислородные радикалы и другие соединения, являющиеся медиаторами воспаления.

В настоящее время показания к применению НПВЛС с анальгетиками сводятся к следующему:

- послеоперационная боль (иногда ненаркотические анальгетики назначают в комбинации с наркотическими – пиритрамидол, трамадол, пентазоцин);
- болевой синдром при ушибах костей, суставов, растяжении, разрыве связок, трещинах костей и других незначительных травмах, включая спортивные;
- головная боль (включая мигрень) и зубная боль;
- невралгия, миозит простудной и травматической природы (ненаркотические анальгетики применяют внутрь и местно в форме мази, геля, лосьона, крема).
- острый болевой синдром при спазмах внутренних органов и менструациях (ненаркотические анальгетики вводят в комбинации со спазмолитиками).

Принципы применения ненаркотических анальгетиков, а также препаратов из группы НПВЛС:

1. При выборе анальгетика необходимо учитывать соответствие выраженности болевого синдрома и силы обезболивающего действия препарата. При отсутствии эффекта в течение 3-4 дней необходимо произвести замену ЛС на более эффективное.

2. Для лечения острой и хронической боли обязательно следует учитывать фармакокинетические свойства анальгетиков:

- а) согласно рекомендациям ВОЗ, при острых болевых синдромах следует применять анальгетики, которые по параметрам фармакокинетики (всасывание, выделение) соответствуют этому типу боли (ибупрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота, мефенамовая кислота, толметин, парацетамол и др.), но не использовать препараты, которые не удовлетворяют по фармакокинетическим параметрам;
- б) при хронической умеренной боли целесообразно использовать анальгетики с длительным действием (оксикамы, солпафлекс, ибупрофен ретард, кетонал-ретард, нимесулид, диклофенак ретард, др).

3. Следует тщательно определять нужную для клинического эффекта дозу:

- а) в острых случаях использовать повышенные дозы;
- б) при длительном курсовом лечении целесообразно начинать с полной суточной дозы, а при достижении эффекта рекомендуется перевести больного на поддерживающую дозу (1/4-1/6 терапевтической дозы).

4. Необходимо правильно выбирать пути введения препарата:

- а) в острых случаях следует назначать препараты для парентерального введения (кеторолак, кетопрофен, ксефокам, диклофенак, аспизол).
- б) при заболеваниях желудочно-кишечного тракта применять ректальные способы введения (или парентеральные);
- с) целесообразно, при необходимости, использовать одновременно общее и местное назначение анальгетиков (эффективность обезболивания при этом усиливается).

5. При болевых синдромах рекомендуется синхронизировать прием препаратов с максимальной выраженностью боли в течение суток, а при необходимости использовать превентивное назначение анальгетиков.

6. Следует избегать назначения потенциально токсических препаратов или их комбинации:

- а) аспирин, бутадиион, индометацин – не использовать при склонности к задержке жидкости в организме;
- б) индометацин – не назначать при психических нарушениях у больного;
- с) анальгин, бутадиион – не применять у больных с лейкопениями;
- д) аспирин не использовать у детей (до 12 лет) при вирусной инфекции.

7. Длительность фармакотерапии следует определять с учетом характера болевого синдрома, общего состояния организма, индивидуальной переносимости препаратов:

- а) длительно не следует назначать анальгин, бутадиион, кеторолак, индометацин;
- б) можно использовать длительно (под контролем побочного действия) нимесулид, мелоксикам, парацетамол (или другие малотоксические ЛС).

8. Использовать при необходимости комбинации с другими препаратами, усиливающими обезболивающий эффект.

Комбинировать два препарата из группы неопиоидных анальгетиков не рекомендуют в связи с возрастанием числа побочных действий. Иногда целесообразны следующие комбинации: «аспирин + парацетамол» или «ибупрофен + парацетамол», «диклофенак + парацетамол», «нимесулид + парацетамол».

9. Максимально следует ограничивать применение ЛС при беременности и лактации.

Продолжение следует

VII Національний з'їзд фармацевтів України: сьогодення та майбутнє України

15-17 вересня 2010 року Харків зустрічав делегатів, гостей та учасників VII Національного з'їзду фармацевтів України. У з'їзді взяли участь близько 1200 представників фармацевтичного сектору. Під час заходу було розглянуто такі важливі теми, як основні напрямки державної політики у сфері обігу лікарських засобів; розвиток фармацевтичної промисловості України; проблеми аптечної справи, інформаційна епоха фармації тощо.

15 вересня в стінах Національного фармацевтичного університету було проведено відкриття музею Історії фармації. Делегати, гості та учасники з'їзду оглянули експозиції музею і скульптурні композиції «Фармація у віках» та відвідали храм. Подальша урочиста програма продовжилась у Харківському національному академічному театрі опери та балету імені М. В. Лисенка відкриттям виставки «Фармація України: сьогодення та майбутнє». Учасниками виставки були і вітчизняні компанії, і представництва іноземних фармацевтичних компаній (Росії, Білорусі, Великобританії, Німеччини, Словенії, США, Франції, Ісландії).

Фармацевтичну громадськість привітали Президент України – Віктор Федорович Янукович, Голова Верховної Ради України – Володимир Михайлович Литвин, Прем'єр-міністр України – Микола Янович Азаров. За дорученням Кабінету Міністрів України в з'їзді взяв участь Віце-прем'єр-міністр України – Віктор Миколайович Тихонов. Все це свідчить про те, з якою увагою керівництво нашої країни ставиться до проблем фармацевтичної громадськості. Протягом трьох днів роботи з'їзду були заслухані 49 доповідей з найактуальніших питань фармації. Хочеться особливо відзначити програмну доповідь міністра охорони здоров'я України Зіновія Миколайовича Митника, в якій він висвітлив конкретні шляхи реформування та розвитку системи охорони здоров'я і місце фармації в цій системі. Валентин Петрович Черних презентував знакові видання фармації України – фармацевтичну енциклопедію, Державну фармакопею України, Державний формуляр

лікарських засобів та інші цікаві видання. 16 вересня нами була проведена урочиста церемонія прийняття Етичного кодексу фармацевтичних працівників України, який був доопрацьований з урахуванням пропозицій та зауважень, що надійшли до Міністерства охорони здоров'я України від фахівців фармацевтичного сектору з різних регіонів країни. 17 вересня на базі Національного фармацевтичного університету відбулась науково-практична конференція, що включала наукові симпозиуми за 11 напрямками; дискусії за круглим столом з питань розвитку фармацевтичної освіти, управління якістю у галузі створення, виробництва та обігу лікарських засобів, фармацевтичного права, нано-

технологій та інформаційних технологій у фармації; науково-освітній семінар з питань репродуктивної фармакології, а також ділова зустріч з актуальних проблем регулювання у фармації.

Згідно з рішенням з'їзду, наступний VIII Національний з'їзд фармацевтів України буде проведений у м. Харкові у 2015 році.

Організаційний комітет висловлює найширші слова подяки кожному делегату, учаснику та гостю за особисту присутність та активну участь у роботі VII Національного з'їзду фармацевтів України. Сподіваємось, що і як завжди, наші спільні зусилля стануть підґрунтям для поліпшення якості охорони здоров'я населення України.



Фармакоеконіміка: теоретичні й практичні напрями у світі та в Україні

О.М. Заліська, Б.Л. Парновський,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Провідною характеристикою прогресу є розвиток науки, інтенсивні процеси встановлення взаємозв'язків між дисциплінами, які раніше вважалися традиційно самостійними. При цьому наука визначається як організаційна та інформаційна система для отримання нових знань [2]. Відповідно, «нова дисципліна повинна бути постачальником інформації, необхідної для прийняття рішень і водночас розробляти методи для їх впровадження в практику».

Фармакоеконіміка (pharmacoeconomics) – сучасна наука, яка активно розвивається з 70-х років ХХ ст. у країнах Заходу. Вона виникла для вирішення диспропорції між зростаючими потребами фармакотерапії та обмеженими фінансами держави [22]. За даними ВООЗ, у жодній країні світу потреби національної охорони здоров'я не фінансуються повністю, тому оптимізація витрат є глобальною проблемою.

Назва науки походить від слів: «*pharmaco*» – лікарський засіб та «*economy*» – управління господарством. Перша монографія з фармакоеконіміки «Принципи фармакоеконіміки» (Principles of Pharmacoeconomics) видана Реймондом Таунсендом (R. Townsend), Лайлом Бутменом (L. Bootman) та Вільямом МакГеном (W.F. McGhan) у 1991р. [22]. У ній наведено визначення: «*Фармакоеконіміка описує та аналізує витрати на фармакотерапію для медичної системи й суспільства та якість життя внаслідок лікування, пов'язаного з використанням нових лікарських засобів*».

З 1995 р. діє **Міжнародне товариство фармакоеконімічних досліджень** (МТФЕД; International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – ISPOR), яке розвиває і координує фармакоеконімічні дослідження у світі. **Головна мета МТФЕД – впроваджувати результати фармакоеконімічних досліджень у практику охорони здоров'я, щоб гарантувати, що суспільство обмежені ресурси охорони здоров'я розподіляє мудро, справедливо та ефективно.**

За визначенням МТФЕД: «**фармакоеконіміка** – це наукова дисципліна, яка оцінює повну вартість фармацевтичних препаратів, обслуговування і програм для медичної допомоги. Вона зосереджується на терапевтичних, економічних і гуманістичних аспектах медичної допомоги для профілактики, діагностики, лікування захворювань. Фармакоеконіміка забезпечує інформацією для оптимального розподілу ресурсів охорони здоров'я».

Фармакоеконімічний аналіз (pharmacoeconomic analysis) (ФА) – це дослідження, ідентифікація та порівняння терапевтичних результатів (якості життя) і фінансових витрат альтернативних медичних технологій, фармацевтичних послуг та визначення їх переваг для окремої особи, системи охорони здоров'я, суспільства [23]. Основні методи ФА – «вартість–ефективність» (cost-effectiveness), «мінімізація вартості» (cost-minimization), «вартість–користь» (cost-utility), «вартість–вигода» (cost-benefit), «вартість захворювання» (cost of illness) – та їх застосування детально розглянуті у нашій публікації (Рациональна фармакотерапія. – 2008. – № 1) [11]. Саме ФА надає інформацію для визначення гарантованого обсягу надання медичної допомоги та відшкодування витрат на лікарське забезпечення населення.

На сучасному етапі розвивається метод ФА «вплив на бюджет» (budget impact analysis), який доповнює результати методу «вартість–ефективність» і, використовуючи моделювання, оцінює зміни у бюджетних витратах при застосуванні нової медичної технології у порівнянні з традиційною. Використовується керівниками у національних програмах охорони здоров'я для планування бюджету, прогнозування розмірів страхових платежів при впровадженні медичної технології [23]. З'явилися нові об'єкти досліджень: лікарські рослинні засоби, гомеопатичні препарати, лікарські форми екстемпорального виготовлення для забезпечення персоналізованої фармакотерапії [24, 28].

Результативність науки залежить не лише від рівня управління, але і від методів збору, обробки та поширення наукових знань. Активне формування інформаційних зв'язків між науковцями та їх організаціями, каналів передачі інформації є специфічною ознакою науки як системи для створення нових знань. Для розповсюдження та обміну інформації з фармакоеконіміки МТФЕД створило інтернет-сторінку і видало глосарій з фармакоеконіміки, що включає більше 400 термінів, для практичного використання у системі охорони здоров'я [23, 24].

Провідну роль у процесі наукових комунікацій відіграють періодичні видання. У світі публікується журнал «Фармакоеконіміка» (Pharmacoeconomics), МТФЕД видає журнал «Value in Health», газету «ISPOR Connections», у яких представляються результати світових фармакоеконімічних досліджень, матеріали з конгресів [25–28]. Наукова інформація з фармакоеконіміки накопичується

у документальній формі, найчастіше у вигляді публікацій, причому ріст кількості матеріалів з ФА описується експоненціальною залежністю.

В Україні основними джерелами інформації з фармако-економіки є періодичні видання «Вісник фармакології та фармації», «Клінічна фармація», «Ліки України», «Раціональна фармакотерапія», «Український медичний часопис», «Фармацевтичний журнал», «Фармацевтичний часопис», «Фармацевт-Практик», «Фітотерапія. Фармацевтичний часопис», медична газета «Здоров'я України», також матеріали науково-практичної конференції «Фармакоэкономика: стан і перспективи розвитку» Національний фармацевтичний університет (НФаУ, м. Харків). Слід відмітити й автореферати захищених дисертацій, в яких подані результати ФА.

Теоретичні основи фармакоэкономики, її предмет та методи досліджень у системі вітчизняної охорони здоров'я були систематизовані О.М. Заліською [3-6]. Зокрема, наші дослідження за 1999-2003 рр. показали, що у вищевказаних джерелах кількість статей з фармакоэкономики зросла в 7,3 рази, а з 2001 р. діють рубрики «Фармакоэкономика», збільшується кількість досліджень, представлених на тематичних конференціях [12].

За останні роки у Львівському національному медичному університеті (ЛНМУ) імені Данила Галицького захищені 1 докторська і 6 кандидатських дисертацій, в яких опрацьовані та впроваджені методики ФА лікарських засобів для лікування цукрового і нецукрового діабету, психічних розладів, венеричних захворювань, для запобігання вагітності і лікування клімактеричних розладів у жінок, лікарських рослинних засобів, при цьому розроблені комп'ютерні бази даних з фармакоэкономичними параметрами [8, 14, 16, 20].

Основні наукові центри – це НФаУ, ЛНМУ імені Данила Галицького, на які припадає 78% публікацій. Провідні напрями ФА в Україні – це захворювання серцево-судинної, бронхолегеневої, шлунково-кишкової, опорно-рухової, сечостатевої систем та інші; пільгове забезпечення населення, військовослужбовців. Слід зазначити, що кількість методик ФА онкологічних захворювань, туберкульозу для педіатричних, геріатричних хворих незначна, тому такі об'єкти вивчення є перспективними.

У вітчизняних дослідженнях в основному використовуються методи ФА «мінімізація вартості» (cost-minimization) та «вартість–ефективність» (cost-effectiveness). У 71% публікацій наведена методика обчислення прямих витрат, у 44% – є дані доказової медицини, у 8% – оцінка якості життя з визначенням показника року життя, стандартизованого за якістю методом «вартість–користь» (cost-utility), мала кількість досліджень з використанням методів «вартість–вигода» (cost-benefit) і «вартість захворювання» (cost of illness) [8, 12, 14, 16, 20].

В Україні діє з 2008 року Український відділ Міжнародного товариства фармакоэкономичних досліджень (Ukrainian Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – USPOR) при кафедрі організації і економіки фармації та технології ліків ЛНМУ імені Данила Галицького зі створенням англійської сторінки www.ispor.org/regional_chapter/Ukraine/index.asp. Провідними напрямками діяльності Українського відділу USPOR є опрацювання методик фармакоэкономичних досліджень відповідно до міжнародних вимог. Узагальнення методик фармакоэкономичного аналізу, які були опрацьовані за останні 10 років в Україні,

свідчить про необхідність міжнародної співпраці та інтеграції з МТФЕД.

Слід констатувати, що на сучасному етапі у провідних країнах актуальним є прийняття законодавчих вимог до оцінки медичних технологій (health technology assesment – НТА) для забезпечення об'єктивною інформацією про показники «витрати–ефективність» лікарських засобів. За визначенням МТФЕД, **оцінка медичних технологій** (НТА) – це мультидисциплінарний процес, який узагальнює інформацію про медичні, соціальні, економічні та етичні аспекти при використанні медичної технології (схеми профілактики, діагностики, лікування) у системній, прозорій, неупередженій формі [22]. **Метою оцінки медичних технологій є надання керівникам охорони здоров'я даних про безпечні та ефективні засоби для досягнення вищої цінності – здоров'я.** У 1992 році були опубліковані перші рекомендації з оцінки медичних технологій, в яких наведені формалізовані вимоги до фармакоэкономичної оцінки коротко- і довготривалих наслідків застосування медичних технологій.

У європейських країнах функціонують НТА-центри, зокрема, у Великій Британії відомий Національний інститут з оцінки здоров'я і клінічних переваг (National Institute for Health & Clinical Excellence – NICE), що діє з 1999 року; у Німеччині – Інститут оцінки якості та ефективності в охороні здоров'я (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG з 2003 року); у Франції – Інститут з оцінки медичних технологій (Haute Autorité de Santé – HAS з 2004 року), які проводять оцінку медичних технологій і надають уряду рекомендації при перегляді переліків лікарських засобів, вартість яких відшкодовується (reimbursement) населенню [24].

NICE має найбільший досвід з оцінки медичних технологій і публікує рекомендації щодо їх використання для європейських країн. Провідним методом ФА є «вартість–користь» (cost-utility), який оцінює витрати для досягнення одного року стандартизованого за якістю життя. NICE встановлені граничні межі витрат на препарат: до 20 тис. фунтів стерлінгів для збереження одного QALY (quality-adjusted life year – року життя, стандартизованого за якістю) проводиться відшкодування вартості препарату зі страхового фонду. Проте навіть коли витрати є значно вищими, проводиться їх відшкодування при важких хронічних захворюваннях, наприклад у разі лікування раку грудей, раку нирок.

У Німеччині найчастіше використовується метод «вартість–вигода» (cost-benefit), який оцінює очікувану тривалість життя, зменшення захворюваності, смертності, задоволеність пацієнтів лікуванням та відповідні витрати. За результатами цього аналізу переглядається позитивний перелік лікарських засобів, вартість яких відшкодовується, а також негативний перелік медичних технологій, які не фінансуються страховими касами. Для позитивного переліку ліків встановлюється і референтна ціна, тобто максимальний ліміт для відшкодування вартості препарату.

У Франції проводиться наукова незалежна оцінка медичних технологій, відбір ліків у позитивний перелік для відшкодування і ціноутворення у страховому забезпеченні населення. Основні методи фармакоэкономичного аналізу – це «вартість–ефективність» (cost-effectiveness) і «вартість–вигода» (cost-benefit), вони дозволяють науково обґрунтовано обирати ліки до позитивного переліку, витрати на які відшкодовуються. Оцінка медичних технологій

у кожній країні має спільні та відмінні характеристики, при цьому можна стандартизувати показники, які використовуються у фармакоеконімічному аналізі, та лише гармонізувати процес оцінки медичних технологій у Європі.

Досвід східноєвропейських країн свідчить, що у Польщі діє Агентство з оцінки медичних технологій (Agencja Oceny Technologii Medycznych), в Угорщині – Національний інститут стратегічних досліджень здоров'я МОЗ (Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet), які узагальнюють інформацію про медичні, соціальні, економічні та етичні аспекти при використанні медичної технології у системній, прозорій, неупередженій формі, щоб надати керівникам охорони здоров'я дані про ефективність витрат лікарського забезпечення. Відповідно до прийнятого законодавства, два рази на рік переглядається перелік лікарських засобів, вартість яких відшкодовується страховими фондами [15].

В Україні були прийняті методичні матеріали з фармакоеконімічної оцінки, формулярного забезпечення [6, 15]. Важливим аспектом є освітня підготовка практичних провізорів з фармакоеконіміки [13, 21]. На кафедрі організації й економіки фармації та технології ліків факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького уже 10 років проводиться викладання фармакоеконіміки на передатестаційних циклах [7, 10, 17].

Для забезпечення неперервної освіти провізорів використовується інтернет-сторінка Українського відділу USPOR, яка містить навчальні та наукові матеріали з ФА (www.uspor.org).

Вагомим кроком для впровадження фармакоеконімічних механізмів є створення **системи фармакологічного нагляду в Україні** [18, 19]. Позитивно, що під час науково-практичних конференцій, зокрема «Безпека ліків: від створення до медичного застосування» (проводить Державний фармакологічний центр МОЗ України) діють секції з фармакоеконіміки.

В Україні відповідно до рекомендацій ВООЗ «Фокус на пацієнта» реалізується Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України (Наказ МОЗ України від 18.12.2007 р. № 838), опрацьовується Проект на 2010-2020 рр., в яких підкреслюється актуальність впровадження методик ФА для оптимізації лікарського забезпечення населення [1]. Затвердження Державного формуляру лікарських засобів України (перше і друге видання, 2009 і 2010 рр.) є основою для функціонування формулярної системи у нашій державі.

Для подальшого розвитку фармакоеконімічних досліджень, впровадження їх у медичну практику необхідним є створення **Центру з оцінки медичних технологій при МОЗ України**, який би акумулював результати наукового фармакоеконімічного аналізу з формуванням комп'ютерних баз даних, їх використанням при перегляді регіональних, локальних формулярів лікувально-профілактичних закладів. Доцільним є затвердження єдиного науково і фінансово обґрунтованого **переліку лікарських засобів**, вартість яких компенсується населенню з державних, у перспективі – страхових коштів.

Література

1. Гудзенко О.П. Проект Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2010-2020 рр. // Ежендельник Аптека. – 2010. – № 747 (26). – www.apteka.ua
2. Добров Г.М., Коренной А.А. Наука: информация и управление (Информационные проблемы управления наукой). – М.: Сов. радио, 1977. – 256 с.
3. Заліська О.М. Фармакоеконіміка: теорія і практика // Фармац. журн. – 2000. – № 2. – С. 10-16.
4. Заліська О.М., Парновський Б.Л., Слабий М.В. Уніфіковані стандарти медичних технологій як база фармакоеконімічних досліджень в Україні // Ліки України. – 2000. – № 9. – С.13-14.
5. Заліська О.М. Розробка Програми фармакоеконімічної оцінки лікарського забезпечення – складова частина процесу стандартизації в охороні здоров'я України // Фармац. журн. – 2001. – № 3. – С.3-10.
6. Заліська О.М. Використання методів фармакоеконімічної оцінки лікарських засобів в Україні: Метод. рекомендації / МОЗ України. – Львів, 2002. – 23 с.
7. Заліська О.М. Основи фармакоеконіміки: Навч. посібник / За ред. Б.Л. Парновського. – МОЗ України. – Афіша, 2002. – 360 с.
8. Заліська О.М. Теоретичні основи і практичне використання фармакоеконіміки в Україні: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Львів, 2004. – 33 с.
9. Заліська О.М. Формування і розвиток методології фармакоеконіміки як науки // Фармац. журн. – 2005. – № 2. – С. 28-34.
10. Заліська О.М. Фармакоеконіміка: Підручник / За ред. Б.Л. Парновського. – МОН України. – Афіша, 2007. – 374 с.
11. Заліська О.М., Парновський Б.Л., Мудрак І.Г. Фармакоеконіміка: термінологія, методи і законодавчі вимоги до фармакоеконімічного аналізу у провідних країнах світу // Рациональна фармакотерапія. – 2008. – № 1. – С. 40-43.
12. Матеріали науково-практичної конференції «Фармакоеконіміка в Україні: состояние и перспективы развития». – Харьков, 2008. – 160 с.
13. Мостовий Ю. М., Томашкевич Г. І., Константинович-Чічирельо Т. В. Фармакоепідеміологічні та фармакоеконімічні дослідження у медицині: Навч. посібник / МОЗ України – Вінниця, 2003. – 79 с.
14. Мудрак І.Г. Фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів рослинного походження, які використовуються в гастроентерології та урології: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Львів, 2009. – 23 с.
15. Пономаренко В.М., Зіменковський А.Б., Грем О.Ю. Формулярна система України: концептуальні підходи розробки та впровадження. – Метод. рекомендації / МОЗ України. – К., 2002. – 31 с.
16. Пушак К.І. Фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів для запобігання вагітності та лікування клімактеричних розладів у жінок: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Львів, 2008. – 21 с.
17. Слабий М.В., Заліська О.М., Парновський Б.Л. Обґрунтування системи безперервного навчання провізорів в Україні на прикладі фармакоеконіміки // Медична освіта. – 2008. – № 4. – С.45-48.
18. Стефанов О., Вікторов О., Мальцев В. та ін. Система фармакологічного нагляду в Україні // Вісник фармакології та фармації. – 2002. – № 7. – С.25-33.
19. Стречунский Л. С., Козлов С. Н., Рачина С. А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение // Клин. фармакол. и терапия. – 2001. – Т. 10, № 4. – С. 32-36.
20. Янишин У.Я. Фармацевтичне забезпечення лікування сифілісу, гонореї, ВІЛ/СНІДВ: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Львів, 2009. – 24 с.
21. Яковлева Л. В., Бездетко Н. В., Герасимова О. А. Фармакоэкономика: Уч. пос. / Под. ред. Л. В. Яковлевой. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 119 с.
22. Bootman J.L., Townsend R.J., McGhan W.F. Principles of Pharmacoeconomics. – 1991.- USA, Harvey Whitney Book Company. – First Edition. – 302 p.
23. Health care cost, quality, and outcomes. ISPOR Book of Terms /dit. L.Berger, K.Bingefors, E.C.Hedblom et al. – 2003. 264 p.
24. www.ispor.org
25. Zaliska O.N. The First Steps of Pharmacoeconomics in Ukraine. – ISPOR 4th Annual European Congress. – 2001. – Program. – Cannes, France. – P. 21.
26. Zaliska O., Parnovsky B. The current and future of pharmacoeconomics in Ukraine // Value in Health. – 2005. – Vol. 8, № 3. – Abstract ISPOR 10th Annual International Meeting, Washington, USA. - P.290.
27. Zaliska O., Parnovsky B. The use of pharmacoeconomics for creation of State Formulary in Ukraine // Value in Health. – Vol. 8, № 6. – Abstracts ISPOR 8th Annual European Congress. Florencia, Italy. – 2005. – P. 191.
28. Zalis'ka O., Maynych J. The pharmacoeconomic analysis of extemporal medicines used for treatment of diseases at children in Ukraine // Value in Health. – 2009. – Vol 12, № 7. – Abstracts ISPOR 12th Annual European Congress. – Paris, France. – P.255.

Проблеми терапевтичного лікування цирозів печінки

О.М. Радченко,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Цирози печінки (ЦП) належать до патології, частота якої протягом останніх років зросла у декілька разів, що вимагає особливої уваги клініцистів. Якщо за даними львівських хірургів Г.Г. Караванова та М.П. Павловського («Циррозы печени и их хирургическое лечение», 1966) у трьох терапевтичних і одній факультетській хірургічній клініках Львівського медінституту за 17 (!) років хворі на цироз печінки становили 0,45%, а за патологоанатомічними результатами він виявлявся у 0,62% [7], то у наш час, за даними власного пілотного дослідження, хворі на цироз печінки становлять 3-4% усіх пацієнтів неспеціалізованих загальних терапевтичних відділень. Лікування таких хворих часто починається у період виражених клінічних проявів та ускладнень, що створює неабиякі труднощі. Тому є підстави для особливої націленості клініцистів на ранню діагностику та лікування таких пацієнтів.

Цироз печінки – хронічний поліетіологічний дифузний патологічний процес, який характеризується загибеллю метаболічно активних гепатоцитів, розростанням сполучної тканини (фіброзом) із порушенням архітектоники печінки: утворенням вузлів-регенерантів, судинних анастомозів – поза- і внутрішньопечінкових портокавальних шунтів [3, 11]. Основні характеристики: прогресування, незворотність, вузлова трансформація паренхіми печінки. Справжнє поширення цирозу печінки та смертність від нього сильно відрізняються в різних країнах і мають тенденцію до збільшення. За останні 10 років у розвинених країнах частота цирозів збільшилась на 10-15%, а в деяких з них (Німеччина, Швеція) – у 2,5 рази. Дані щодо смертності від цирозів також неоднозначні (від 8 до 80 на 100 тис.). На жаль, повних даних щодо поширення цирозів в Україні ми не маємо. Проте, знаючи рівень споживання алкоголю і поширеність вірусних гепатитів, можна припустити, що в Україні поширеність цирозів наближається до названої верхньої межі або давно перейшла її.

Ведення хворих з ЦП часто являє собою важку клінічну проблему, оскільки, з одного боку, медикаментозна терапія має бути максимально обмежена: хворим із компенсованими та неактивними формами цирозу печінки медикаментозна лікування, як правило, не призначається. З іншого боку, такі пацієнти часто мають множинні прояви печінкової недостатності, портальної гіпертензії, важкі ускладнення, які суттєво погіршують якість їх життя [19]. ЦП належить до хвороб, лікування яких на практиці переважно симптоматичне чи стосується тільки ускладнень, оскільки у більшості випадків для етіотропної та патогенетичної терапії вже є запізно.

Режим і лікувальні заходи у хворих на ЦП визначаються етіологічними факторами, ступенем активності та ком-

пенсації, наявністю системних ускладнень і супутніх захворювань [11, 18]. При активності процесу і в стадії декомпенсації показаний постільний режим (поліпшення кровопостачання печінки). Пацієнт має уникати інсоляції, переохолодженнь, перегрівань. Вакцинація – тільки за життєвими показами. Необхідне абсолютне виключення будь-яких алкогольних напоїв, гепатотоксичних речовин, транквілізаторів і снодійних засобів [19]. Не показані печінкові екстракти, фізіотерапевтичні і теплові процедури на ділянку печінки, бальнеологічні методи лікування, мінеральні води, лікувальне голодування. Дієта включає повноцінне збалансоване 5-6 разове харчування для кращого відтоку жовчі та регулярних випорожнень (стіл № 5). При енцепалопатії прийом білка зменшують до рівня, при якому не з'являються симптоми аміачної інтоксикації. Сіль обмежують, а при асциті призначають безсольову дієту. При затримці рідини в організмі, порушенні кислотно-лужного стану раціон доповнюють фруктами і ягодами з підвищеним вмістом калію. Сприятливий вплив мають розвантажувальні дні – ягідний (полуниця, малина – 1,5 кг/день), фруктовий (яблука – 1,5 кг/день), сирний (400 г/день) і молочний (1 л/день). При свербінні шкіри і брадикардії зменшують об'єми м'ясних білків, бобових продуктів, що містять триптофан, тирозин, цистин і метіонін, які є джерелом утворення токсичних метаболітів і аміаку.

Медикаментозна терапія показана передусім при активних формах та проявах декомпенсації цирозу (табл. 1).

Етіотропна противірусна терапія проводиться тільки при компенсації ЦП (до 6 балів за Чайлдом) за умов доведеного вірусного походження (HBV-DNA, HCV-RNA). Вона сприяє зменшенню фіброзу, тому в хворих на ЦП навіть без вірусологічної відповіді метою терапії є уповільнення прогресування хвороби, зниження ризику декомпенсації ЦП і розвитку його ускладнень, у тому числі гепатоцелюлярної карциноми, лімфоми, кріоглобулінемії, позапечінкових проявів, портальної гіпертензії та печінковоклітинної недостатності. Мета противірусної терапії – формування авіремії через 6 міс після завершення терапії, що супроводжується біохімічною та гістологічною відповіддю. Етіотропна противірусна терапія здійснюється інтерферо-



Д.м.н., професор
О.М. Радченко

Таблиця 1. Схема лікування цирозу печінки

Повна відмова від алкоголю та гепатотоксичних речовин (препаратів)		
Етіотропна противірусна терапія	За умов компенсації цирозу та доведеного вірусного походження	Інтерферони
Патогенетична протифіброзна терапія	Не розроблена. Даних доказової медицини немає	Глюкокортикостероїди, колхіцин, пригнічення активації зірчастих клітин (антиоксиданти, цитокіни, інгібітори синтезу колагену)
Симптоматична терапія	Зменшення портального тиску	β-Блокатори
	Асцит, набряки	Діуретики
	Холестатичний синдром	Урсодезоксихолева кислота
	Печінкова енцефалопатія	Лактулоза
Допоміжна терапія	Даних доказової медицини немає	Гепатопротектори
Лікування ускладнень	Шлунково-кишкові кровотечі	Кров, колоїдні замітники, гемостатичні препарати
	Інфекції (напр., перитоніт)	Антибіотики
Хірургічне лікування		

ном (ІФН), який має антипроліферативну, імуномодулювальну, противірусну, антифібротичну, протипухлинну дію. Використовуються природні, рекомбінантні, пегільовані ІФН (табл. 2).

Для підсилення дії використовуються комбінації ІФН з іншими засобами: рибавірином, задаксином, есенціальними фосфоліпідами, урсодезоксихолевою кислотою, нестероїдними протизапальними препаратами.

Оптимальні режими терапії:

- 1) Пег-ІФН-α2а (1,5 мкг/кг на тиждень) + рибавірин (800 мг на добу при масі тіла до 65 кг, по 1000 мг – при масі тіла 65-85 кг, по 1200 мг – при масі тіла більше 85 кг);
- 2) Пег-ІФН-α2а (Пегасис) (180 мкг на тиждень) + рибавірин (Копегус);
- 3) ІФН-α2b (Роферон-А) (3 млн МО 3 рази на тиждень підшкірно) + рибавірин перорально (доза залежить від маси тіла).

В останні роки увагу вчених привернув препарат Задаксин (тимальфазин) американської фармацевтичної компанії «Sci Chone», який за властивостями аналогічний людському тимозину-α₁.

Можливі такі терапевтичні схеми:

- 1) Пег-ІФН-α2b (Пегасис) + рибавірин + Задаксин;
- 2) ІФН-α2b (Роферон-А) + рибавірин + Задаксин.

Незважаючи на високу потребу та беззаперечні успіхи лікування інтерферонами, було виявлено два блоки проблем: ряд серйозних побічних ефектів і неефективність тривалого та дуже вартісного лікування, зумовлена формуванням антитіл проти інтерферону, певним генотипом вірусу чи генетичною детермінацією пацієнта (так звані «невідповідачі») [1].

Патогенетична протифіброзна терапія ЦП досі остаточно не розроблена, рекомендації щодо її використання відсутні, ефективність виявляється нижче очікуваної. Стратегія протифіброзної терапії включає протизапальну терапію (глюкокортикостероїди, колхіцин), пригнічення активації зірчастих клітин (антиоксиданти, цитокіни, інгібітори синтезу колагену). Показаннями до **терапії глюкокортикостероїдами** є вірусний ЦП високого ступеня активності та

наявності сироваткових маркерів HBV, HCV із вираженими позапечінковими проявами, виражена цитопенія. **У декомпенсованій стадії ЦП вірусної етіології глюкокортикостероїди не показані**, оскільки сприяють розвитку інфекційних ускладнень, сепсису, виразок шлунково-кишкового тракту, остеопорозу, катаболічних реакцій, що призводять до ниркової недостатності та печінкової енцефалопатії. Дозування: преднізолон 30 мг/добу вранці (з огляду на добовий ритм ендогенної секреції стероїдів). У разі позитивної динаміки через місяць дозу знижують на 2,5 мг кожні 2 тижні. Для хворих із високим ступенем активності та швидким прогресуванням ЦП – добова доза 40-60 мг.

Зменшення портального тиску можна віднести також до патогенетичної терапії, оскільки воно запобігає важким ускладненням [20]. На жаль, можливості ліків тут обмежені, помірне зменшення тиску в системі портальної вени можливе лише під впливом β-блокаторів:

пропранолол (Анаприлін, Індерал) 0,01 г раз на добу тривало [17, 18].

Симптоматична терапія ЦП включає лікування асциту, холестатичного синдрому, печінкової енцефалопатії [22]. **Лікування асциту** є, напевно, однією з найчастіших проблем медикаментозної терапії [17]. Асцит розвивається під впливом місцевих та системних патогенетичних факторів, передусім, ниркової затримки натрію та води, зменшення ефективної волеї внаслідок вазодилатації периферійних артерій, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та сповільнення ниркової перфузії [14, 15]. Медикаментозне лікування асциту здійснюється діуретиками за наступними принципами:

- 1) використання на початку лікування мінімальних доз;
- 2) титрування доз з поступовим підвищенням до досягнення бажаного ефекту;
- 3) за умов недостатнього ефекту застосування комбінації діуретиків двох груп;
- 4) уникнення швидкого припинення терапії діуретиками для запобігання синдрому відміни;
- 5) контроль діурезу, маси тіла, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, електролітів крові, а в ряді випадків – гормонів (ангіотензину II, альдостерону, вазопресину) [5, 18].

Оскільки раннім патогенетичним фактором асциту є гіперальдостеронізм, а реабсорбція натрію в проксимальних відділах нефрону виходить на перше місце пізніше, то слід дотримуватись певного порядку використання діуретиків різних класів (табл. 3): антагоністи альдостерону призначають з ранніх термінів на всіх етапах, а петльові діуретики – на пізніх стадіях асциту чи за його тривалого рецидивного перебігу [5, 14, 15].

Отже, найбільш ефективними вважаються комбінації діуретиків, з яких одним є антагоніст альдостерону (спіронолактон). Ефективні комбінації спіронолактону з етакриновіою кислотою, триампуром, фуросемідом, торасемідом. Вважається, що петльовий діуретик торасемід має деякі властивості антагоністу альдостерону [5], що робить його призначення доцільним. Проте особиста практика свідчить,

Таблиця 2. Інтерферони для протівірусного лікування ЦП

Механізми дії інтерферону (ІФН)	
1) ІФН, зв'язуючись зі специфічним рецептором клітинної мембрани, індукуює синтез ряду функціональних білків (олігоаденілатсинтетази, ендорібонуклеази), що сприяють пригніченню реплікації вірусів	
2) ІФН у 5-10 разів підвищує рівень протеїнази Р1, унаслідок чого зменшується синтез білка, а отже утворення нових вірусних часток	
3) ІФН пригнічує активний фіброгенез, впливаючи на проколаген III типу	
4) Імуномодулювальний ефект ІФН виявляється підвищенням активності натуральних кілерів, цитотоксичних Т-лімфоцитів та експресії антигенів HLA I класу	
Природні інтерферони	
Вельферон («Glaxo Wellcome», Великобританія) – природна суміш декількох підтипів ІФН- α ; випускається в дозах 3 і 10 млн МО для в/м введення	
Людський лейкоцитарний інтерферон для внутрішньом'язових ін'єкцій (Росія) – синтезується в культурі лейкоцитів донорської крові з наступним очищенням і концентрацією; містить білки сироватки крові (переважно альбумін); 1 ампула – 3 млн МО	
Лейкінферон («Інтекор», Росія) – комплексний препарат, що складається з цитокіну макрофагів (інтерлейкіну-1) і людського лейкоцитарного інтерферону. В 1 флаконі міститься 10 тис. МО ліофілізованої речовини; вводиться в/м, <i>per rectum</i> і за допомогою електрофорезу	
Рекомбінантні інтерферони	
Інtron A – ІФН- α 2b («Schering-Plough», США), флакони по 3, 5 і 10 млн МО	
Реальдирон – ІФН- α 2b («Biofa», Литва), випускається в ампулах по 1; 3 і 6 млн МО	
Роферон А – ІФН- α 2b («Roche», Швейцарія), випускається у флаконах і шприцах зі стерильним порошком по 3; 4,5; 5; 9 і 18 млн МО для підшкірного чи в/м введення	
Лаферон – ІФН- α 2b («Біофарма», Україна), випускається у вигляді ліофілізованого порошку в ампулах по 100 тис., 3; 6 млн МО	
Реаферон – ІФН- α 2a («Вектор Фарм», Росія), випускається у вигляді ліофілізованого порошку в ампулах по 1 млн МО для в/м введення	
Віферон – ІФН- α 2b («БКИ», Росія), у формі ректальних свічок по 500 тис. МО, 1 і 3 млн МО з додаванням антиоксидантів (вітамінів Е і С)	
Пегільовані ІФН (кон'юговані з поліетиленгліколем)	
Пегасис – пег-ІФН- α 2a («Roche», Швейцарія) – готовий до споживання розчин, доза 180 мг 1 раз на тиждень. Побічні явища спостерігаються рідше, ніж при терапії звичайними ІФН (депресія, грипозподібний синдром, алопеція, міалгія)	
Пегінтрон – пег-ІФН- α 2b («Schering-Plough», США) – проліки інтерферону, оскільки молекула поліетиленгліколю приєднана до ІФН нестабільним зв'язком. Випускається у вигляді сухої речовини, розводиться перед застосуванням. В організмі людини пегінтрон швидко метаболізується пептидазами; доза підбирається на кілограм маси тіла	
Протипоказання для інтерферонотерапії	
<ul style="list-style-type: none"> • Декомпенсований цироз печінки • Тяжкі соматичні хвороби • Тромбоцитопенія менше 100 000/мл • Лейкопенія менше 3000/мл 	<ul style="list-style-type: none"> • Автоімунні хвороби • Продовження застосування алкоголю або наркотиків • Наявність в анамнезі психічних порушень (особливо тяжкої депресії)

Таблиця 3. Етапне лікування асцити при цирозі печінки

I етап
Антагоніст альдостерону – спіронолактон (калій-зберігаючий препарат) – 100 мг/добу (4 таб.) із поступовим підвищенням дози до 400 мг/добу (16 таб.), якщо ефект не був досягнутий. Через 7-10 днів ефективного діурезу дозу поступово знижують до 100 мг/добу з подальшим переходом на підтримувальну дозу (50-75 мг) впродовж років
II етап – за умов відсутності ефекту від антагоністів альдостерону
Додати препарати тіазидного ряду (гіпотіазид, гідрохлортіазид 25-50 мг на добу) чи петльові (фуросемід у дозі 20-40 мг/добу, торасемід 10-20 мг/добу), можна призначати комбінації через день
III етап – за умов рефрактерного асцити
Хірургічне лікування (парацентез, перитонеовенозне шунтування)

що в умовах терапевтичних стаціонарів при лікуванні хворих на ЦП переважає методика збільшення дози та парентеральне введення лише петльових діуретиків, хоча цього слід уникати внаслідок загрози порушень електролітного стану, печінкової енцефалопатії, поглиблення гепаторенального синдрому. Діуретики слід використовувати обережно, оскільки наявна гіповолемія не компенсується вазоконстрикцією (на відміну від пацієнтів із серцевою недостатністю) і збільшується ризик виникнення печінкової енцефалопатії. Добова втрата маси тіла не має перевищувати 500 г [14] або, за іншими даними, 300-500 г/добу за умов відсутності набряків та 800-1000 г у хворих із набряками [5]. Під час лікування діуретиками слід постійно контролювати електроліти, азот та сечовину крові. Використання сечогін-

них засобів припиняється, якщо вміст натрію в сироватці менше 120 мЕк/л або креатиніну – більше 2 мг/дл.

Виразений асцит характеризується значним зменшенням діурезу та натрійурезу, зменшенням концентрації натрію у сечі (< 10 ммоль/л), підвищенням вмісту креатиніну сироватки, зменшенням клубочкової фільтрації, тобто розвитком гепаторенального синдрому. Тому лікувальна тактика передбачає агресивну діуретичну терапію чи парацентез [17]. Тобто агресивна діуретична терапія має розпочинатись за умов підвищення рівня креатиніну крові, зменшення клубочкової фільтрації та неефективності стандартної поступової сечогінної терапії. Агресивна діуретична терапія являє собою комбінацію високих доз калій-зберігаючого діуретика (спіронолактон 200 мг/добу, максимальна доза – 300 мг/добу)

Таблиця 4. Дозування діуретиків за умов парентерального введення (модифіковано за А.И Дядик и др., 2007 [5])

Діуретик	Внутрішньовенна навантажувальна доза, мг	Швидкість інфузії, мг/год		
		Креатинін сироватки > 0,5 ммоль/л	Креатинін сироватки 0,2-0,5 ммоль/л	Креатинін сироватки < 0,5 ммоль/л
Фуросемід	40	20, потім 40	10, потім 20	10
Торасемід	20	10, потім 20	5, потім 10	5
Буметанід	1	1, потім 2	0,5, потім 1	0,5

з петльовим (фуросемід 80 мг/добу, торасемід 40 мг/добу). Перевага надається парентеральному введенню (табл. 4).

Масивний чи рефрактерний асцит при ЦП потребує хірургічного лікування – парацентезу 800-1000 мл за одну процедуру. Одночасно проводять інфузію альбуміну чи плазмозамінників (декстран, поліглюкін). Ефективним способом лікування асциту і детоксикації організму є перитонеовенозне шунтування (з Денвер-шунтом) – асцитосорбція з реінфузією асцитичної рідини, що збільшує об'єм плазми. Проте під час операції спостерігається високий рівень смертності. Побічні ефекти такої операції пов'язані з токсичним впливом асциту і швидким переміщенням асцитичної рідини в загальний кровотік, що нерідко спричинює серцеву недостатність і стравохідно-шлункові кровотечі. Проблемними питаннями лікування асциту у хворих на ЦП є невирішеність існуючих рекомендацій (антимінералокортикоїд та петльовий діуретик послідовно чи в комбінації від початку), побічні явища при застосуванні діуретиків (болюча гінекомастія, гіперкаліємія, тромбози).

Лікування синдрому холестази проводиться препаратами урсодезоксихолевої кислоти (Урсосан [Україна], Урсофальк), яка має гепатопротективний, імуномодулювальний, протизапальний, антиапоптічний, антифібротичний, гіпохолестеринемічний та літолітичний ефекти [13].

Лікування печінкової енцефалопатії включає елімінацію факторів, які можуть її викликати (кровотечі, надлишкове споживання тваринного білка, блювання, закрепи, діарея, інфекції, масивний парацентез), санацію кишок антибіотиками, які не всмоктуються. Застосовуються лактулоза 60 мг/добу постійно, Ентеросгель [8, 10, 18], неоміцину сульфат 1 г 4 рази на добу курсами по 5 днів, клізми з сульфатом магнію. Ендотоксини добре зв'язуються внутрішньовенним введенням альбуміну [18]. Стимулює процеси детоксикації L-орнітин-L-аспартат (Гепа-Мерц) [12].

Лактулоза – пребіотик, пригнічує ріст патогенної флори, зменшує продукцію аміаку та інших токсичних субстанцій. У товстій кишці під впливом кишкової мікрофлори вона трансформується в низькомолекулярні органічні кислоти (молочну, оцтову), вивільнює іони водню, внаслідок чого знижується рН і відбуваються осмотичні зміни, які стимулюють перистальтику товстої кишки; збільшується об'єм калових мас та нормалізується їх консистенція, що сприяє поліпшенню фізіологічної дефекації. Лактулоза безпосередньо зв'язує продукти розпаду білка (вільний аміак та інші токсини) та зменшує їх утворення за рахунок зниження рН і пригнічення росту протеолітичних бактерій завдяки стимуляції росту біфідобактерій. При зниженні рН під дією лактулози вільний аміак трансформується в іонізовану форму, яка погано всмоктується і виводиться з калом; крім того, стимулюється дифузія аміаку з крові

в товстий кишечник із подальшим його виведенням.

Незважаючи на те, що **гепатопротектори** нормалізують функціональну активність печінки, мають антиоксидантну, антигіпоксичну та протифібротичну дії, стабілізують мембрани клітин, позитивно впливають на енергозабезпечення гепатоцитів, підвищують резистентність печінки до пошкодження [2, 6], конкретні показання до їх застосування остаточно не встановлені. У клініці використовуються гепатопротектори різного складу (табл. 5) [4], що забезпечує можливість вибору.

До гепатопротекторів належать також ліпоева кислота і ліпамід, який призначають усередину по 0,025 г 4 рази на добу впродовж 1,5-2 міс. У декомпенсованій стадії ЦП при енцефалопатії, асциті та вираженому геморагічному синдромі дозу ліпоевої кислоти або ліпаміду збільшують до 2-3 г/добу. Прийом усередину поєднують із внутрішньом'язовими (2-4 мл) або внутрішньовенними ін'єкціями 2% розчину ліпоевої кислоти протягом 10-20 днів.

Важливо пам'ятати, що есенціальні фосфоліпіди та силімарин показані за відсутності синдрому холестази. Стандартний курс лікування парентеральними гепатопротекторами 2-4 тиж., який продовжується до 3-6 міс. із застосуванням оральних засобів.

Лікування ускладнень ЦП – одна з найбільш драматичних сторінок терапії, оскільки ускладнення важкі та часто загрожують життю хворого [19]. **Лікування шлунково-кишкових кровотеч** із варикозно розширених вен стравоходу та/чи верхнього відділу шлунка має відбуватись у спеціалізованих хірургічних відділеннях. Такі хворі вимагають екстреної ендоскопії, оскільки основним методом лікування є ендоскопічна склерозивна терапія [17, 21]. Однак у третини хворих з підозрою на кровотечу діагноз не підтверджується.

Корекція гіповолемії і порушень згортання крові включає переливання адекватної крововтрати кількості одногрупної свіжої крові або пряме переливання крові від донора для боротьби з колапсом. Внутрішньовенно крапельно вводять 300-500 мл крові, у разі профузної кровотечі переливають до 2 л/добу під контролем показників кислотно-лужного стану і електролітів. Для відновлення об'єму циркулюючої крові необхідне переливання колоїдних кровозамінників (гемодез, полідес, поліглюкін, реополіглюкін). Раннє застосування плазмозамісних протишокових розчинів прискорює виведення хворого із загрозового стану. Відсутність крові та плазмозамісних препаратів – показання для введення сольових розчинів: 0,9% натрію хлориду, розчину Рінгера, 5% розчину глюкози (500-1000 мл) [9]. Використовують гемостатичні препарати: ε-амінокапронову кислоту (50-100 мл 5% розчину 4 рази на добу в/в), глюконат кальцію (10% 10 мл в/в повільно), вікасол (1% 2-3 мл в/м), етамзилат (до 3 мл/добу), свіжозаморожену плазму крові. Застосовують також інгібітори фібринолізу – апротинін (30-40 тис. МО двічі на добу). Для зменшення системного артеріального тиску можна розпочати інфузію вазопресину (через катетер у центральну вену) в дозі 120 МО (6 ампул по 20 МО в 1 мл на 250 мл 5% розчину глюкози). Вводити

Таблиця 5. Гепатопротектори для лікування цирозів печінки

Гепатопротектор	Дозування	
Силімарин	Разова доза для дорослих 1-2 капс. 3-2 рази на добу; курс не менше трьох місяців	
Гепарсил, «Стирлобіофарм», Україна		
Дарсил, «Дарниця», Україна		
Силібор, «Здоров'я», Україна		
Карсил, «Sopharma», Болгарія		
Легалон, «MADAUSGmbH», Німеччина		
Силімарин Гексал, «Hexal AG», Німеччина		
Силімарол, «Herbapol», Польща	Усередину по 3 табл. (0,75 г) 3 рази на добу протягом 15 днів	
Аргініну глутамат		
Глутаргін, «Здоров'я», Україна		
Орнітин	Вміст 1-2 пакетів розчинити у рідині; приймати всередину 2-3 рази на добу	
Гепта-Мерц, «Merz Pharmaceuticals GmbH», Німеччина		
Антраль	Усередину після їди, 3 рази на добу, по 200 мг на прийом; курс 3-4 тиж.	
Антраль, «Фармак», Україна		
Лецитин	1 капс. 2 рази на добу до їжі	
Лецитин, «Pharmetics Inc.», Канада		
Комбіновані препарати		
Фосфоліпіди	Фосфоліпіди + вітаміни	Силімарин + вітаміни
Енерлів, «R.P. Sherer GmbH & Co.KG», Німеччина	Ессел форте, капс. (фосфоліпіди, тіамін, рибофлавін, піридоксин, ціанокобаламін, нікотинамід, токоферол), «Nabros Pharma Pvt. Ltd.», Індія	Левасил, капс. (силімарин, тіамін, рибофлавін, піридоксин, ніацинамід, кальцію пантотенат, ціанокобаламін), «Micro Labs Limited», Індія
Ессенціале Н, р-н для д/в ін'єкцій по 5 мл в ампл.; Ессенціале форте Н (капс.); «Aventis Pharma Deutschland GmbH», Німеччина	Есслівер форте, капс. (есенціальні фосфоліпіди, тіамін, рибофлавін, піридоксин, ціанокобаламін, нікотинамід, токоферол), «Nabros Pharma Pvt. Ltd.», Індія	Симепар, капс. (екстракт розторопші плямистої, тіамін, рибофлавін, нікотинамід, піридоксин, кальцію пантотенат, ціанокобаламін) «Merpha Ltd», Швейцарія
Лівенціале, р-н для ін'єкцій, по 5 мл в ампл.; Лівенціале форте (капс); «Scan Biotec Ltd», Індія	Ліволін форте, капс. (фосфоліпіди, віт. В ₁ , віт. В ₂ , віт. В ₆ , віт. В ₁₂ , нікотинамід, віт. Е), «Mega Lifesciences Limited», Таїланд	
Інші комбіновані препарати		
Гепабене, капс. (екстракт рутки лікарської, екстракт плодів розторопші плямистої), «Merckle GmbH»/«Ratiopharm International GmbH», Німеччина		
Левасил, капс. (силімарин, тіамін, рибофлавін, піридоксин, ніацинамід, кальцію пантотенат, ціанокобаламін), «Micro Labs Limited», Індія		
Симепар, капс. (екстракт розторопші плямистої, тіамін, рибофлавін, нікотинамід, піридоксин, кальцію пантотенат, ціанокобаламін), «Merpha Ltd», Швейцарія		
Цитраргінін, р-н для перорального застосування (аргініну цитрат, бетаїн), «Zambon France», Франція		
Гепар композитум, р-н для ін'єкцій по 2,2 мл в ампулах, «Biologische Heilmittel Heel GmbH», Німеччина		
Ліолів, порошок для приготування р-ну для в/в ін'єкцій (лецитин, N-2,3-диметилфенілантранілану алюміній), «Біолік», Україна		

по 50 мл (24 МО) впродовж 15 хвилин, потім зі швидкістю 50 мл/год (0,4 од/хв) впродовж 12 годин. Для зменшення побічної дії вазопресину можна призначити внутрішньовенно ізосорбиду динітрат у дозі 2 мг/год із збільшенням її кожні 30 хв на 2 мг/год до максимальної дози 10 мг/год за умови, що систолічний тиск вище 90 мм рт. ст. Інші заходи включають призначення сукральфату 1 г кожні 6 год. для

цієї проблеми не проведено. Максимальне обмеження медикаментозної терапії має поєднуватись з лікуванням проявів печінкової недостатності, портальної гіпертензії, асцити, інших ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції

Чи всі бісфосфонати однакові? Подібність і відмінність у механізмах дії та потенційний вплив на клінічну ефективність

І.Ю. Головач,
Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Остеопороз називають епідемією XXI століття, що зумовлено його високою поширеністю, котра неухильно зростає [3]. Епідеміологічні дослідження, проведені в Європі, продемонстрували, що серед осіб старших 50 років остеопороз виявляється у кожній третій жінки і кожного п'ятого чоловіка. Вони також показали, що немає жодної раси, нації, етнічної групи або країни, в якій би не зустрічався остеопороз [23]. В усьому світі зростає частка людей літнього віку. Всесвітня організація охорони здоров'я зазначає, що, наприклад, в Європі вже в 2010 р. осіб старших 60-літнього віку буде більше, ніж молодих осіб віком до 20 років [9]. Згідно з даними доповіді «Народонаселення світу – 2007», підготованої Фондом ООН у галузі народонаселення і представленої в червні 2007 року, впродовж наступних 45 років число людей віком 60 років і старших у світі збільшиться майже втричі [42].

Для 50-річної жінки ризик переломів хребта становить у середньому 15,5%, шийки стегна – 17,5%, кісток зап'ястка – 16,0%, а будь-якого з трьох ділянок скелета – 39,7% [32]. Переломи тіл хребців, що виникають, як правило, раніше за інші переломи будь-якої локалізації, постають найчастішим ускладненням остеопорозу, становлячи близько половини всіх переломів. Остеопороз – головна причина переломів шийки стегнової кістки, що часто виникають у жінок старших 65 років. У літньому віці 90% переломів шийки стегна, як довели численні міжнародні епідеміологічні дослідження, відбуваються на тлі остеопорозу [21]. На жаль, намітилася чітка тенденція до збільшення частоти переломів шийки стегна на фоні остеопорозу й у віковій групі 50-60 років. Наслідки переломів шийки стегна є справді катастрофічними – 20% помирають упродовж 6 міс, у половини з тих, хто вижив після перелому стегна, суттєво знижується якість життя, а третина потребує постійного стороннього догляду і втрачає самостійність [7, 22]. Ризик переломів зростає в подальшому, якщо пацієнт вже мав остеопоротичний перелом. Проте пізня діагностика остеопорозу і несвоєчасно розпочате лікування властиве для 75% жінок і 90% чоловіків [10, 21].

Пріоритетним завданням є не тільки своєчасна діагностика, але й своєчасне і адекватне лікування остеопорозу і його ускладнень – остеопоротичних переломів. Метою лікування остеопорозу є нормалізація процесів кісткового ремоделювання за рахунок пригнічення кісткової резорб-

ції, з одного боку, і стимуляції кісткоутворення – з іншої. Внаслідок цього зростає мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), що зумовлює зниження частоти переломів кісток, зменшення больового синдрому, підвищення фізичної активності, а отже, поліпшує якість життя [1, 7, 8, 12].

У наш час *першочерговим напрямком в лікуванні остеопорозу є застосування препаратів, що впливають на різні патогенетичні механізми його розвитку*. Відомо, що при остеопорозі порушуються процеси кісткового ремоделювання, внаслідок чого резорбційні процеси превалюють над кісткоутворенням, що й стає причиною незворотної втрати кісткової тканини, призводячи до появи перфорацій трабекул у місці резорбції, а відтак – до порушень мікроархітектоніки кістки і зниження її щільності [6, 7]. Очевидно, що активація остеокластів є важливою ланкою у патогенезі остеопорозу, а дієвість лікування і профілактики істотно залежатимуть від того, за допомогою якого препарату здійснюється стримуючий вплив та зменшується активність цих клітин [39].

Сьогодні *саме бісфосфонати (БФ) розглядаються як препарати першої лінії у профілактиці та лікуванні остеопорозу*. БФ давно відомі як речовини, здатні зв'язуватися із малорозчинними солями кальцію і за рахунок цього пом'якшувати воду. Вони були вперше синтезовані ще в 1865 р. Проте їх дослідження і апробація як гіпотетичних лікарських препаратів почали розвиватися в останні три-чотири десятиріччя [17]. На сьогодні БФ – це принципово новий клас ліків, що використовуються в лікуванні захворювань кісток (остеопороз, хвороба Педжета, кісткові метастази, гіперкальціємія внаслідок метастатичного ураження кісток, множинна мієлома тощо) та є найпотужнішими модуляторами кісткової тканини [2, 4, 6, 8, 17].

БФ належать до дифосфонових кислот і є синтетичними аналогами пірофосфатів, а структурна подібність до гідроксиапатиту кістки робить їх стійкими до хімічного і ферментативного гідролізу та здатними адсорбуватися на поверхні гідроксиапатитних кристалів. БФ тривало зберігаються в кістці (до 10 років і більше), доки стара кістка повністю не оновиться внаслідок постійного перебігу процесу кісткоутворення [36]. БФ відрізняються від гідроксиапатиту заміною центрального атома кисню на вуглець та наявністю двох радикалів, довжина та структура яких визначають ступінь зв'язування з гідроксиапатитом і біологічну активність препарату. Афіність до гідро-

ксиапатиту зумовлює здатність БФ відкладатися в місцях утворення нової кістки і має фундаментальне значення в фармакологічній дії цих препаратів [2, 17]. Більш ранні дослідження продемонстрували множинні ефекти БФ на гідроксиапатит:

- запобігання випадінню кальцію фосфату в осад;
- сповільнення трансформації аморфного гідроксиапатиту на кристалічний;
- стримування агрегації та розчинення кристалів [1, 38].

Основним фармакологічним впливом БФ на кістку є зниження кісткового ремоделювання з більш виразним пригніченням кісткової резорбції, ніж кісткоутворення, а також зниження частоти активації ремоделювання [6, 17, 40].

Варіанти будови молекули бісфосфонатів зумовлюють їх різну активність (рис. 1 і табл.) [11]. Перше покоління бісфосфонатів – *етидронат, клодронат і тилудронат* – не містять у своїй структурі атомів азоту. Ці сполуки метаболізуються внутрішньоклітинно остеокластами до цитотоксичних аналогів аденозин трифосфату. Азотовмісні БФ – *алендронат, ризедронат, ібандронат, памідронат, золедронат* – формують II і III покоління БФ; вони мають більш виразну антирезорбтивну активність за рахунок індукції апоптозу через гальмування біосинтезу холестерину і його попередника мевалонату остеокластами, що необхідно для підтримання цитоархітекτονіки і життєдіяльності остеокластів (рис. 2) [19]. Серед азотовмісних БФ виділяють БФ з основними гетероциклічними сполуками, що містять азот: ризедронат, золедронат. Один (ризедронат) і два (золедронат) атоми азоту в імідазольному кільці забезпечують цим молекулам посилене зв'язування з кістковою тканиною [31].

Препарати I покоління відрізняються малим терапевтичним вікном, їх застосування часто ускладнювалося появою дефектів мінералізації кісток, що значно обмежувало їх клінічне застосування, проте наступні генерації препаратів (амінобісфосфонати) не мають цих негативних ефектів [4].

Головна клітина-мішень для БФ – остеокласт. Кісткова резорбція – унікальна функція остеокластів, і антиостеопорозна терапія має на меті вплив саме на ці клітини [17].

При кістковій резорбції створюється кисле середовище, що суттєво збільшує дисоціацію БФ із гідроксиапатиту. Присутність атому азоту в боковому ланцюзі пояснює особливий механізм дії азотовмісних БФ – здатність гальмувати процес модифікації білків в остеокластах із

наступним апоптозом зрілих клітин. Остеокласт захоплює БФ, після чого той блокує фермент фарнезилпірофосфатсинтетазу, задіяний у мевалоновому шляху утворення холестеролу. Внаслідок цього відбувається зменшення утворення геранілгеранілдіфосфату, що визначає процес прениляції малих ГТФаз, необхідних для організації цитоскелету та везикулярного трафіку в остеокластах, а це врешті-решт призводить до інактивації остеокластів [15, 23, 37]. Виявляється, що необхідним елементом функціонування сигнальних білкових молекул (позначених на схемі як Rac1, RhoA, Ras, Rab1A та ін.) є їх посттрансляційна модифікація – прениляція геранілгеранілом [26]. Пренильовані ГТФази виконують роль «молекулярних перемикачів» диференціювання, проліферації й апоптозу клітини [5].

Дія азотовмісних БФ, крім того, призводить до втрати клітинами – попередниками остеокластів здатності до диференціювання і дозрівання, зменшуючи у подальшому популяцію цих клітин. Крім того, існують дані про здатність БФ збільшувати виживаність остеоцита, що сприяє зменшенню частоти активації та запобігання втрат кісткової тканини у постменопаузі [34]. Такий патогенетичний механізм дії зумовлює високу клінічну ефективність нітрогенвмісних БФ. Остеобласти також постають потенційними мішенями для БФ, оскільки впливають на функціональну активність остеокластів. Дані експериментів *in vitro* свідчать, що під впливом БФ остеобласти знижують секрецію остеокластстимулювального фактора. Окрім антирезорбційної дії, БФ мають і низку анаболічних ефектів, оскільки блокують апоптоз остеобластів та остеоцитів і таким чином стимулюють утворення нової кістки [36].

Як показали нещодавно проведені дослідження, деякі БФ (інкадронат та ібандронат) є додатковими інгібіторами скваленсинтетази (FDFT1) – фермента, необхідного для біосинтезу холестерину за мевалоновим шляхом. Гальмування скваленсинтетази, однак, не призводить до втрати прениляції та подальших внутрішньоклітинних перетворень. Тому **ключовим ферментом, через який здійснюється вплив БФ на кісткову резорбцію, є фарнезилдіфосфатсинтетаза [23]. Потужність БФ як антирезорбтивних агентів визначається ступенем гальмування цього фермента. З цих позицій найбільш могутніми БФ є препарати останнього покоління – ризедронат і золедронат.**

Активність фарнезилдіфосфатсинтетази, а також поліморфізм генів, що кодують ензими мевалонового шляху, можуть визначати ступінь відповіді на лікування БФ та їх ефективність. Наприклад, жінки з генотипом CC для rs2297480 продемонстрували низьку відповідь маркерів кісткового обміну на терапію азотовмісними БФ. Крім того, останні генетичні дослідження виявили поліморфізм гена CYP2C8 (rs1934951), що асоціюється з остеонекрозом щелеп при лікуванні БФ. Саме результати генетичних досліджень дадуть змогу, з одного боку, пояснити різну чутливість пацієнтів до терапії БФ та випадки недостатньої ефективності БФ в клініці, а з іншого – шляхом генетичного тестування виявити пацієнтів, що демонструватимуть оптимальну відповідь на лікування. Генетичні дослідження функціональних варіантів генів великих когорт пацієнтів і різних етнічних груп дадуть можливість повною мірою дослідити механізми, що зумовлюють різну ефективність БФ у різних клінічних ситуаціях [25].

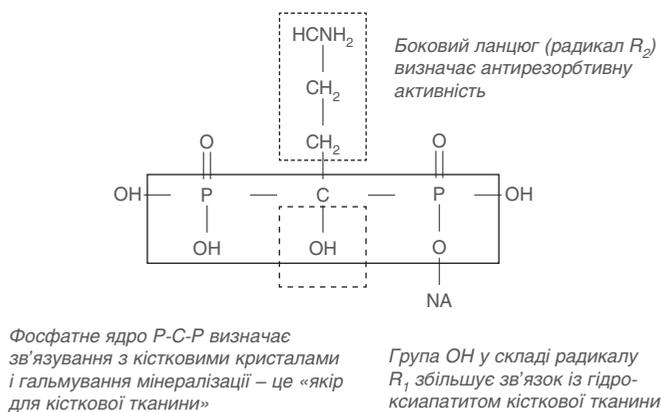
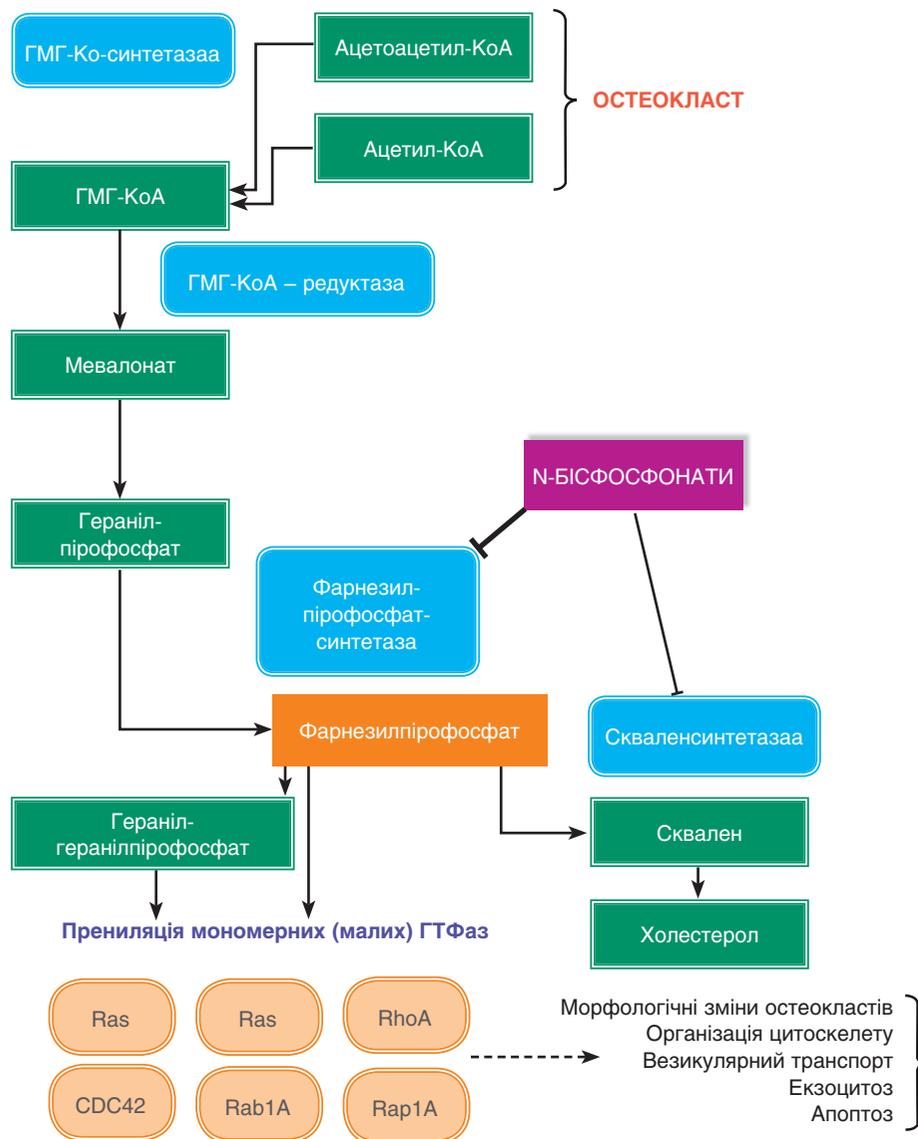


Рисунок 1. Структурно-функціональний зв'язок бісфосфонатів на прикладі етидронату



Примітки. ГМГ-КоА – 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А; ГТФази – гуанозинтрифосфатази.

Рисунок 2. Механізм дії бисфосфонатів (пояснення в тексті)

Отже, наявність чи відсутність атому азоту у структурі БФ визначає абсолютно різні механізми впливу на кістку та кісткову резорбцію. Речовини, що утворюються внаслідок метаболізму в клітині безазотистих БФ, конкурують з АТФ, порушуючи функцію мітохондрій, завдяки чому ініціюються процеси апоптозу в остеокластах. А механізми дії азотовмісних БФ пов'язані з гальмуванням процесу прениляції білків в остеокластах, що призводить до їх апоптозу.

Окрім механізмів прямого впливу на процеси кісткової резорбції, деяким БФ властиві й інші, непрямі механізми регуляції функції остеокластів. Так, встановлено, що ризедронат пригнічує диференціювання остеокластів, що опосередкована активацією ліганда рецептора нуклеарного фактора-κB (RANKL¹). В експерименті ризедронат також достовірно пригнічував експресію генів c-Fos і нуклеарного фактора активації T-клітин (NFATc1²), що індукується RANKL [25]. Відомо, що остеокласти є багато-

ядерними клітинами, які дозрівають з попередників моноцитарно-макрофагальної лінії шляхом прямої взаємодії з RANKL. Останній постає ключовим регулятором функцій остеокластів та стимулює фактори транскрипції: NF-κB, c-Fos, NFATc1, котрі відіграють важливу роль у диференціації, інтеграції та функції остеокластів [41]. Інгібуючий вплив ризедронату на фактори транскрипції може виявитися корисним в лікуванні не тільки постменопаузального і сенильного остеопорозу, але й остеопорозу запальної природи при артритах, а також при остеомиєліті та хронічному періодонтиті. Водночас гальмування саме диференціації остеокластів, а не тільки стимуляція їх апоптозу, має визначальне значення для пригнічення остеокластичної активності [18]. Ризедронат через класичний шлях RANKL-TRAF6-c-Fos-NFATc1 безпосередньо перешкоджає диференціації остеокластів без проявів клітинної токсичності [25], тим самим додатково знижуючи резорбційний потенціал кістки. Азотовмісні БФ (ризедронат і золедронат) також викликають апоптоз макрофагів *in vitro* у відносно низькій концентрації порівняно з іншими БФ, такими як памідронат, алендронат і етидронат, які або не впливають на апоптоз макрофагів, або для цього потрібні надто високі їх концентрації [30]. Цей механізм також є

важливим при втраті кісткової маси, індукованої запальним процесом.

Цікавими є дослідження щодо гальмівного впливу БФ на остеокластогенез через регулювання функціональної активності остеобластів. Добре відомо, що остеобласти здатні здійснювати регулятивний вплив на остеокластогенез та визначати активність остеокластів. Головним чином це відбувається через зменшення експресії RANKL чи підвищення експресії остеопротегерину на остеобластах. Цей ефект повною мірою властивий ризедронату, який через зменшення експресії RANKL і колонієстимулювального фактора макрофагів (M-CSF) гальмує диференціацію остеокластів [25]. Встановлено, що різні БФ здатні непостійно стимулювати ріст преостеобластів, а потім збільшувати їх диференціацію. Отримані експериментальні дані дають змогу припустити, що БФ мають сприятливий вплив на процеси кісткоутворення, що опосередковується через пряму дію на остеобласти [18]. Цей ефект властивий

¹Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand

²Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1

Таблиця. Залежність активності бісфосфонатів від структури її радикалів (за О. Вокк, D. Felsenberg, 2008 [11])

Бісфосфонат	Радикал R ₁	Радикал R ₂
Етидронат	ОН	CH ₃
Клодронат	Cl	Cl
Памідронат	ОН	CH ₂ CH ₂ NH ₂
Алендронат	ОН	(CH ₂) ₃ NH ₂
Ризедронат	ОН	CH ₂ -S-phenyl-Cl
Ібандронат	ОН	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)phenyl
Золедронат	ОН	CH ₂ -2-imidazo-pyridinyl
Олпадронат	ОН	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
Неридронат	ОН	(CH ₂) ₅ NH ₂

золедронату, ризедронату й ібандронату та не виявлений у клодроната та памідроната.

В інших дослідженнях, навпаки, продемонстрований інгібуєчий вплив БФ на остеобласти і маркери кісткового формування [24, 33]. Але цей вплив виявився різним для БФ I і II покоління.

В одному з останніх досліджень [16] постулюється думка, що в тих концентраціях, в яких БФ використовуються для лікування постменопаузального остеопорозу, не виникає негативного впливу на процеси кісткоутворення, зокрема формування окістя.

Антирезорбтивне лікування впливає на функцію остеобластів, котрі через систему цитокинів і остеопротегерину контролюють активність остеокластогенезу. Встановлено, що використання БФ призводить до змін рівнів остеопротегерину в крові, що позитивно корелює зі змінами МЩКТ. Таким чином, концентрація остеопротегерину може використовуватися для прогнозування індивідуальних реакцій пацієнтів на лікування БФ [14].

Загалом необхідні додаткові дослідження для з'ясування гальмівного шляху впливу БФ на остеокластогенез через регулювання функції остеобластів.

Таким чином, БФ представляють досить широкий клас лікарських засобів для лікування метаболічних захворювань скелета, передусім остеопорозу. Проте в межах класу БФ, як і інших класів лікарських препаратів, є очевидні хімічні, біохімічні та фармакологічні відмінності між

окремими препаратами. Існує два головних показники, що зумовлюють відмінності в клінічній ефективності БФ: схожість з гідроксиапатитом визначає прихильність до кістки і тривалість ефекту, а сила інгібування фарнезил-дифосфатсинтетази – антирезорбтивний потенціал. Отже, **азотовмісні БФ – вельми потужні інгібітори остеокластичної резорбції та перші серед препаратів, що одночасно довели свою здатність знижувати ризик переломів хребта в якісних клінічних випробуваннях (алендронат, ризедронат, ібандронат і золедронат)** [11]. Крім того, алендронат і ризедронат вважаються єдиними з антирезорбтивних агентів, що в мета-аналізі продемонстрували зниження ризику вертебральних переломів [12]. У проспективних аналізах ризедронат переконливо довів зниження ризику переломів стегнової кістки [28], а золедронат нещодавно показав, що є надійним захистом від невертебральних переломів.

Серед сучасних препаратів антиостеопоротичної спрямованості особлива увагу відводиться ризедронату як БФ останнього покоління з унікальним механізмом дії, доброю тропністю до кісткової тканини, численними плейотропними ефектами, різноспрямованим впливом на кісткову резорбцію та потужною доказовою базою, де антипереломний ефект ризедронату доведений для вертебральних, невертебральних і повторних переломів, а висновки про ефективність лікування базуються на результатах 7-річних спостережень [13, 29]. Ризедронат довів свою високу ефективність в лікуванні пацієнтів із постменопаузальним, сенільним і глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом, а також у чоловіків з остеопорозом, продемонструвавши швидке настання ефекту (впродовж 6 міс), що підтверджено клінічними і денситометричними даними, а також добру переносимість [11, 20, 28, 35].

Кожен бісфосфонат має свій унікальний профіль, що пояснює потенційно важливі для практики відмінності між різними препаратами: швидкість початку дії, антипереломний ефект в різних ділянках скелету, ступінь і тривалість пригнічення кісткової резорбції, наявність додаткових плейотропних ефектів тощо [39].

Список літератури знаходиться в редакції

Безпека антибіотиків при медичному застосуванні

О.П. Вікторов,

ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України,
ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України, м. Київ

Контроль за безпекою лікарських засобів (ЛЗ) при їх медичному застосуванні є одним із найважливіших напрямків державної політики в галузі ліків і знаходиться в центрі як медичних, так і публічних інтересів. Медико-біологічні та соціально-економічні наслідки ускладнень фармакотерапії повсякчасно є джерелом суттєвих погіршень якості життя та можливих людських втрат, величезних фінансових витрат. В останній час все частіше дискутуються негативні впливи цілого ряду груп ЛЗ, зокрема антибіотиків (АБ), навіть на довкілля та екосистему нашої планети. Так, розвиток побічних реакцій (ПР) часто вимагає госпіталізації пацієнтів. Наприклад, у Великій Британії – це 2,09%, у Франції – 1,53% від загальної кількості ПР (Б. Картон та співав., 2007). У вже госпіталізованих хворих ПР проявляються: у Великій Британії – у 9,53% випадків, у Канаді – 4,8%, у Франції – 2,64%, у США – 0,85%. А в когортному дослідженні, проведеному в країнах Євросоюзу декілька років тому, було показано, що витрати тільки на терапію ПР, які призводять до госпіталізації, в перерахуванні на 1 ліжко становлять 11357 євро на рік. На жаль, в Україні поки що цей аналіз системно не проводиться, але дані щодо проявів ПР під час лікування деяких захворювань вже існують. Вони свідчать про суттєву поширеність призначень антимікробних препаратів, в першу чергу АБ з системною дією, як в госпітальній та амбулаторній медичній практиці, так і в межах безконтрольного, безвідповідального самолікування, темпи зростання якого все збільшуються.

На тепер небезпечно для життя значення набуло явище полірезистентності мікроорганізмів до АБ. Щорічні витрати на лікування ускладнень антибіотикотерапії, викликаних резистентними мікроорганізмами, лише у США становлять 4 млрд. доларів (О.П. Вікторов, 2008). Тому протягом останніх 50 років у всіх країнах світу розробляються та впроваджуються різні заходи з метою захисту хворих від очікуваних ПР.

Україна, як свідчать дані ДП «Державний фармакологічний центр» (ДФЦ) МОЗ України, не є винятком за динамікою розвитку цих процесів (рис. 1). Протягом останніх десяти років удалося впровадити в практику охорони здоров'я 1-й рівень фармакологічного нагляду – систему спонтанних повідомлень. Завдяки цьому сьогодні банк даних про ПР ЛЗ в реальних умовах у нашій країні нараховує майже 40 тис. повідомлень.

Усі випадки ПР при медичному застосуванні ЛЗ характеризуються розмаїттям системних проявів негативних впливів на організм пацієнтів, серед яких домінують алергічні реакції, ускладнення з боку серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи, відповідно 60,3; 12,4; 11,74 та 10,3%.

Багаторічний аналіз (1996-2008 рр.), проведений Управлінням з післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю ЛЗ ДФЦ МОЗ України, показав, що за кількістю реєстрацій ПР в нашій країні домінують антимікробні препарати з системною дією та представники інших близьких за фармакологічною спрямованістю груп (табл. 1, рис. 1). Подібна ситуація, за даними ВООЗ, відмічається практично в усіх країнах світу.

Відомо, що від інфекційних захворювань у світі щорічно помирають до 17 млн осіб; у тому числі 9 млн. дітей. За останні 30 років зареєстровано 38 нових інфекційних захворювань, з них 9 – бактеріального походження, 6 – спричинені найпростішими, решта – вірусами. Змінились погляди на етіологію деяких давно відомих хвороб. Зокрема, доведено роль мікроорганізмів у розвитку виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, атеросклерозу, хвороби Крона, деяких психічних захворювань (К.А. Посохова, О.П. Вікторов, 2005).

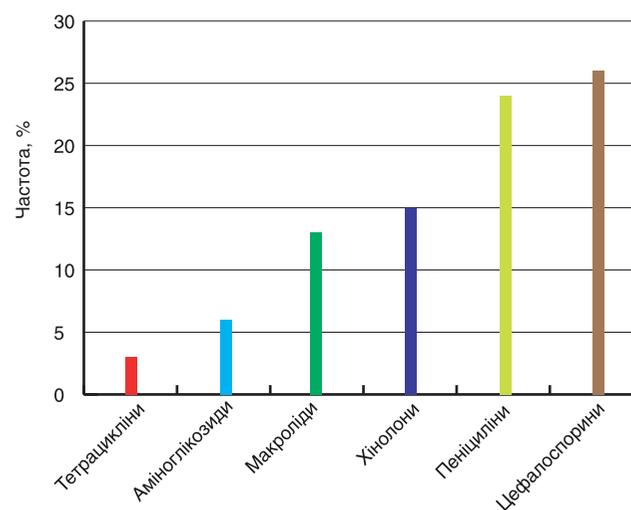


Рисунок 1. ПР під час медичного застосування деяких груп антибактеріальних ЛЗ в Україні (1996-2008 рр.)

Таблиця 1. Групи антимікробних ЛЗ за класифікацією АТС (WHO, 1999), при медичному застосуванні яких в Україні виникали ПР

Група ЛЗ	Побічні реакції			
	2007 р.		2008 р.	
	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
J	1744	32,45	2175	31,12
Антибактеріальні засоби для системного застосування	1402	80,39	1780	81,84
Засоби, що діють на мікобактерії	168	9,63	185	8,51
Противірусні препарати для системного застосування	166	9,52	192	8,83
Протигрибкові засоби для системного застосування	7	0,4	17	0,78

У зв'язку з цим застосування АБ у клінічних умовах потребує глибоких знань їх основних клініко-фармакологічних параметрів із урахуванням розвитку резистентності мікроорганізмів, проявів ПР, ускладнень фармакотерапії тощо.

Слід взагалі відмітити, що розвиток різних ПР на ЛЗ, у тому числі й АБ, відбувається в організмі за певними механізмами, що принципово відбиває нещодавно запропонована зведена класифікація ускладнень фармакотерапії.

Класифікація ускладнень фармакотерапії (А.Б. Збровський, І.М. Тюренко, Ю.Б. Білоусов, 2008):

- Побічні (небажані) ефекти, зумовлені:
 - механізмом дії ЛЗ;
 - особливостями фармакокінетики ЛЗ;
 - особливостями фармакодинаміки ЛЗ;
 - фізико-хімічними властивостями ЛЗ;
 - індивідуальною чутливістю організму;
 - взаємодією з іншими ЛЗ, їжею.
 - Токсичні ефекти (зворотні та незворотні), зумовлені:
 - абсолютним передозуванням ЛЗ:
 - введенням високої дози;
 - кумуляцією.
 - відносним передозуванням ЛЗ:
 - уповільненням біотрансформації (метаболізму, інактивації);
 - уповільненням виведення ЛЗ або його активних метаболітів;
 - віддаленими токсикологічними ефектами (тератогенний, канцерогенний).
 - Алергічні (імунологічні) реакції негайного та уповільненого типів.
 - Толерантність до хіміотерапевтичних, психотропних засобів, опіатних анальгетиків, нітратів, послаблювальних засобів тощо.
 - Суперінфекція та дисбактеріози.
 - Медикаментозна залежність, пристрасть (психічна, фізична, вегетативна, наркоманія, токсикоманія).
 - Синдром відміни (спостерігається після відміни тривалого застосування деяких ЛЗ).
 - Тератогенна, мутагенна, канцерогенна дія ЛЗ.
 - Ідіосинкразія (реакції, які пов'язані з різними ферментопатіями).
 - Парадоксальні ефекти ЛЗ.
- Препарати різних за походженням АБ не є винятком

серед інших фармакологічних груп ліків, і тому різноманітні ПР, які вони здатні викликати, повністю відповідають майже всім пунктам наведеної класифікації;

Крім класифікації за біологічним та хімічним походженням останнім часом прийнято розподіляти АБ на дозозалежні та часозалежні (табл. 2), що має суттєве значення для розуміння деяких процесів, пов'язаних із ПР на них. До перших належать аміноглікозиди, фторхінолони, метронідазол, амфотерицин В, до других – β-лактами, глікопептиди, макроліди, лінкозаміди.

Таблиця 2. Дозо- та часозалежні антибіотики (за І.Г. Березняковим, 2002)

Дозозалежні антибіотики	Часозалежні антибіотики
Аміноглікозиди	β-Лактами
«Нові» макроліди (азитроміцин, кларитроміцин)	Еритроміцин та інші «старі» макроліди
Фторхінолони	Глікопептиди
Амфотерицин В	Кліндаміцин
Метронідазол	
Кетоліди (телітроміцин)	
Стрептограміни (хінупрістин/дальфопрістин)	

Антибактеріальний ефект дозозалежних препаратів прямо залежить від їх концентрації в інфекційному вогнищі. Відповідно, найвищу ефективність вони виявляють у високих дозах, які близькі до токсичних. Тому для засобів із дозозалежним ефектом, зокрема аміноглікозидів, більш доцільним є їх одноразове введення у високій дозі (на початку лікування – 6-7 мг/кг, з наступною корекцією [після повторних визначень] концентрації препарату). Оскільки, за класифікацією ВООЗ, розвиток ПР на певну групу ЛЗ залежить від дози, врахування лікарями зазначених особливостей є обов'язковим при проведенні антибіотикотерапії.

Зараз не викликає сумнівів, що існує взаємозв'язок між частотою призначень ЛЗ та негативними наслідками у вигляді ПР на їх застосування (А.П. Вікторов і соавт., 2007; О.П. Вікторов, 2008). Лідерами з продажу препаратів антибіотиків є представники β-лактамних похідних (пеніциліни), макроліди та лінкозаміди, комбіновані антибактеріальні засоби. Домінуючі позиції посідають цефтріаксон, амоксицилін/клавуланат, цефазолін, азитроміцин, мідекаміцин, амоксицилін, цефотаксим, ко-тримоксазол.

У структурі ПР на ЛЗ, які виявляються в нашій країні, на частку АБ припадає майже 26%. За даними проведеного в Україні аналізу, в 1996-2008 рр. серед зареєстрованих випадків ПР під час медичного застосування антибіотиків домінували ускладнення фармакотерапії, спричинені цефалоспоринами й пеніцилінами.

Аналіз повідомлень, отриманих ДФЦ МОЗ України протягом 1996-2008 рр. (рис. 2), свідчить, що за частотою ПР серед пеніцилінів переважали амоксицилін та ампіцилін, серед цефалоспоринів – цефтріаксон та цефазолін, серед фторхінолонів – цiproфлосаксин і офлоксацин, серед аміноглікозидів – гентаміцин та стрептоміцин, а серед макролідів – мідекаміцин.

Слід звернути увагу на зростання кількості повідомлень про ПР на застосування АБ в Україні за останні роки.

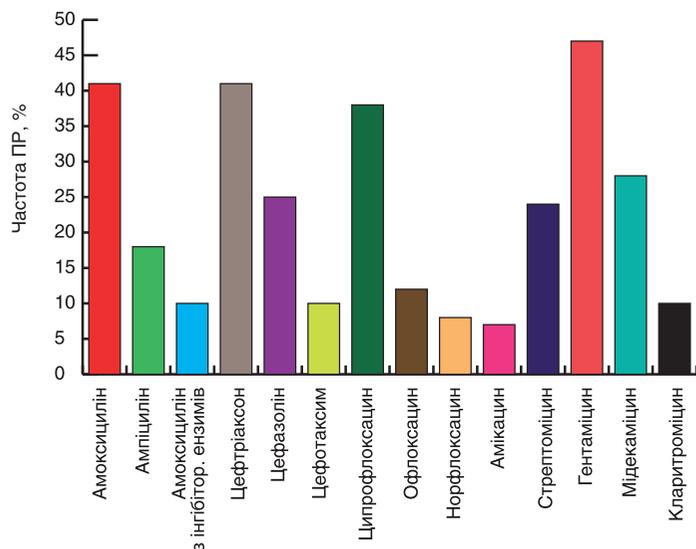


Рисунок 2. Частота зареєстрованих випадків ПР під час медичного застосування в Україні препаратів деяких антибіотиків (1996-2008 рр.)

Таблиця 3. Системні прояви ПР під час медичного застосування протимікробних ЛЗ (за даними ДФЦ МОЗ України за 2006 р.)

Прояви ПР унаслідок застосування протимікробних ЛЗ	Частка від усіх системних проявів ПР, %
Алергічні реакції	14,89
Анафілактичні реакції	0,94
Анафілактичний шок	0,91
Ангіоневротичний набряк	0,48
«Вислизання» ефекту	0,03
Синдром Лаєла	0,11
Синдром Стівенса – Джонса	0,08
Смерть	0,03
Лихоманка, гіпертермічний синдром	1,80
Набряк Квінке	2,01
Запальні явища в місці введення	2,07
Зміни показників «білої крові»	0,05
Зміни кількості тромбоцитів і показників системи гемостазу	0,08
Зміни показників «червоної крові»	0,03
Зміни шкіри та її похідних	53,89
Зміни, пов'язані з механізмами резистентності	0,05
Колагенози	0,03
Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів	0,56
Порушення зору	0,05
Порушення скелетно-м'язового апарату	0,08
Порушення з боку органів дихання	0,54
Порушення з боку сечовидільної системи	0,27
Порушення слуху та вестибулярного апарату	0,46
Порушення з боку центральної та периферійної нервової системи	3,41
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	15,18
Серцево-судинні порушення	1,69
Екстракардіальні судинні порушення	0,27
Фармакотоксичні ускладнення	0,03

Щодо ампіциліну – порівняно з 2005 р. їх кількість у 2008 р. збільшилося в 0,43 рази, амоксициліну – у 2,1 рази, цефотаксиму – в 3,47 рази, цефтріаксону – в 3,36 рази, ципрофлоксацину – майже у 10 разів. Останнє свідчить, з одного боку, про зростання уваги з боку лікарів і керівників закладів охорони здоров'я до раціональної фармакотерапії антибіотиками, а з іншого – про збільшення призначень цих ЛЗ. Одночасно слід відзначити зменшення кількості повідомлень про ПР під час застосування деяких препаратів, наприклад, цефазоліну (29,1% у 2008 р. порівняно з 45,37% у 2005 р.). Можливо, це пов'язано з обмеженням призначень цефазоліну у зв'язку із широким застосуванням цефалоспоринів останніх генерацій.

Для препаратів різних груп АБ характерні різноманітні за проявами системні ПР (табл. 3).

На алергічні реакції в Україні припадає найбільша частка серед інших системних уражень, спричинених ЛЗ. Відомо, що питома вага алергічних реакцій на антибіотики в загальній структурі ПР на ЛЗ, за даними літератури, незначна (Л.В. Богун, І.Г. Березняков, 2007). Наприклад, реакції з боку шкіри, які є найпоширенішими під час антибіотикотерапії, становлять 2,2% від усіх ПР. Водночас зазначені ускладнення належать до тяжких ПР, оскільки супроводжуються високою захворюваністю та смертністю. Крім того, за сукупністю клінічних ознак (табл. 3) вони домінують над іншими системними ПР.

Клінічні прояви алергічних реакцій на антибіотики дуже різноманітні за симптоматикою, важкістю перебігу та системними розладами і залежать від властивостей препарату, особливостей захворювання у пацієнта та його імунологічного стану (табл. 4).

Найпоширенішою є маніфестація симптомів із боку шкіри у вигляді макулопапульозних висипів, кропив'янки та свербіж (Л.В. Богун, І.Г. Березняков, 2007). Рідше алергія на антибіотики спостерігається у вигляді лихоманки, еозинофілії та інших симптомів, пов'язаних із ураженням шкіри. Високі дози пеніцилінів і цефалоспоринів можуть зумовити гемоліз та цитопенію. Важкі за перебігом та наслідками анафілактичні прояви трапляються рідко (наприклад, один випадок на 5-10 тис. курсів пеніцилінотерапії) (Л.В. Богун, І.Г. Березняков, 2007).

Серед чинників, які впливають на виникнення та розвиток ПР, значну роль відіграють ризики. Насамперед слід звернути увагу на стани організму, які потребують особливого контролю: вагітність і постнатальний період. Особливості застосування антимікробних засобів під час вагітності і годування грудьми наведені у таблиці 5.

Вважаємо за доцільне звернути увагу на ще один аспект ПР у жінок при вагітності, притаманних особливостям життя ХХІ сторіччя. В середньому у 15-70% туристів виникають захворювання, які асоціюються з подорожжю. Причому більша частина їх носить інфекційний характер (Л.В. Богун, 2009). Вагітні жінки мають підвищений ризик розвитку діареї мандрівників у зв'язку зі зниженням кислотності шлункового соку та збільшенням терміну пасажу вмісту шлунка. Вагітним показане внутрішнє застосування регідратційних розчинів. Вибір антимікробних ЛЗ також має свої особливості. Фторхінолони не дозволені для застосування у вагітних. Рифампіцин, хоча і належить до ЛЗ, які не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті,

Таблиця 4. Прояви алергічних реакцій на деякі групи антибактеріальних препаратів

Прояви алергічних реакцій	Групи антибактеріальних препаратів			
	Пеніциліни	Цефалоспорины	Фторхінолони	Макроліди
Анафілаксія	+	+	+	+
Ангіоневротичний набряк	+	+	+	+
Апластична анемія	–	+	–	–
Багатоформна ексудативна еритема	+	+	–	–
Васкуліти	+	–	–	–
Везикулярні висипи	+	–	–	–
Вузлова еритема	–	–	+	–
Гемолітична анемія	–	+	–	–
Гіперемія шкіри	–	–	+	–
Гіперпегментація	–	–	+	–
Ексфоліативний дерматит	+	–	–	–
Свербіж шкіри	–	–	+	+
Кропив'янка	+	+	+	+
Лихоманка	–	–	+	–
Макулопапульозні висипи	+	+	–	–
Нежить	–	–	+	–
Порушення функції нирок	–	+	–	–
Порушення функції печінки	–	+	–	–
Реакції за типом сироваткової хвороби	+	–	–	–
Синдром Стівенса – Джонса	+	+	–	+
Токсичний епідермальний некроліз	+	+	–	+
Токсична нефропатія	–	+	–	–
Цитопенії	+	–	–	–

Примітка.: «+» – наявність реакції, «–» – відсутність реакції

і з теоретичних позицій має вважатись безпечним, але його застосування не вивчалось в цього контингенту пацієнтів; на теперішній час він не дозволений до застосування при вагітності. Необхідно також уникати прийому (всередину) вісмуту субсаліцилату. Тому препаратами вибору для лікування вагітних із діареєю мандрівників є азитроміцин та лоперамід.

Не останню роль у виникненні ПР ЛЗ грають можливі негативні наслідки взаємодії ліків з їжею, а також між собою при одночасному застосуванні. Певні дієтичні заходи часто рекомендуються лікарями вагітним жінкам; часто-густо це відбувається також в межах самолікування. Істотно, що таке відбувається і при проведенні антибактеріальної фармакотерапії вагітним жінкам. Тому слід звертати увагу на відомі можливі негативні наслідки взаємодії

ЛЗ, в тому числі й антибактеріальних, із продуктами харчування¹.

Як уже зазначалося, серед факторів, що впливають на виникнення ПР на ЛЗ, певна роль належить медичним помилкам як з боку лікарів, так і середнього медперсоналу. До найбільш поширених з них при проведенні антибіотикотерапії належать:

- безрецептурне застосування антибіотиків;
- застосування цих ЛЗ при захворюваннях небактеріального генезу;
- відсутність урахування резистентності до антибіотиків госпітальної мікрофлори;
- відсутність контролю за прихильністю пацієнта до лікування;
- зниження стартової дози;
- неадекватний забір проби для мікробіологічного дослідження;
- помилкова оцінка ступеню тяжкості інфекції;
- невідрядна зміна антибіотика;
- занадто тривалий або занадто короткий термін терапії;
- неврахований спектр ПР антибіотика;
- вибір препарату антибіотика з недостатнім проникненням у тканини;
- неправильний вибір препарату антибіотика;
- відсутність підбору дози.

Наостанок слід звернути також увагу на неприпустимість застосування антибіотиків із метою запобігання бактеріальним інфекціям у пацієнтів із захворюваннями вірусної етіології, зокрема респіраторними вірусними інфекціями. Антибіотики не впливають на віруси, в зв'язку з чим їх використання з лікувальною метою за таких умов невідрядне.

Як зазначає І.Г. Березняков (2009), антибіотики не слід призначати для профілактики бактеріальних ускладнень при застуді у дорослих і дітей. Хоча користь від використання цих ЛЗ встановлена при гострому гнійному та серйозному риніті, їх звичайне (рутинне) застосування

рекомендувати не слід, оскільки більшість хворих видужує без антибіотиків. Автор підкреслює, що нехтування цими пересторогами може призводити лише до збільшення кількості ПР на антибіотики, в першу чергу серед дорослих пацієнтів.

У цій публікації ми торкнулись лише деяких проблем безпеки застосування антибіотиків. Все зазначене вище вимагає продовження здійснення ретельного контролю (на сучасному етапі – моніторингу) за ПР при медичному застосуванні зазначених ЛЗ, особливо найбільш поширених в практиці лікаря, та постійного інформування про всі випадки небажаних ПР систем фармагляду. Це дозволить своєчасно розробляти та впроваджувати на галузевому рівні заходи, які будуть сприяти раціональному застосуванню ліків.

¹Детальніше про взаємодію лікарських засобів із продуктами харчування див. у статті О.П. Вікторова «Побічні реакції при медичному застосуванні ліків в Україні: віковий аспект» («Рациональная фармакотерапия» № 2(15) і 3(16) 2010 р).

Таблиця 5. Застосування антимікробних препаратів під час вагітності та годування грудьми

Препарати	Категорія ризику*	Проникнення через плаценту (%)	Годування грудьми	Побічні ефекти у матері та плода, примітки
Антибактеріальні				
<i>β-Лактамні</i>				
Азтреонам	B	+	Продовжити	Відсутні
Іміпенем, меропенем	C	33	Продовжити, призначати з обмеженням	Відсутні
Пеніцилін	B	10-100	Продовжити	Відсутні
Пеніциліни + інгібітори β-лактамаз	–	10-100	Продовжити, призначати з обмеженням	Відсутні, призначати з обмеженням
Цефалоспорины	B	10-40	Продовжити	Відсутні
<i>Аміноглікозиди</i>				
Амікацин	D	16	Продовжити	Ототоксичність
Гентаміцин	C	32-42	Припинити	Ототоксичність
Канаміцин	G	16-50	Продовжити	Ототоксичність, нефротоксичність
Нетилміцин	D	+	Припинити	Ототоксичність
Тобраміцин	D	15	Продовжити	Ототоксичність, нефротоксичність
<i>Макроліди</i>				
Азитроміцин	C	+	Припинити	Протипоказаний у I триместрі
Еритроміцин	B	5-20	Продовжити	Відсутні
Кларитроміцин	D	+	Припинити	Тератогенний у досліджах на мавпах
<i>Лінкозаміди</i>				
Кліндаміцин	X	6-46	Припинити	Припинити
<i>Різних груп</i>				
Ванкоміцин	B	+	Продовжити	Відсутні
Метронідазол	B	+	Припинити	Протипоказаний у I триместрі
Нітрофурантоїн	–	40-90	Припинити	Гемоліз при дефіциті Г-6-ФД
Сульфаніламід	C	70-90	Припинити	Ядерна жовтяниця і гемоліз при дефіциті Г-6-ФД
Триметоприм/сульфаметоксазол (бісептол, ко-тримоксазол)	X	30-100	Припинити	Ембріотоксичність, тератогенність. Протипоказаний вагітним
Тетрацикліни	D	50-100	Припинити	Порушення розвитку кісток і зубів. Протипоказаний у I триместрі. Токсична жирова дистрофія печінки у матері
Фторхінолони	C	80-90	Припинити	Можлива артропатія
Хлорамфенікол	–	30-80	Припинити	Протипоказаний вагітним. У пологах синдром «сірої дитини»
Антимікобактеріальні				
Ізоніазід	C	100	Продовжити	Відсутні
Піразинамід	C	+	Продовжити	Відсутні
Рифампіцин	C	33	Припинити	Кровотеча у новонароджених. Ураження печінки матері та плода
Стрептоміцин	D	10-40	Припинити	Ототоксичність (у 16% глухота). Протипоказаний у першому триместрі
Етамбутол	X	30	Припинити	Використовуються за життєвими показаннями
Противікові				
Амфотерицин В	B	+	Продовжити, призначати з обмеженням	Можливі викидні
Гризеофульвін	D	+	Припинити	Протипоказаний у першому триместрі
Ітраконазол	C	+	Припинити	Протипоказаний
Кетоконазол	C	+	Припинити	Протипоказаний
Флуконазол	C	+	Припинити	Протипоказаний

Продовження таблиці 5

Антипаразитарні				
Мебендазол	C	+	Продовжити	Відсутні
Мефлохін	C	?	Продовжити з обмеженням	Відсутні
Піриметамін	C	+	Припинити	Протипоказаний у першому триместрі
Примахін	–	+	Продовжити	Гемоліз при дефіциті Г-6-ФД
Хінін	X	30	Продовжити	Тератогенність
Хлорхінін	–	+	Продовжити	При профілактиці малярії відсутні
Противірусні				
Ремантадин	C	+	Припинити	Дослідження не проводились
Ацикловір	B	70	Продовжити	Відсутні
Ганцикловір	C	+	Припинити	Канцерогенність у тварин
Диданозин	B	+	Припинити	–
Зальцитабін	C	+	Припинити	Застосовують тільки при надійній контрацепції
Зідовудин	C	100	Продовжити	Відсутні

Примітка: *розроблені у США Адміністрацією з контролю за лікарськими засобами та харчовими продуктами, медичною технікою та медичними дослідженнями FDA (2004) категорії ризику:

A – проведено повні клінічні випробування, препарат безпечний в усіх триместрах вагітності;

B – у досліджах на тваринах препарат безпечний, але клінічні випробування не завершено або у досліджах на тваринах препарат токсичний, а в клінічних випробуваннях безпечний;

C – у досліджах на тваринах препарат токсичний, клінічні випробування не завершені, але користь може переважати над ризиком;

D – у клінічних досліджах препарат токсичний, але користь може переважати над ризиком;

X – у клінічних випробуваннях препарат має тератогенну дію, ризик переважає;

«–» – немає даних.

Література

1. Березняков И.Г. Проблемы исследования антибиотиков с профилактической целью // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. – 2009. – №1. – с. 13-36.
2. Богун Л.В., Березняков И.Г. Клиническая иммунология, алергология и инфектология. – 2007. – №2 (7). – с. 36-42
3. Вікторов О.П. Антибіотики: проблеми безпеки при медичному застосуванні // Управління закладом охорони здоров'я.- 2008. – №5. – С. 72-81
4. Вікторов О.П. Антибіотики: проблеми безпеки під час медичного застосування // Медична газета «Здоров'я України». – 2008. – Листопад № 21 (2002). – С. 42-43
5. Вікторов А.П., Логвина І.А., Матвеева Е.В., Посохова К.А.

Проблемы безопасности применения пенициллинов // Клиническая иммунология, алергология, инфектология. – 2007. – № 1 (06). – С. 36-38

6. Затучник Г., Слунник Р. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии М.: Медицинская литература, 2003. – 736 с.

7. Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 296 с.

8. Семарін Д.В. Клиническая фармакология антибиотиков группы макролидов // Терапія. – 2008. – №1 (01). – С. 50

9. Зборовський А.Б., Тюренков І.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.

10. Богун Л.В. Медицина для путешественников: профилактика и лечение инфекционных заболеваний // Новости медицины и фармации. – 2009. – сентябрь № 16 (24). – С. 16-20

АНОНС

XVI З'їзд терапевтів України 18–19 листопада 2010 року м. Київ

До участі в роботі З'їзду запрошуються делегати від обласних, міських (м. Києва, м. Севастополя) осередків Українського товариства терапевтів України, всі зацікавлені спеціалісти системи охорони здоров'я.

Робота з'їзду проводитиметься за основними напрямками внутрішньої медицини:

- кардіологія,
- гастроентерологія,
- ревматологія,
- пульмонологія,
- нефрологія,
- гематологія.

За додатковою інформацією звертатися до оргкомітету з'їзду за телефонами: (044) 234-29-02, 234-29-12.

Інформаційний спонсор – журнал «Рациональная фармакотерапия»

Фармакоеконічний аналіз різних режимів антихелікобактерної терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки

О.О. Герасимова, Ю.М. Загребельна,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Виразкова хвороба шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ВХДПК) на сьогодні залишається одним з найбільш поширених захворювань у клініці внутрішніх хвороб. У структурі патології органів травлення у дітей на частку виразкової хвороби припадає від 1,7 до 16% [3, 18]. Частота цього захворювання серед дорослого населення становить в різних країнах світу від 5 до 15% (в середньому 7-10%) [5]. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки має хронічний перебіг і часто супроводжується розвитком тяжких ускладнень (кровотечею, перфорацією, пенетрацією та ін.), які призводять до зниження якості життя пацієнтів та є основною причиною їх смертності. Слід відмітити і значні витрати, які супроводжують лікування як самих захворювань, так і їх ускладнень. Так, у Великобританії витрати на лікування виразкової хвороби становлять 1/3 всіх витрат охорони здоров'я на шлунково-кишкові захворювання. В Німеччині тільки на закупівлю антисекреторних препаратів витрачається щороку більше 500 млн євро [10]. Враховуючи вищезазначене, можна стверджувати, що ВХШ та ВХДПК мають важливе медико-соціальне значення.

Хелікобактерна інфекція є однією з провідних причин утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки [11, 13]. Доведена етіологічна роль *Helicobacter pylori* в 95% випадків дуоденальних виразок та в 90% випадків немедикаментозних виразок шлунка [16].

Антихелікобактерну терапію вважають стандартом лікування ВХШ та ВХДПК, асоційованих з *H. pylori*, що відображено в міжнародних та національних рекомендаціях для лікування гастроентерологічних хворих [12, 14, 21]. Доведено, що проведення успішної ерадикації *H. pylori* сприяє активації регенераторного процесу та рубцюванню виразки, зменшує ймовірність розвитку рецидивів та ускладнень, в той час як без проведення відповідної терапії, наприклад, рецидив у більшості пацієнтів спостерігається протягом першого року [6, 16].

Існують чіткі вимоги до антихелікобактерної терапії: добра переносимість, ефективність при тривалості курсу лікування не більше 7-14 днів, економічна доцільність та, найголовніше, забезпечення високого (понад 80%) рівня ерадикації *H. pylori* [16]. У зв'язку з вищевикладеним є актуальним зіставлення клінічної ефективності, безпеки антихелікобактерної терапії та витрат на її застосування за допомогою методів фармакоеконічної оцінки.

Мета даного дослідження – порівняльна фармакоеконічна оцінка різних режимів антихелікобактерної терапії ВХШ та ВХДПК у пацієнтів працездатного віку.

Завдання дослідження включали:

- визначення існуючих режимів антихелікобактерної терапії ВХШ та ВХДПК у пацієнтів працездатного віку;
- аналіз асортименту препаратів, які використовуються у складі антихелікобактерної терапії ВХШ та ВХДПК, на фармацевтичному ринку України;
- розрахунок діапазону витрат на курс лікування одного хворого з ВХШ або ВХДПК залежно від обраного режиму антихелікобактерної терапії;
- порівняльний аналіз ефективності витрат на застосування нової та традиційної схем антихелікобактерної терапії ВХДПК.

Сучасні схеми антихелікобактерної терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки

В наш час вибір лікувальної тактики при ВХШ та ВХДПК, асоційованих з *H. pylori*, проводиться згідно з рекомендаціями Маастрихтських конференцій [8, 16, 21], на яких розробляються та приймаються угоди щодо сучасних підходів до діагностики та лікування цих захворювань. Підсумковий документ Маастрихтської конференції пропонує планування антихелікобактерної терапії з урахуванням можливості її неефективності. Тому пацієнтам з ВХШ та ВХДПК спочатку призначають терапію першої лінії, а у разі її неефективності – терапію другої лінії [2, 7, 9, 11, 14, 16, 17, 19]. До складу схем антихелікобактерної терапії включають інгібітор протонної помпи (ІПП) в комбінації з антибактеріальними препаратами [9, 11].

Згідно з останніми рекомендаціями «Маастрихт III» (2005) [7, 20], до антихелікобактерної терапії першої лінії у пацієнтів працездатного віку з *H. pylori*-асоційованими виразками відносять потрійну або квадротерапію (табл. 1) [2, 14, 16, 17, 19]. Потрійну терапію (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін [або метронідазол]) доцільно призначати в регіонах з низькою резистентністю найбільш розповсюджених штамів *H. pylori* до кларитроміцину (не більше 10%) та метронідазолу (не більше 40%) [17]. Комбінацію з метронідазолом використовують головним чином у пацієнтів з гіперчутливістю до антибактеріальних препаратів пеніцилінового ряду.

Таблиця 1. Традиційні схеми антихелікобактерної терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, які рекомендовані до застосування у пацієнтів працездатного віку

Схема	МНН препарату	Добові дози та режим застосування препаратів у складі схем
Терапія першої лінії		
Потрійна терапія з амоксициліном	ІПП	*
	Амоксицилін	1000 мг 2 рази на добу
	Кларитроміцин	500 мг 2 рази на добу
Потрійна терапія без амоксициліну	ІПП	*
	Метронідазол	500 мг 2 рази на добу
	Кларитроміцин	500 мг 2 рази на добу
Квадротерапія	ІПП	*
	Метронідазол	500 мг 3 рази на добу
	Тетрациклін	500 мг 4 рази на добу
	Препарат вісмуту	120 мг 4 рази на добу
Терапія другої лінії		
Квадротерапія	ІПП	*
	Метронідазол	500 мг 3 рази на добу
	Тетрациклін	500 мг 4 рази на добу
	Препарат вісмуту	120 мг 4 рази на добу
Потрійна терапія з тетрацикліном	ІПП	*
	Амоксицилін	1000 мг 2 рази на добу
	Тетрациклін	500 мг 4 рази на добу
Потрійна терапія з фуразолідомом	ІПП	*
	Амоксицилін	1000 мг 2 рази на добу
	Фуразолідон	200 мг 2 рази на добу

*Добові дози інгібіторів протонної помпи (ІПП) для лікування хелікобактерзалежних захворювань: омепразол – 40 мг, пантопразол – 80 мг, рабепразол – 40 мг, лансапразол – 60 мг, езомепразол – 40 мг [11]. Звичайна тривалість лікування за схемами потрійної терапії – 7 днів, за схемами квадротерапії – 10 днів [9]. МНН – міжнародна непатентована назва.

Потрійну терапію призначають мінімум на 7 днів [9]. Згідно з III Маастрихтською угодою, тривалість лікування рекомендують збільшувати до 14 днів [16], що сприяє підвищенню ефективності ерадикації на 12% та знижує ймовірність розвитку вторинної резистентності *H. pylori* до антибіотиків. В регіонах з низькою резистентністю найбільш поширених штамів *H. pylori* до метронідазолу та високою – до кларитроміцину, а також при гіперчутливості до амоксициліну або кларитроміцину [17] у якості терапії першої лінії може бути призначена квадротерапія (ІПП + тетрациклін + препарат вісмуту + метронідазол) протягом 10 днів (табл. 1) [20].

За неефективності потрійної терапії (відсутність ерадикації *H. pylori* через 4-6 тиж після повної відміни антибактеріальних та антисекреторних препаратів) повторювати схему першої лінії не рекомендують, бо є високою ймовірністю наявності у пацієнтів штаму, резистентного до кларитроміцину. Тому проводять квадротерапію другої лінії (ІПП + тетрациклін + препарат вісмуту + метронідазол) зазвичай протягом 10 днів (табл. 1) [9]. При цьому включення у схему препаратів вісмуту дає змогу подолати резистентність пілоричного хелікобактера до метронідазолу. Якщо з якоїсь причини зазначену схему антихелікобак-

терної терапії неможливо призначити, то у якості другої лінії ерадикації використовують схеми потрійної терапії, які містять ІПП, амоксицилін в комбінації з тетрацикліном або фуразолідомом, протягом 7 днів (табл. 1) [17].

В наш час результати багатьох клінічних досліджень вказують на значне збільшення кількості антибіотикорезистентних штамів *H. pylori* [2, 20], що зумовило розробку та вивчення нових схем терапії першої лінії у регіонах зі значною первинною поширеністю штамів хелікобактеру, резистентних до кларитроміцину та метронідазолу: послідовної терапії та квадротерапії без препаратів вісмуту (табл. 2).

Відмінністю схеми послідовної терапії є не сумісне, а послідовне призначення антибіотиків. Курс лікування поділяється на дві фази, тривалість кожної з них 5 днів. Протягом перших 5 днів пацієнту сумісно з амоксициліном призначають ІПП у стандартній дозі. В другій фазі лікування продовжують приймати ІПП та проводять заміну амоксициліну на кларитроміцин з метронідазолом [2, 14, 20]. За результатами клінічних досліджень, у яких використовували цю схему антихелікобактерної терапії, ерадикацію хелікобактеру було досягнуто у 93,4% пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими захворюваннями, у порівнянні з потрійною терапією першої лінії (76,9%) [22]. Причини такої високої результативності до кінця не вивчені.

Вважають, що прийом амоксициліну знижує ступінь бактеріального обсіменіння слизової оболонки шлунка, підвищуючи тим самим ефективність комбінації кларитроміцину та метронідазолу. Можливо також, що амоксицилін порушує синтез стінки клітини *H. pylori*, запобігає появі в ній мембранних каналів, через які можливе здійснення активного виділення кларитроміцину з мікробної клітини [12].

Квадротерапія без препаратів вісмуту передбачає сумісний прийом протягом короткого курсу (3-5 днів) наступної комбінації: три антибактеріальних препарати (наприклад, амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол) + ІПП у подвійному дозуванні. Припускають, що призначення зазначеного нового режиму першої лінії буде виправданим в регіонах з перехресною резистентністю до антибіотиків (метронідазол, кларитроміцин) [20].

Як послідовна терапія, так і квадротерапія без препаратів вісмуту не увійшли до останніх рекомендацій «Маастрихт III» (2005), тому на даний час не у всіх регіонах світу проведено контрольовані клінічні дослідження ефективності зазначених схем [20].

Характеристика лікарських препаратів, які входять до складу схем антихелікобактерної терапії

Для проведення антихелікобактерної терапії ВХШ та ВХДПК, асоційованих з *H. pylori*, використовують лікарські препарати різних фармакологічних груп. Перш за все – це препарати прямої антибактеріальної дії: напівсинтетичні амінопеніциліни (амоксицилін), макроліди (кларитроміцин), похідні 5-нітроїмідазолу (метронідазол), тетрацикліни (тетрациклін), похідні нітрофурану (фуразолідон). Серед існуючих антибактеріальних препаратів вони проявляють активність стосовно *H. pylori*. [15]. Найчастіше у схемах антихелікобактерної терапії призначають амоксицилін та кларитроміцин. Необхідно зазначи-

Таблиця 2. Нові схеми антихелікобактерної терапії першої лінії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки

Схема	МНН препарату	Добові дози та режим застосування препарату у складі схем	Тривалість лікування
Послідовна терапія	I фаза		
	ІПП	*	5 днів
	Амоксицилін	1000 мг 2 рази на добу	
	II фаза		
	ІПП	*	5 днів
	Кларитроміцин	500 мг 2 рази на добу	
Метронідазол	500 мг 2 рази на добу		
Квадротерапія без препаратів вісмуту	ІПП	У подвійному дозуванні	5 днів
	Амоксицилін	1000 мг 2 рази на добу	
	Кларитроміцин	250 мг 2 рази на добу	
	Метронідазол	400 мг 2 рази на добу	

Примітки: *Добові дози інгібіторів протонної помпи (ІПП) для лікування хелікобактерзалежних захворювань: омепразол – 40 мг, пантопразол – 80 мг, рабепразол – 40 мг, лансопразол – 60 мг, езомепразол – 40 мг [11]. МНН – міжнародна непатентована назва.

Таблиця 3. Аналіз асортименту лікарських препаратів, що використовуються у складі схем антихелікобактерної терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, на фармацевтичному ринку України

МНН препарату	Кількість торгових найменувань в різних формах випуску	Співвідношення імпортованих і вітчизняних торгових найменувань	Діапазон цін за одну упаковку препарату, грн
Інгібітори протонної помпи			
Омепразол	20	14/6	3,81-98,29
Пантопразол	8	7/1	14,57-201,32
Лансопразол	6	4/2	15,39-92,38
Рабепразол	7	7/0	15,60-295,56
Езомепразол	1	1/0	200,67-222,89
Антибактеріальні препарати			
Амоксицилін	12	10/2	7,45-78,18
Кларитроміцин	14	9/5	23,53-140,17
Метронідазол	8	6/2	2,33-22,70
Тетрациклін	2	0/2	1,64-2,33
Фуразолідон	2	0/2	1,33-1,87
Препарати вісмуту			
Вісмуту субцитрат	5	1/4	5,71-152,92

Примітка: МНН – міжнародна непатентована назва.

ти, що в останні роки спостерігається збільшення кількості штамів *H. pylori*, стійких до метронідазолу, що обмежує використання препарату у пацієнтів з ВХШ та ВХДПК. Перспективним є використання у зазначених хворих фуразолідону, до якого резистентність бактерій розвивається повільно.

З метою антисекреторного ефекту у складі схем антихелікобактерної терапії рекомендують використання ІПП, які контролюють як базальну, так і індуковану прийомом їжі секрецію шлунка. Така дія повністю припиняє продукцію соляної кислоти шлунком. ІПП блокують не лише механізм продукції соляної кислоти, але і механізм, який регулює її синтез. Дворазовий прийом ІПП дає можливість повністю

контролювати кислотоутворювальну функцію шлунка. ІПП накопичуються у кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин поблизу молекул-мішеней – протонної помпи, зв'язуються з ферментом АТФазою та інгібують його. Для початку секреції кислоти парієтальною клітиною необхідний синтез нових протонних помп, вільних від зв'язку з інгібітором. Півперіод відновлення активності АТФази у людини становить 30-48 годин [16, 19]. ІПП властивий синергізм з антибактеріальними препаратами, тому активність багатьох антибіотиків знижується при кислих значеннях рН, а при зменшенні об'єму секрету підвищується концентрація антибактеріальних препаратів у шлунковому соку [16].

Патогенетично обґрунтованим є використання для антихелікобактерної терапії препаратів вісмуту, які проявляють цитопротекторні та антибактеріальні властивості. За рахунок високої спорідненості препаратів вісмуту до молекул білка, вони утворюють захисну плівку в зоні некротизованої тканини, сприяючи ліпшій репарації ушкодженої слизової оболонки. Колоїдна форма препаратів вісмуту дає змогу ефективно пенетрувати діючій речовині до шлункового слизу, проникати в глибину шлункових ямок, захоплюватися епітеліоцитами, знижувати бактерії, недосяжні для антибіотиків. Антибактеріальний ефект препаратів вісмуту полягає у його прямій бактерицидній стосовно *H. pylori* та опосередкованій дії (пригнічення адгезії до шлункового епітелію, рухливості, росту бактерій).

Крім того, у багатьох дослідженнях доведена відсутність резистентності *H. pylori* до препаратів вісмуту, не зважаючи на їх відносно тривале використання [4].

Визначення діапазону вартості лікування одного хворого на ВХШ та ВХДПК залежно від обраного режиму антихелікобактерної терапії

Аналіз асортименту на вітчизняному фармацевтичному ринку таблетованих лікарських форм ІПП, антибактеріальних препаратів та препаратів вісмуту, які включають у схеми антихелікобактерної терапії, показав, що більшість препаратів ІПП, препарати амоксициліну, кларитроміцину та метронідазолу представлені в Україні достатньо великою кількістю торгових найменувань (табл. 3). Вони пропонуються декількома виробниками, тому діапазон цін на них достатньо широкий, що може суттєво впливати на вартість лікування хворого з ВХШ або ВХДПК. Зазначені препарати найчастіше використовують в схемах антихелікобактерної терапії, тому отримані результати вказують на можливість вибору препарату для включення у схеми з урахуванням фінансових можливостей пацієнта. Більшість досліджуваних препаратів представлена у різних формах випуску (з різною дозою та різною кількістю в упаковці).

Це дає можливість знизити витрати на лікування завдяки вибору форми випуску препарату, включення якої у схему антихелікобактерної терапії буде супроводжуватись мінімальними витратами.

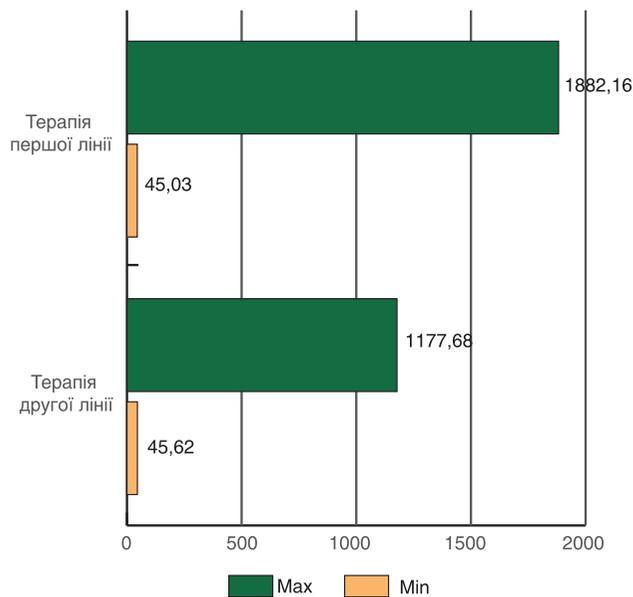
Для всіх ІПП, антибактеріальних препаратів та препаратів вісмуту, які включають у схеми антихелікобактерної терапії та які присутні на українському фармацевтичному ринку, була розрахована вартість на курс лікування ВХШ та ВХДПК у одного пацієнта працездатного віку за наступними традиційними схемами:

– терапія першої лінії (потрійна терапія з амоксициліном та без амоксициліну, квадротерапія);

– терапія другої лінії (квадротерапія, потрійна терапія з тетрацикліном, потрійна терапія з фуразолідомом) (табл. 1).

При розрахунках використовували середньорозрахункову роздрібну ціну на лікарські препарати (середньооптова ціна за даними прайс-листів оптових постачальників, наведених у «Щотижневику Аптека» (грудень 2009 р.) + середньоторгова надбавка) [1]. Тривалість курсу лікування захворювання для схем потрійної терапії становила 14 днів (з урахуванням пропозицій «Маастрихт III» (2005) [8, 21]), для схем квадротерапії – 10 днів.

За результатами розрахунків були визначені мінімальні та максимальні витрати на курс лікування для препаратів омепразолу, рабепразолу, лансопразолу, пантопразолу, езомепразолу, амоксициліну, кларитроміцину, тетрацикліну, метронідазолу, фуразолідону, вісмуту. З них були сформовані вищезазначені схеми та визначений діапазон вартості антихелікобактерної терапії ВХШ та ВХДПК першої та другої лінії у одного хворого (рисунк).



Рисунк. Діапазон вартості антихелікобактерної терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки першої та другої лінії у пацієнтів працездатного віку

Результати розрахунку дають підстави стверджувати, що діапазон вартості антихелікобактерної терапії першої та другої лінії достатньо широкий, а вартість лікування одного хворого на ВХШ та ВХДПК дуже залежить від того, які представники ІПП, антибактеріальних лікарських препаратів та препаратів вісмуту до них включають.

Результати фармакоеконічного аналізу за методом «витрати-ефективність»

Аналіз показників ефективності. При проведенні фармакоеконічного аналізу за методом «витрати-ефективність» використовували результати клінічного дослідження, присвяченого порівняльній оцінці ефективності двох десятидобових схем антихелікобактерної терапії (традиційної потрійної терапії та нової послідовної терапії) при пептичних виразках дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*. Матеріали клінічного дослідження представлені в статті О.Я. Бабака «Повышение эффективности лечения пептических язв» (Журнал «Сучасна гастроентерологія», 2009. – № 4 (48). – с. 54-58) [2].

У рамках клінічного дослідження під наглядом знаходились 63 пацієнта з пептичними виразками дванадцятипалої кишки, асоційованими з *H. pylori*. Пацієнти були розподілені на дві групи й отримували лікування за наступними схемами:

1 група – 31 пацієнт, який отримував новий режим ерадикації *H. pylori* – послідовну терапію: 1 фаза (5 днів) – оригінальний рабепразол (Паріет, по 20 мг двічі на добу) з амоксициліном (Флемоксин Солютаб, по 1000 мг двічі на добу); 2 фаза (5 днів) – рабепразол (Паріет) в зазначеній дозі у поєднанні з оригінальним кларитроміцином (по 500 мг двічі на добу) та препаратом вісмуту (Де-Нол, по 240 мг двічі на добу);

2 група – 32 пацієнти, яким призначали традиційну десятидобову потрійну терапію: оригінальний рабепразол (Паріет, по 20 мг двічі на добу), амоксицилін (Флемоксин Солютаб, по 1000 мг двічі на добу) та оригінальний кларитроміцин (по 500 мг двічі на добу).

Пацієнти обох груп після зазначеного лікування приймали також рабепразол (Паріет) по 10 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів.

Щоденно реєстрували характер, інтенсивність та частоту клінічних проявів захворювання. Через тиждень після закінчення прийому ІПП (7 тиж від початку лікування) оцінювали частоту загоювання виразок. Ефективність ерадикації оцінювали за стандартною методикою [2].

Для проведення фармакоеконічного аналізу серед зазначених показників ефективності лікування нами був відібраний наступний: кількість пацієнтів, у яких спостерігали ерадикацію *H. pylori* після проведеного лікування (в %). Результати клінічного дослідження показали, що в першій групі (новий режим послідовної терапії) ерадикація *H. pylori* становила 96,8%, в другій групі (традиційна потрійна терапія) – 72% [2].

Аналіз витрат. При розрахунку вартості курсу антихелікобактерної терапії пептичної виразки дванадцятипалої кишки, асоційованої з *H. pylori*, досліджуваними схемами враховували тільки витрати на лікарські препарати. В розрахунках використовували середньорозрахункову роздрібну ціну на лікарські препарати (середньооптова ціна за даними прайс-листів оптових постачальників, наведених у «Щотижневику Аптека» (грудень 2009 р.) + середньоторгова надбавка) [1]. Для розрахунку витрат серед присутніх на фармацевтичному ринку України були відібрані найбільш зручні для прийому пацієнтами (з урахуванням добової дози препарату) форми випуску наступних препаратів: Кладид СР (оригінальний кларитроміцин), Флемоксин Солютаб та Паріет. Препарат Де-Нол на фар-

Таблиця 4. Витрати на лікарські препарати, які входять до складу схем традиційної потрійної та послідовної терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки

МНН препарату	Торгова назва препарату	Виробник	Форма випуску	Витрати на ЛП на курс терапії, грн	Вартість схеми, грн	
					без додаткового призначення рабепразолу	з додатковим призначенням рабепразолу
1 група (послідовна терапія)						
Перша фаза					720,90	1345,20
Рабепразол	Парієт®	«Janssen»	Таб. 20 мг № 14	211,10		
Амоксицилін	Флемоксин Солютаб®	«Astellas Pharma Europe»	Таб. 1000 мг № 20	38,60		
Друга фаза						
Рабепразол	Парієт®	«Janssen»	Таб. 20 мг № 14	211,10		
Кларитроміцин	Клацид СР	«Abbott Lab.»	Таб. 500 мг № 5	232,70		
Препарат вісмуту	Де-Нол®	«Astellas Pharma Europe»	Таб. 120 мг № 112	27,40		
2 група (традиційна потрійна терапія)						
Рабепразол	Парієт®	«Janssen»	Таб. 20 мг № 14	422,20	964,80	1598,10
Амоксицилін	Флемоксин Солютаб®	«Astellas Pharma Europe»	Таб. 1000 мг № 20	77,20		
Кларитроміцин	Клацид СР	«Abbott Lab.»	Таб. 500 мг № 5	465,40		

Примітка. Вартість додаткового лікування пацієнтів обох груп рабепразолом протягом місяця після проведення послідовної терапії або потрійної терапії становить 633,30 грн.

Таблиця 5. Фармакоеконімічна характеристика ефективності витрат при різних схемах антихелікобактерної терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки

Схема терапії	Вартість курсу лікування, грн	Кількість пацієнтів, у яких після лікування спостерігалась ерадикація <i>H. pylori</i> , %	CER, грн.
Послідовна терапія	1345,20	96,8	1389,67
Потрійна терапія	1598,10	72	2219,58

Примітка. CER – коефіцієнт ефективності витрат.

мацевтичному ринку України представлений в різних упаковках (з однією дозою в таблетці, але з різною кількістю таблеток). Для проведення розрахунків була обрана така форма випуску препарату, застосування якої у складі антихелікобактерної терапії супроводжується найменшими витратами (табл. 4).

За результатами розрахунку вартості курсу лікування встановлено, що витрати на послідовну терапію (1345,20 грн.) в 1,2 разу нижчі за витрати на традиційну потрійну антихелікобактерну терапію (1598,10 грн.).

Аналіз ефективності витрат. Коефіцієнт ефективності витрат (CER), який дає змогу одночасно зіставити витратність та ефективність медичних технологій та показує вартість одиниці ефективності (в даному дослідженні – вартість лікування, що дала можливість досягти у одного хворого з даною патологією ерадикації *H. pylori*), розраховували за формулою $CER = \text{витрати} / \text{ефективність}$.

Порівняння розрахованих коефіцієнтів ефективності витрат для досліджуваних схем (табл. 5) показало, що меншою вартістю одиниці ефективності характеризуєть-

ся послідовна антихелікобактерна терапія (значення коефіцієнту CER для послідовної терапії у 1,6 разів менше, ніж при традиційній потрійній терапії). Тому, як з клінічної, так і з фармакоеконімічної точки зору у нового підходу лікування ВХДПК – послідовної терапії – є суттєві переваги, що можуть забезпечити ефективну та економічно обґрунтовану антихелікобактерну терапію захворювання.

Висновки

1. Більшість лікарських препаратів, які входять до складу схем антихелікобактерної терапії, представлена на фармацевтичному ринку України в достатній кількості та широкому діапазоні цін, що надає можливість здійснювати раціональний вибір лікування хворим на ВХШ та ВХДПК з урахуванням індивідуальних особливостей організму хворого та його платоспроможності.

2. Вартість антихелікобактерної терапії ВХШ та ВХДПК у одного хворого працездатного віку може бути достатньо високою, що вимагає обґрунтування вибору схеми лікування в кожному окремому випадку на основі результатів фармакоеконімічного аналізу.

3. Значення розрахованих коефіцієнтів ефективності витрат може бути аргументом для рекомендації щодо широкого застосування нового режиму антихелікобактерної терапії ВХШ та ВХДПК – послідовної терапії – в клінічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції

Фармакоэпидемиологическая оценка потребления пенициллиновых антибиотиков с использованием АТС/DDD-методологии

Л.В. Яковлева, Н.А. Матяшова, Ю.В. Филиппенко,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

По ряду причин антибактериальные средства можно отнести к особенной группе. Они обладают высокой фармакологической активностью и являются одной из широко используемых групп препаратов, что влечет за собой ряд ошибок в их назначении, а также к развитию различных нежелательных реакций.

Сегодня пенициллины – эффективные и наиболее часто используемые антибактериальные средства [1]. Однако в современных условиях особое значение приобретает своевременное и адекватное применение антибиотиков, что в настоящее время не всегда соблюдается. Широкое необоснованное применение антибиотиков способствует увеличению числа антибиотикоустойчивых микроорганизмов, а, следовательно, и снижению эффективности терапии. Это способствует увеличению сроков госпитализации и стоимости терапии.

В 2007 г. были опубликованы первые результаты масштабного проекта ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). ESAC – это международная сеть наблюдательных систем, призванная собирать сравнимые и достоверные данные об использовании противомикробных лекарственных средств (R.H. Vander Stichele et al., 2004). Украина не принимает участие в исследованиях ESAC. В связи с этим представляло интерес проследить динамику потребления пенициллинов в Украине и определить основные направления в их назначении.

Целью работы был анализ амбулаторного потребления антибактериальных средств группы пенициллинов в течение 2006–2009 гг. на всей территории Украины с помощью АТС/DDD-методологии, а также сравнение полученных данных с результатами сходных исследований в различных странах.

Материалы и методы

Данные о потреблении изучаемых препаратов были представлены с использованием рекомендуемой ВОЗ АТС/DDD-методологии, которая использует широко распространенную **классификационную систему АТС** (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) и специально разработанную **единицу измерения DDD** (Defined Daily Dose), использующуюся преимущественно в исследованиях потребления лекарственных средств. Метод применяется для мониторинга потребления определенных групп лекарственных средств (ЛС), представляющих осо-

бый интерес для общества с точки зрения серьезных медицинских, социальных и экономических последствий их нерационального применения и позволяет проводить длительные исследования на разных уровнях потребления препаратов, а также сравнивать данные, полученные в разных лечебных учреждениях, регионах, странах [2, 6]. Для расчета потребления антибактериальных средств исследуемой группы был использован показатель DDDs на 1000 жителей в сутки (DDD_s/1000/день). Сведения о величинах DDD взяты на сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по методологии лекарственной статистики. **DDD_s** – это количество средних поддерживающих доз (DDD), которое было принято больными на определенной территории (в конкретном регионе, медицинском или аптечном учреждении) за определенный период времени (месяц, квартал, год).

Расчеты проводились по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка «Фармстандарт» компании «Морион».

Результаты и обсуждение

На данный момент группа пенициллинов включает целый ряд препаратов, которые в зависимости от источников получения, особенностей строения и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп.

Природные: бензилпенициллина (пенициллин) натриевая и калиевая соли, бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина), бензатин бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин.

Полусинтетические: изоксазолилпенициллины (оксациллин), аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин), уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин), ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) [1].

Наличие препаратов импортных и отечественных производителей, представленных на украинском рынке в 2009 г., отражено в **таблице**.

Общее количество предложений пенициллинов на украинском рынке составляет 156, из них 44 предложения отечественных и 112 – иностранных фирм-производителей, что свидетельствует о его высокой насыщенности импортными препаратами. Причинами могут быть недо-

Таблица. Структура украинского рынка антибиотиков пенициллинового ряда

Международное непатентованное название	Количество наименований с учетом лекарственных форм		
	отечественных	импортных	всего
Природные пенициллины			
Бензилпенициллин, натриевая и калиевая соли	5	3	8
Бензатина бензилпенициллин	0	1	1
Феноксиметилпенициллин	1	1	2
Бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин	2	0	2
Синтетические пенициллины			
Амоксициллин	9	44	53
Ампициллин	17	3	20
Оксациллин	1	0	1
Амоксициллин + клавулановая кислота	4	41	45
Амоксициллин + сульбактам	0	6	6
Ампициллин + сульбактам	1	6	7
Пиперациллин + тазобактам	–	1	1
Тикарциллин + клавулановая кислота	–	1	1
Комбинированные пенициллины	4	5	9
Всего	44	112	156

статочное финансирование государством этой отрасли фармации, что делает невозможным разработку и выпуск новых фармацевтических препаратов, а также перенасыщенность рынка импортными препаратами.

В ходе дальнейшего исследования с помощью АТС/DDD-методологии был проведен анализ потребления изучаемых препаратов (рис. 1, 2).

Анализ полученных данных показывает, что наиболее популярным природным пенициллином является **бензилпенициллин** (пенициллин). Это первый природный антибиотик, и, несмотря на то что почти за 60 лет, прошедших с начала его применения, синтезированы многие другие группы антибиотиков, пенициллин продолжает оставаться одним из важных препаратов. Он обладает мощным бактерицидным действием в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки и др.), низкотоксичен и доступен по стоимости. Однако спрос на него с течением времени падает (снижение потребления почти на 40% в 2009 г. по сравнению с 2006 г.), что может быть связано с присущими ему недостатками: приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков, а также высокая перекрестная аллергенность [10].

Увеличение потребления отмечено у **бензатина бензилпенициллина** (с 0,0017 в 2006 г. до 0,0032 DDDs/1000 жителей/день в 2009 г.). Этот препарат является пролонгированной формой бензилпенициллина, создает депо при внутримышечном введении и обеспечивает замедленное высвобождение действующего вещества. Однако он не накапливается в высоких концентрациях в крови и практически не проходит через гемато-энцефалический барьер, поэтому

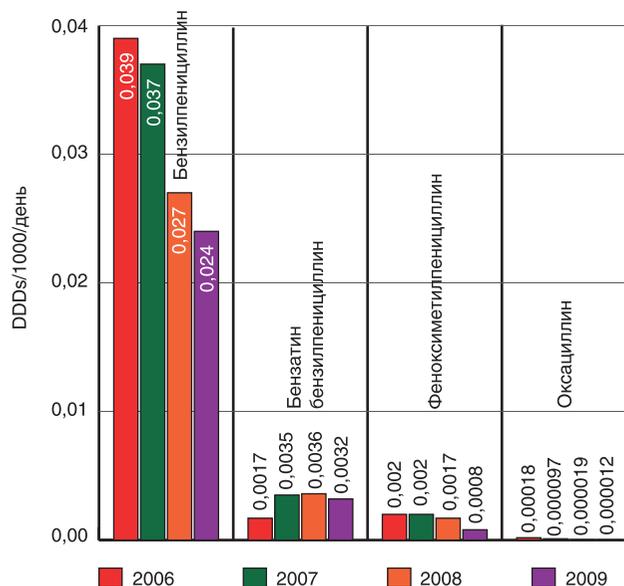


Рисунок 1. Диаграмма потребления природных и полусинтетических пенициллинов

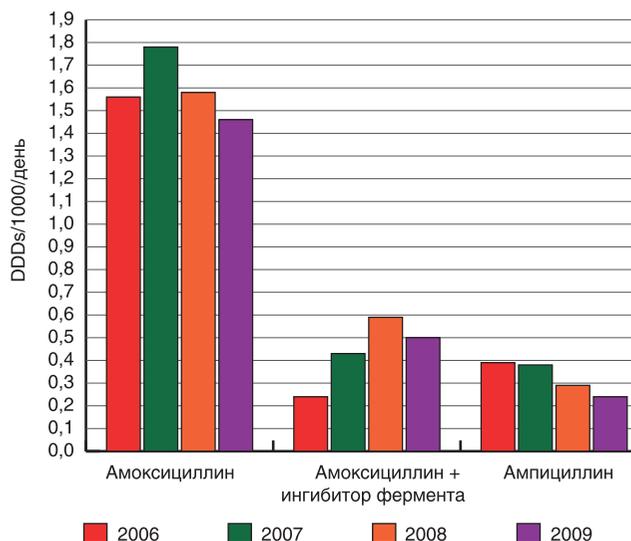


Рисунок 2. Диаграмма потребления пенициллинов расширенного спектра действия

не может применяться при терапии тяжелых инфекций и его использование ограничивается лечением тонзиллофарингита и сифилиса, профилактикой рожистого воспаления, скарлатины и ревматизма [4,10].

Потребление **оксациллина** с течением времени снижается. По антимикробному спектру он близок к природным пенициллинам, однако уступает им по уровню активности в отношении большинства микроорганизмов. Принципиальным отличием оксациллина от других пенициллинов является устойчивость к гидролизу многими β-лактамазами. Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым β-лактамазам. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков – возбудителей внебольничных инфекций [1]. Однако активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения. В результате назначение данного препарата

возможно только в случае подтвержденной стафилококковой инфекции различной локализации. Все эти факторы ограничивают применение оксациллина, а значит, потребление его снижается.

Наибольший удельный вес в общей структуре потребления пенициллинов характерен для *пенициллинов широкого спектра действия*, причем преимущественно за счет амоксициллина и ампициллина (рис. 2).

Ведущую позицию в течение всего периода исследования занимали препараты с действующим веществом **амоксициллин**. Наибольший пик потребления группы препаратов амоксициллина отмечен в 2007 г. и составил 1,78 DDDs/1000 жителей/день.

При сходной активности в отношении большинства грамположительных микроорганизмов, грамотрицательных кокков, анаэробов и спирохет *аминопенициллины* обладают целым рядом преимуществ в сравнении с природными пенициллинами. К ним относятся: более высокая устойчивость в кислой среде желудка и, следовательно, возможность перорального применения; расширенный спектр антимикробного действия, включающий ряд грамотрицательных микроорганизмов, в первую очередь гемофильную палочку, что особенно важно в случае инфекционного обострения хронического обструктивного заболевания легких. Уровень приобретенной резистентности респираторных возбудителей к аминопенициллинам несколько ниже, чем к природному пенициллину [1, 10]. Кроме этого в амбулаторных условиях используются преимущественно пероральные формы, чего, в отличие от аминопенициллинов, лишены природные пенициллины. Пероральная форма более удобна для пациентов, более выгодна по стоимости и ее применение и сопровождается меньшей частотой нежелательных реакций. Все эти факторы обуславливают высокий спрос на аминопенициллины.

Одно из ведущих мест по объемам потребления занимает **ампициллин**, но, в отличие от амоксициллина, спрос на этот препарат с течением времени уменьшается (с 0,39 в 2006 г. до 0,24 DDDs/1000 жителей/день в 2009 г.). Это может быть связано с фармакокинетическими особенностями (плохое всасывание при приеме внутрь, снижение биодоступности в зависимости от приема пищи, а также более высокий показатель периода полувыведения) и ростом резистентности микроорганизмов к данному препарату.

Кроме амоксициллина и ампициллина наиболее существенную долю в структуре потребления занимает **амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой**. Этот показатель значительно ниже в сравнении с обычным амоксициллином, однако по результатам анализа за четыре года отмечена тенденция к росту потребления с 0,24 в 2006 г. до 0,59 DDDs/1000 жителей/день в 2008 г. Для амоксициллина этот показатель составил 1,56 и 1,58 DDDs/1000 жителей/день, соответственно.

Защищенные аминопенициллины характеризуются высокой устойчивостью в отношении β-лактамаз. Их антимикробный спектр расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а также анаэробов группы *Bacteroides fragilis*. Кроме того, они активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью: стафилококков, гонококков, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus* spp., *P. mirabilis* [8]. Более чем 30-летний

срок клинического применения препарата и многочисленные клинические исследования доказали высокую эффективность амоксициллина/клавуланата при лечении различных инфекций. В настоящее время защищенные аминопенициллины рассматриваются в качестве ведущих препаратов для терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей [5].

Наличие лекарственных форм для приема внутрь и внутривенного введения позволяет с успехом использовать ингибиторозащищенный амоксициллин для ступенчатой терапии, что существенно уменьшает стоимость лечения без снижения ее эффективности.

Изучив амбулаторное потребление антибактериальных средств группы пенициллинов в Украине, мы попытались сравнить их с теми же показателями в странах Европы (рис. 3).

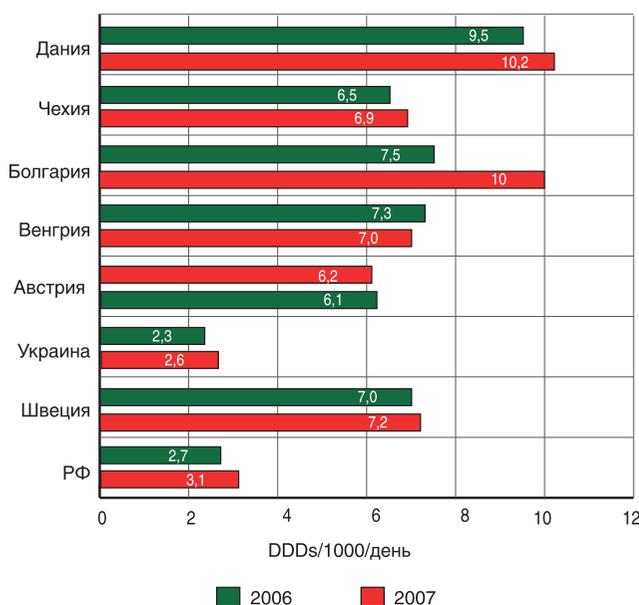


Рисунок 3. Сравнение потребления препаратов группы пенициллинов в различных странах

Оказалось, что уровень потребления антибактериальных средств данной группы в Украине значительно ниже, чем в странах Европы, однако соответствует уровню потребления изучаемых препаратов в Российской Федерации

Таким образом, АТС/DDD-анализ позволил оценить потребление лекарственных препаратов группы пенициллинов в установленных средних терапевтических дозах независимо от стоимости одной упаковки и производителя. Установлена динамика потребления пенициллинов: падает потребление устаревших пенициллинов, как природных, так и некоторых полусинтетических (оксациллин, ампициллин), которые до недавнего времени были одними из популярных препаратов. Несмотря на колебания объемов потребления, лидирующие позиции в течение всего изучаемого периода занимают лекарственные средства с действующими веществами: амоксициллин, ампициллин и амоксициллин в комплексе с ингибитором фермента, имеющие широкий спектр антибактериального действия, выгодные фармакокинетические преимущества, а также низкий уровень развития антибиотикорезистентности к ним.

Список литературы находится в редакции

Аспекти реальної практики споживання антибактеріальних препаратів за результатами інтегрованого аналізу їх продажу в аптеці

О.Я. Міщенко, С.В. Жолубак,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Антибіотики на сучасному світовому фармацевтичному ринку представлені значною кількістю препаратів різних хімічних груп і поколінь, що відрізняються фармакокінетичними характеристиками, ефективністю щодо різних мікроорганізмів, безпечністю та ціною [1, 5-8]. Рациональна антибіотикотерапія – тема, яка ніколи не втрачає своєї актуальності. Нераціональне використання антибіотиків (АБ) зумовлено низкою факторів. Серед них:

- призначення антибактеріальних препаратів (АБП) за умови відсутності відповідних показань, особливо це стосується призначення системних АБ;
- призначення АБП без урахування їх фармакологічних і фармакокінетичних особливостей, а також чутливості мікроорганізмів, що призводить до швидкого розвитку антибіотикорезистентності;
- ігнорування профілю безпечності АБ;
- популяризація безрецептурного відпуску АБ і самолікування [7, 8].

Все це в свою чергу призводить до збільшення витрат на антибіотикотерапію як з боку пацієнта, так і з боку системи охорони здоров'я [7, 8]. Сьогодні вирішенню проблеми нераціонального використання лікарських препаратів (ЛП) в Україні, зокрема АБ, сприяє впровадження у клінічну практику принципів доказової медицини шляхом створення стандартів лікування і розвитку формулярної системи, що передбачає обґрунтоване прийняття рішення щодо використання ЛП з урахуванням його клінічної ефективності, безпечності й економічної доцільності. Дієвість цих заходів відбиває реальна практика споживання ЛП. З огляду на це, фармакоепідеміологічні дослідження споживання ЛП на різних рівнях (країна, регіон, район, територія обслуговування аптеки) є актуальними, оскільки демонструють основні реальні тенденції та закономірності використання ЛП.

Метою даної роботи було дослідження реальної практики споживання антибіотиків за результатами інтегрованого (частотного, ABC-, VEN-) аналізу та кількістю спожитих DDDs (середніх добових доз) АБП за даними продажу в аптеці.

Методи та об'єкти

Основні мотиви покупки АБП у аптеці визначали методом анкетування 200 споживачів.

ABC-аналіз – це розподіл товару (ЛП) за принципом Парето на три групи відповідно до величини виручки, отриманої від їх реалізації: група А – 5-10% препаратів від аналізованого асортименту, виручка від яких становить 70-80%; група В – 15-20% препаратів від аналізованого асортименту, виручка від яких становить 15-20%; група С – 70-80% препаратів від аналізованого асортименту, виручка від яких становить 5-10% [2]. Результати цього аналізу показують, які препарати за цінними характеристиками реалізуються і в якій кількості, та наявність яких препаратів в аптеці треба контролювати для забезпечення виручки. Очевидно, що для забезпечення виручки необхідно постійно контролювати наявність препаратів з групи А. Відносно товарів групи В контроль може бути поточним, а до позицій групи С – періодичним.

Частотний аналіз передбачає розподіл аналізованих позицій за частотою вживання – від найбільш частих до найменш частих. Частотний аналіз – це ретроспективна оцінка частоти вживання того чи іншого ЛП, що у поєднанні з обліком виручки дозволяє визначити, на які ЛП припадає основна її частка [2, 7].

Методологія ATC/DDD – фармакоепідеміологічний метод дослідження споживання лікарських засобів, заснований на визначенні кількості доз (DDD) лікарських препаратів, яким присвоєно код АТС [4, 9, 10]. Метод дає змогу встановити кількість ЛП, який застосовується на певній території протягом певного періоду. DDD – це встановлена ВООЗ середня добова доза ЛП при використанні його за основним показанням у дорослих пацієнтів і міжнародна одиниця виміру споживання лікарських засобів. Розрахунок кількості спожитих DDDs АБП проводили за формулою:

$$DDD_s = \text{кількість ЛП} (z) / DDD (z)$$

Значення DDD знаходили на сайті ВООЗ (www.whocc.no).

Зіставлення результатів ABC- і частотного аналізу, а також кількості спожитих DDDs (тобто **інтегрований аналіз**) дає змогу визначити, за рахунок реалізації яких ЛП

аптека отримує виручку, які препарати найчастіше продаються, а також основні тенденції споживання ЛП.

VEN-аналіз передбачає розподіл лікарських препаратів на три групи відповідно до важливості їх призначення для лікування певного захворювання [9]. У результаті проведення даного аналізу кожному препарату надається відповідний індекс важливості:

- V – vital, життєво необхідні ЛП;
- E – essential, важливі ЛП;
- N – non-essential, другорядні ЛП.

Ми проводили VEN-аналіз за формальною ознакою – наявністю препарату в Державному національному формулярі (2009) [9] і надавали ЛП два індекси: V – за наявності ЛП у формулярі; N – за відсутності ЛП у формулярі.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження було проведене у типовому аптечному закладі м. Харкова (зі щоденною кількістю відвідувачів 400-500) ретроспективно за даними продажу АБ протягом 2009 року.

Антибіотики належать до категорії ЛЗ з високою фармакологічною активністю та можливими різними небажаними побічними ефектами, тому їх відпуск у аптеці більшою мірою повинен відбуватися за призначенням лікаря. А чи це дійсно так? Проведене анкетування двохсот покупців АБ показало (рис. 1), що за призначенням лікаря (за рецептом та рекомендацією, тобто запискою від лікаря) реалізується тільки дещо більше половини препаратів – 54,5%. Одна третина відвідувачів (30,3%) купують АБП, зважаючи на власний досвід застосування, що в багатьох випадках є прямим шляхом до формування антибіотикорезистентності та неефективності препарату. Споживачами антибіотиків «за порадою інших осіб» є 15,2%, що також є небажаною тенденцією.



Рисунок 1. Основні мотиви купівлі АБП у аптеці

Асортимент АБП аптеки був представлений 115 препаратами, які належать до 45 міжнародних найменувань (INN) і 10 фармакологічних груп: макролідів, пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів, нітрофуранів, тетрациклінів, амфеніколу, лінкозамідів, аміноглікозидів, комбінованих препаратів, протимікробних засобів, які використовуються для лікування кишкових інфекцій, та АБ для лікування захворювань горла. За результатами дослідження встановлено, що обсяги реалізації окремих АБП зазнавали сезонних коливань, що відповідає сезонному зростанню згідно з даними статистики частоти певних хвороб. Протягом осінньо-весняного періоду, коли підвищується частота загострень захворювань органів ШКТ (гастрити, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки), сечовивідної системи (пієлонефрит, цистит),

«ходовими» препаратами були АБ груп макролідів, фторхінолонів, пеніцилінів. Протягом літнього періоду частими є випадки виникнення харчових токсичних інфекцій, гнійних захворювань м'яких тканин, бактеріальних інфекцій статевих органів, що призводило до зростання потреби в таких ЛП як нітрофурани, цефалоспорини, макроліди. Взимку найчастіше люди хворіють на бронхолегеневу інфекції, для лікування яких в першу чергу використовуються пеніциліни, а також макроліди та цефалоспорини.

Результати проведеного АВС-аналізу показали, що АБП чітко не розподіляються на групи за принципом Парето (рис. 2), тобто кількісний та процентний розподіл препаратів серед трьох різних за **обсягом отриманої виручки** груп: А (74,8-75,2% виручки за АБП), В (19,6-19,9% виручки за АБП) і С (4,9-5,3% виручки за АБП), є приблизно однаковим. При цьому в кожній групі наявні препарати, які містять одну активну субстанцію. Отже, для отримання високої виручки треба контролювати наявність в аптеці кожного препарату за торговою назвою, а не в цілому фармакологічної групи. Це в свою чергу пов'язано з наявністю численних торгових найменувань препаратів, що містять одну активну субстанцію.

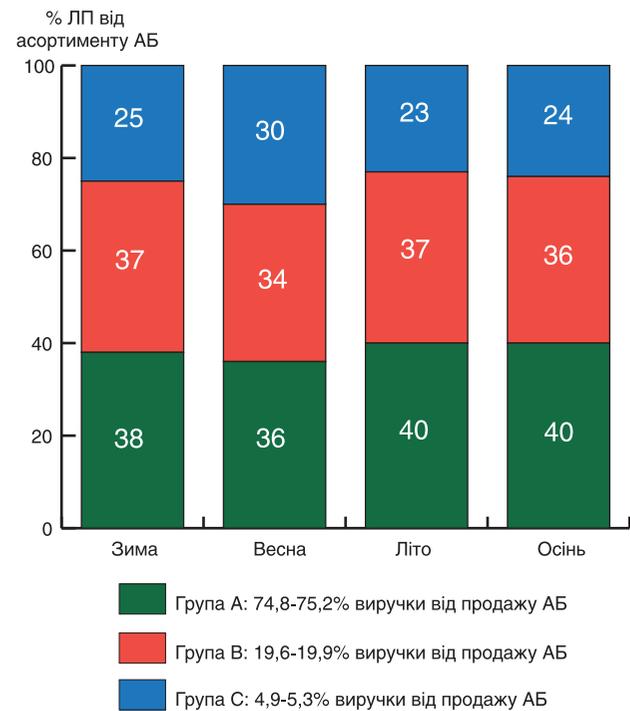


Рисунок 2. Результати посезонного АВС-аналізу купівлі АБП у аптеці: розподіл ЛП за групами А, В, С у відсотках від аналізованого асортименту

Наступним кроком нашої роботи було проведення частотного аналізу продажу АБП. Розподіл препаратів-лідерів (ТОП-10) за **частотою продажу** наведений на **рисунку 3**. Усі препарати з групи ТОП-10 є представниками семи груп за міжнародною назвою (INN):

- сульфаніламідів (J01EB03) – стрептоцид;
- протимікробних засобів, які використовуються при кишкових інфекціях, фталілсульфатіазолу (A07AB02) – фталазол; ніфуроксазиду (A07AX03) – ніфуроксазид;

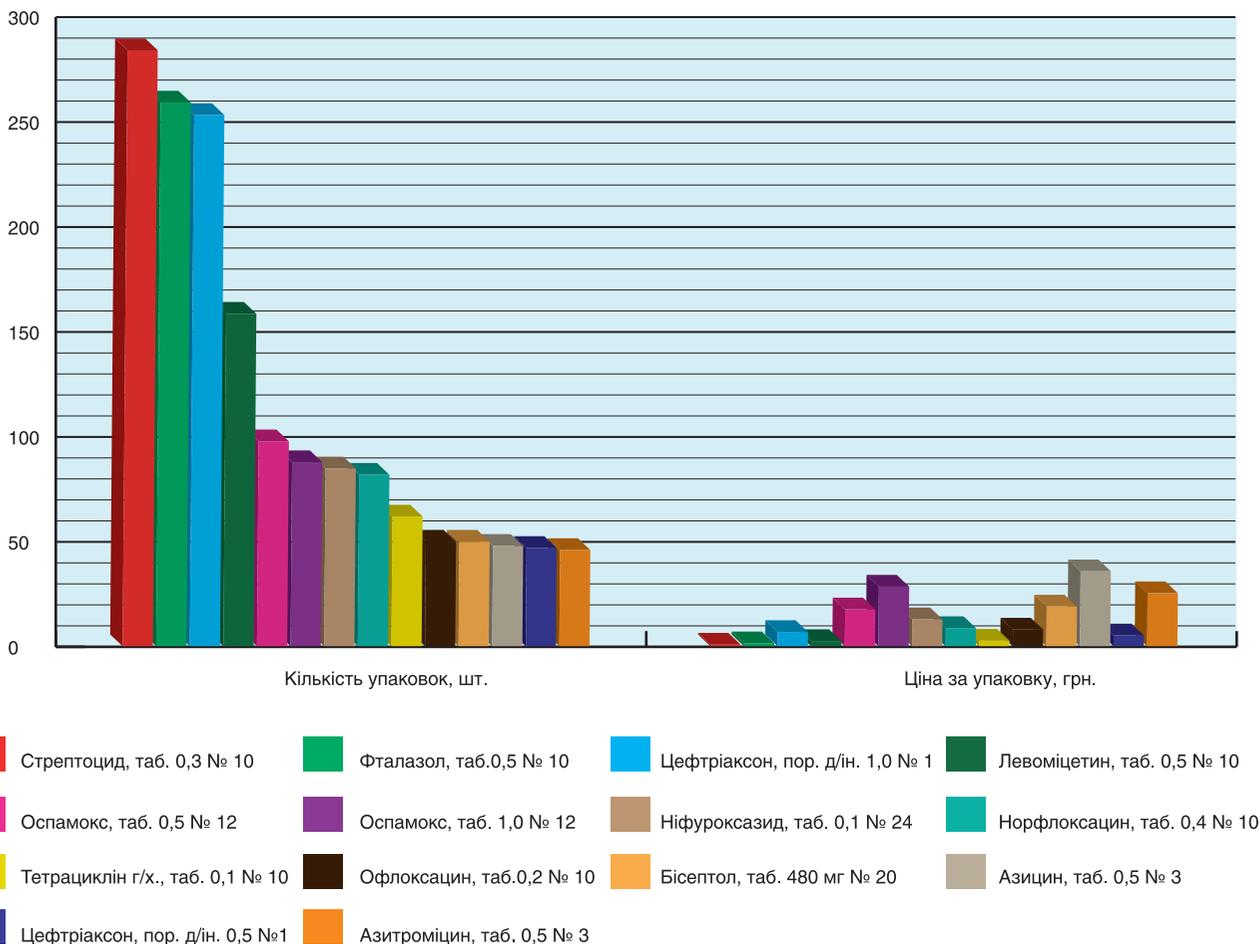


Рисунок 3. Препарати – лідери за частотою продажу в аптеці (ТОП-10)

- цефалоспоринів третього покоління, цефтріаксону (J01DD04) – цефтріаксон;
- амфеніколів (хлорамфеніколу J01BA01) – левоміцетин;
- пеніцилінів широкого спектру дії, амоксициліну (J01CA04) – оспамокс;
- групи фторхінолонів, офлораксацину (J01MA01) – офлораксацин; норфлораксацину (J01MA06) – норфлораксацин;
- тетрациклінів (J01AA07) – тетрациклін.

Серед десяти препаратів з наведених груп АБ-лідерів п'ять є представниками груп широкого спектру дії – цефалоспоринів, пеніцилінів, фторхінолонів і тетрациклінів; проте всі вони є представниками перших поколінь цих фармакологічних груп, тобто такими, що мають невисокі ціни. Три перші позиції займають «застарілі» препарати: стрептоцид (285 уп.), фталазол (260 уп.) і левоміцетин (159 уп.). Це ті препарати, які є звичними для споживачів, оскільки використовуються протягом багатьох поколінь, згідно з нормативними документами належать до групи ЛП, які відпускаються без рецепту лікаря. Проте з точки зору доказової медицини ці препарати не відповідають вимогам ефективності та безпечності, зокрема для левоміцетину характерні небезпечні гематотоксичні ефекти, і в багатьох країнах Європи він не застосовується [6]. Ціни на препарати – лідери за частотою продажу лежать в діапазоні від 0,76 грн. до 28,50 грн. за упаковку, що свідчить про значний вплив цінового фактора на частоту продажу АБП – у аптеці частіше реалізуються препарати з невисокими цінами.

Зважаючи на те, що ні частота продажу, ні обсяги отриманої виручки повною мірою не характеризують адекватність лікування препаратами з урахуванням їх терапевтичних доз, наступним завданням дослідження було визначення споживання АБП за АТС/DDD-методологією, тобто за **кількістю спожитих DDDs**.

На **рисунку 4** наведені результати АТС/DDD-аналізу АБП за 2009 рік. До групи лідерів ТОП-4 за кількістю спожитих DDDs належать препарати широкого спектру дії таких фармакологічних груп: фторхінолони (J01M) і комбіновані фторхінолони (J01RA07), пеніциліни (J01C), макроліди (J01FA), тетрацикліни (J01AA) та протимікробні засоби, які використовуються для лікування кишкових інфекцій (ПЗдКІ, А07А В; А07А Х). На **рисунку 5** наведені ТОП-20 АБП, систематизованих за активною субстанцією. Безумовним лідером за кількістю спожитих DDDs є представник пеніцилінів – *амоксицилін*, який представлений на фармацевтичному ринку численними дешевими генеричними препаратами. Другу позицію займає представник тетрациклінів – *доксидиклін*. Серед препаратів лідерів за кількістю DDDs – три представники другого покоління фторхінолонів: *ципрофлораксацин*, *офлораксацин*, *норфлораксацин*; макролідів – *азитроміцин*, тобто препарати, вартість яких не найвища. Отже, ці дані ще раз підтверджують висновок про значний вплив цінового фактора на обсяги реалізації АБП. До групи лідерів також належать АБ для лікування захворювань горла *фузафунгін* (R02AB03), який представлений торговою маркою Біопарокс (Servier). Протягом останніх років цей препарат широко рекламується, випускається у комп-

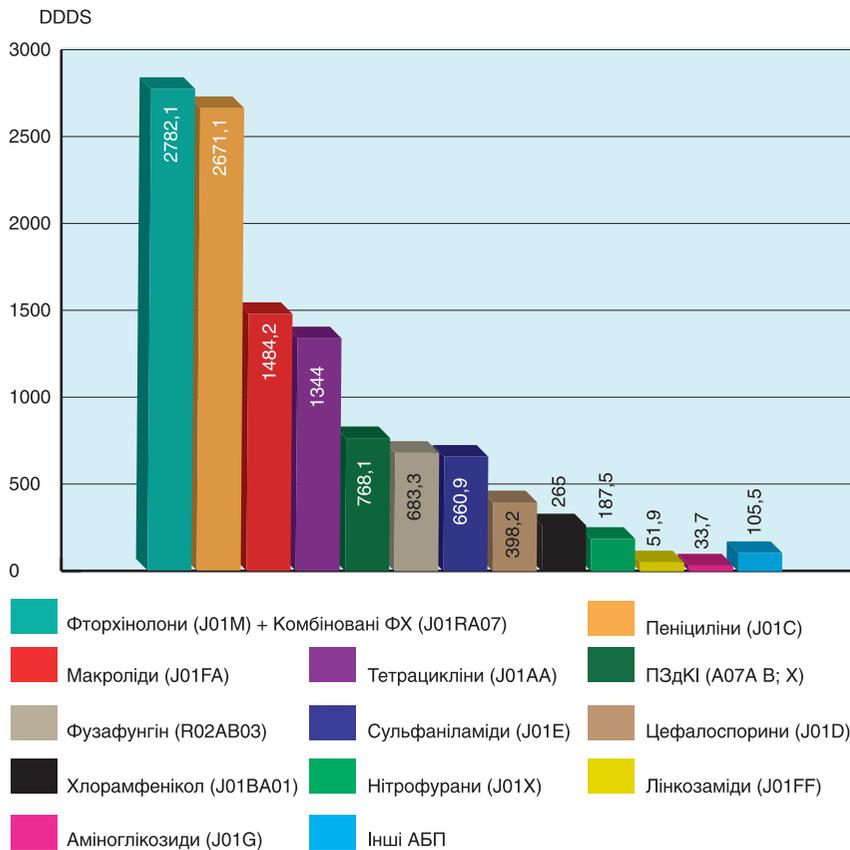


Рисунок 4. Обсяги споживання АБП (АТС-групи) за кількістю DDDs протягом року

лаентній лікарській формі (аерозоль), що зумовлює його значне споживання. Встановлено, що такі препарати – лідери за частотою продажу: левоміцетин (хлорамфенікол), стрептоцид (сульфаніламід) та фталазол (фталілсульфатіазол) посідають відповідно десяту, тринадцяту та вісімнадцяту позиції за кількістю спожитих DDDs (рис. 5). Це дає змогу припустити епізодичність їх використання для усунення легких нездужань.

Як показав проведений формальний VEN-аналіз, препарати-лідери за обсягом споживання, згідно з результатами АТС/DDD-методології (ТОП-4), належать до групи важливих при лікуванні інфекційних захворювань різних органів і систем (таблиця). Отже, вищий рівень споживання (за кількістю DDDs) характерний для АБП широкого спектру дії, що безумовно є позитивною тенденцією за умов адекватного призначення їх лікарями. З урахуванням того, що майже половина АБП реалізується без рекомендації лікаря, ця тенденція ставить питання про адекватність застосування антибіотиків. Відомо, що успіх лікування залежить від сумісних зусиль лікаря, пацієнта, а в сучасних умовах і фарма-

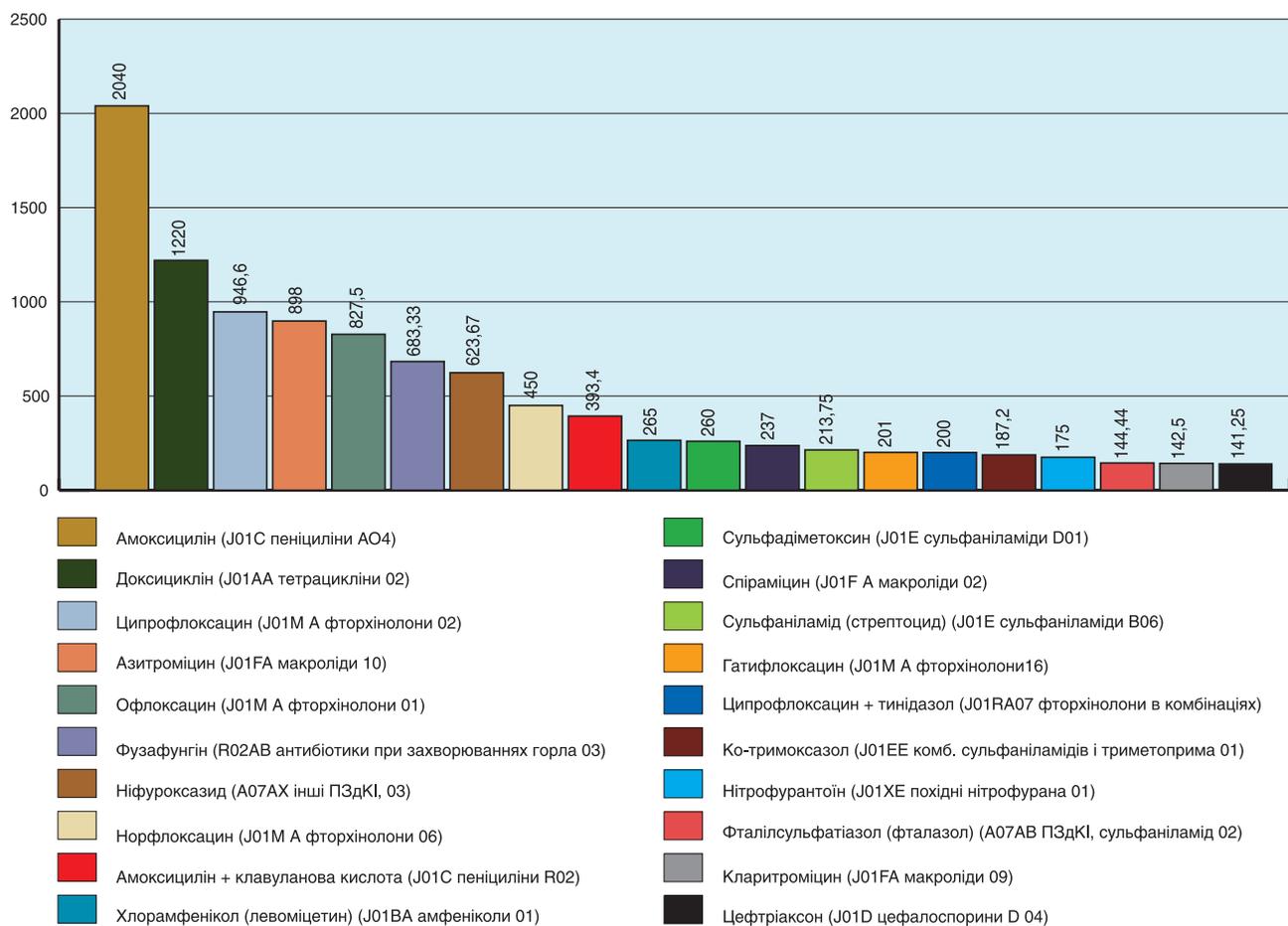


Рисунок 5. Препарати – лідери за кількістю DDDs, спожитих протягом року

Таблиця. Результати VEN-аналізу препаратів – лідерів за кількістю спожитих DDDs протягом року

Фармакологічні групи	Міжнародна назва АБП	Наявність препаратів у Державному формулярі						
		Інфекції						
		дихальної системи (bronхiт, пневмонія)	м'яких тканин (абсцес)	сечовивідної системи (пієло-нефрит)	ШКТ (гастрит, ВХШ)	кісток і суглобів (остеомієліт, артрит)	ЦНС (менінгіт)	статевих органів (хламідіоз, гонорея, уретрит)
Фторхінолони	Ципрофлоксацин	V	V	V	V	V	V	V
	Офлоксацин	V	V	V	V	V	V	V
	Норфлоксацин			V				
	Гатифлоксацин	V	V	V	V			V
	Ципрофлоксацин + тинідазол	V	V	V	V	V		V
Пеніциліни	Амоксицилін	V	V	V	V		V	V
	Амоксицилін + клавуланова к-та	V	V	V			V	
Макроліди	Азитроміцин	V	V	V	V		V	V
	Спіраміцин	V	V				V	V
	Кларитроміцин	V	V		V			
Тетрацикліни	Доксициклін		V	V	V			V

цєвта. Враховуючи те, що основна роль фармакотерапії полягає у сприянні одужанню пацієнта за відсутності небажаних ефектів, отримання високої виручки від продажу ЛП не повинно бути найвищим пріоритетом.

Висновки

1. В Україні зберігається високий рівень безрецептурного продажу АБП. За рекомендаціями лікаря відбувається тільки половина випадків купівлі АБ у аптеці.
2. Лідерами за частотою продажу є «старі» препарати – стрептоцид, левоміцетин, фталазол – що свідчить про значний вплив цінового фактора на частоту продажів АБП.
3. Лідерами за кількістю спожитих DDDs є АБП широкого спектру дії таких фармакологічних груп: фторхінолони, пеніциліни, макроліди, тетрацикліни, які рекомендовані Державним формуляром ЛЗ України для лікування інфекцій різних органів і систем.

Література

1. Белоусов Ю.Б., Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров // Фарматека. – 2003. – № 3. – С. 10-12.

2. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.

3. Державний формуляр лікарських засобів / МОЗ України Держ. Фармакол. Центр; за ред. В.Т.Чумака. – К.: МОРІОН. – 2009. – Вип. 1. – 1160 с.

4. Зиганшина Л.Е. АТС/DDD – классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях // Качествен. клин. практика – 2004. – № 1. – С. 28-33.

5. Козлов С.Н. Страчунский Л.С. Влияние фармацевтов на практику самолечения респираторных инфекций // Ремедиум. – 2005 – № 11. – С. 45-49.

6. Посохова К.А., Климяк С.І. Мікробіологічні та фармакологічні основи раціонального застосування антибіотиків. – Тернопіль, «Укрмедкнига», 1998. – 131 с.

7. Страчунский Л.С. Антимикробная резистентность как угроза национальной безопасности / В кн. Медико-социальные аспекты отечественного здравоохранения и современной фармакологии (избранные лекции XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», 18-22 апреля 2005 г.). – Общерос. общ. фонд «Здоровье человека», 2006. – С. 73-81.

8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.

9. Фармакоэкономика: навчальний посібник / Л.В. Яковлева, Н.В. Бездітко, О.О. Герасимова та інші. – Харків, 2007. – 117 с.

10. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily doses (DDDs) for plain substances. World Health Organization (WHO). – 1999. – P. 23-33.

Сравнение двух разных режимов мультимодальной анальгезии при проведении тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

Цель исследования – оценить эффективность двух разных протоколов мультимодального обезболивания с учетом эффективности купирования послеоперационной боли, потребности в дополнительном приеме трамадола, контролируемом пациентом, и проявления побочных реакций после проведения тотального протезирования тазобедренного сустава.

Методы

Пациентам первой группы ($n = 18$) проводили общую анестезию после продленной (3 в 1) блокады бедренного нерва с использованием 40 мл 0,25% бупивакаина. Пациентам второй группы ($n = 18$) проводили те же процедуры и дополнительно назначали декскетопрофен перорально в дозе 75 мг/сут в течение 48 ч после операции. Всем пациентам после операции подключали устройство для получения трамадола внутривенно методом анальгезии, контролируемой больным. Баллы интенсивности боли в покое и при движении бедра подсчитывали сразу после операции и спустя 30 мин, 1, 4, 8, 12, 24 и 48 ч. Оценивали также побочные реакции и удовлетворенность пациента своим состоянием.

Результаты

Общий показатель потребления трамадола был меньше в группе, получающей дополнительно декскетопрофен ($377,7 \pm 137,4$), по сравнению с группой, в которой проводили только общую анестезию и блокаду бедренного нерва ($593,9 \pm 132,3$), ($p < 0,05$). В обеих группах количество баллов интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале составило ≤ 3 в любой момент периода наблюдения. У пациентов выявлены такие побочные реакции, как тошнота, рвота и сонливость: соответственно – 6, 3 и 1 в группе дополнительного приема декскетопрофена; 5, 3 и 2 – у больных, которым проводились только общая анестезия и блокада бедренного нерва. При оценке удовлетворенности в группе только общей анестезии и блокады бедренного нерва 14 пациентов отметили свое состояние как очень хорошее и 4 – как хорошее, а в группе дополнительного приема декскетопрофена: 13 – как очень хорошее и 5 – как хорошее.

Выводы

Оба протокола обезболивания показали высокую эффективность и сравнимую безопасность при проведении тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Дополнительное назначение декскетопрофена снижало потребность в трамадоле после операции.

Inan N., Akin Takmaz S., Iltar S., et al. The effects of two different multimodal analgesic regimens in total hip replacement surgery. Agri. 2009; 21 (2): 69-74

Обезболивающее влияние декскетопрофена и диклофенака при ударно-волновой литотрипсии: сравнительное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование

Цель исследования – оценка анальгезирующего эффекта однократного внутримышечного введения декскетопрофена в сравнении с однократным внутримышечным введением диклофенака у пациентов, которым назначена ударно-волновая литотрипсия.

Пациенты и методы

В исследование было отобрано 70 мужчин с единичными камнями в почках или мочеточнике. Пациенты были рандомизированы на получение 75 мг диклофенака натрия внутримышечно ($n = 40$) и 50 мг декскетопрофена трометамола внутримышечно ($n = 30$) за 30 мин до проведения процедуры. Для оценки интенсивности боли была использована визуальная аналоговая шкала.

Результаты

По возрасту, индексу массы тела, средней массе камней группы не различались ($P > 0,05$). Количество баллов по визуальной аналоговой шкале было достоверно ниже в группе декскетопрофена по сравнению с группой диклофенака ($P = 0,02$). Среди больных, получающих диклофенак, 34 (85%) из 40 охарактеризовали интенсивность болевых ощущений во время ударно-волновой литотрипсии как отсутствие боли, минимальная или терпимая боль. В то же время такую же интенсивность боли во время процедуры отметили 28 (93,3%) из 30 пациентов, получающих декскетопрофен. В группе диклофенака не выявлено каких-либо серьезных или несерьезных побочных реакций, в группе декскетопрофена только у одного пациента отмечена диспепсия после введения препарата.

Выводы

При проведении ударно-волновой литотрипсии внутримышечный декскетопрофен трометамол оказывает более выраженный обезболивающий эффект по сравнению с внутримышечным диклофенаком натрия.

Tokgoz H, Yurtlu S, Hanci V, et al. Comparison of the analgesic effects of dexketoprofen and diclofenac during shockwave lithotripsy: a randomized, double-blind clinical trial. J Endourol. 2010; 24 (6): 1031-5

Сравнительная оценка эффективности перорального нестероидного анальгетика и местного анестетика в купировании боли при выскабливании матки: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Цель исследования – изучение анальгезирующей эффективности декскетопрофена трометамола для перорального применения и лидокаина для введения внутрь матки у пациенток, которым показано выскабливание матки.

Дизайн исследования

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало 111 женщин. Пациентки были рандомизированы в 4 группы для получения 25 мг декскетопрофена или плацебо в виде таблеток, похожих на таблетки декскетопрофена, и 5 мл 2% лидокаина внутриматочно или физиологического раствора. Основным изучаемым результатом была интенсивность боли, измеряемая по визуальной аналоговой шкале. Баллы интенсивности боли оценивали до, во время и спустя 30 мин после проведения процедуры.

Результаты

Не было отмечено достоверных различий по среднему баллу интенсивности боли во время операции между группами пациентов, получающих декскетопрофен и физиологический раствор; плацебо и лидокаин; декскетопрофен и лидокаин. Средний балл интенсивности боли во всех трех упомянутых группах был достоверно ниже ($P = 0,001$) по сравнению с группой больных, получающих плацебо и физиологический раствор.

Выводы

Обе стратегии фармакотерапии – как использование лидокаина внутриматочно, так и прием декскетопрофена перорально – являются эффективными в купировании боли при выскабливании матки. Комбинация этих двух препаратов не оказывает более выраженного анальгезирующего эффекта по сравнению с монотерапией каждым из них.

Api O., Ergen B., Api M., et al. Comparison of oral nonsteroidal analgesic and intrauterine local anesthetic for pain relief in uterine fractional curettage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203 (1): 28.e1-7

Использование декскетопрофена трометамола у пациентов с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность декскетопрофена трометамола при лечении пациентов с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли.

Методы

Общее количество пациентов с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли, включенных в исследование, составило 115. Больные были разделены на 3 группы, в которых применялись такие схемы фармакотерапии: 1) декскетопрофена трометамол (25 мг 3 раза в сутки) и теразозин (2 мг на ночь) ($n = 40$); 2) индометацин (25 мг 3 раза в сутки) и теразозин (2 мг на ночь) ($n = 40$); 3) теразозин (2 мг на ночь) ($n = 35$). Медикаментозное лечение во всех группах длилось 4 нед. Количество баллов по шкале оценки симптомов хронического простатита Национальных институтов здравоохранения (NIH-CPSI, National Institutes of Health – chronic prostatitis symptom index) подсчитывали до и после лечения, проводилась оценка эффективности и безопасности лечения.

Результаты

Во всех трех группах больных отмечено улучшение показателей по шкале NIH-CPSI. Клиническая эффективность была достоверно выше в группах декскетопрофена/теразозина и индометацина/теразозина, чем в группе теразозина ($P < 0,05$), а различий между двумя первыми группами не отмечено ($P > 0,05$). Частота побочных реакций была достоверно ($P < 0,05$) ниже в группе декскетопрофена/теразозина (10,00%) и теразозина (18,57%) по сравнению с группой индометацина/теразозина (27,50%).

Выводы

Декскетопрофена трометамол с теразозином эффективно купирует симптомы хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли. Такое комбинированное лечение превосходит монотерапию теразозином по эффективности и индометацин/теразозин по безопасности.

Jiang M.H., Wu G.C., Liu H.L. Dexketoprofen trometamol in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Zhonghua Nan Ke Xue 2009; 15 (9): 825-8

Влияние декскетопрофена для внутривенного применения на послеоперационное обезболивание и потребление морфина пациентками, которым была выполнена операция экстирпации матки

Цель исследования – изучение влияния декскетопрофена, назначенного внутривенно, на послеоперационную боль.

Методы

В исследовании приняло участие 50 женщин (I-II класс по шкале Американского общества анестезиологов), которым была выполнена экстирпация матки. Пациентки были рандомизированы на две группы: первая получала физиологический раствор (группа контроля, n = 25), вторая – 50 мг декскетопрофена внутривенно (n = 25) за 1 ч до проведения хирургического вмешательства и спустя 8-16 ч по его окончании. У всех больных анестезия проводилась согласно стандартному протоколу. В момент завершения операции всем пациенткам подключали устройство для дозированного введения морфина внутривенно. Интенсивность боли в баллах оценивали спустя 2, 6, 12 и 24 ч после хирургического вмешательства. Потребление морфина и побочные реакции регистрировали в течение первых 24 ч после операции.

Результаты

Интенсивность боли в баллах была достоверно ($p < 0,05$) ниже в группе пациенток, получавших декскетопрофен, по сравнению с группой контроля. Общее потребление морфина было также достоверно ($p < 0,05$) ниже в группе декскетопрофена по сравнению с контролем. Не было отмечено значительных ($p > 0,05$) различий в побочных реакциях между группами.

Выводы

Применение декскетопрофена внутривенно оказывает значительный обезболивающий эффект и снижает потребность в морфине у пациенток, перенесших экстирпацию матки.

Tuncer S., Reisli R., Keçecioglu M., Erol A. The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy. Agri. 2010; 22 (3): 98-102

АНОНС

IV Національний З'їзд фармакологів України 10–12 жовтня 2011 року, м. Київ

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас до участі у роботі IV Національного з'їзду фармакологів України, який відбудеться 10-12 жовтня 2011 року у Києві (Реєстраційне посвідчення № 205 від 06.05.2010 р.).

Організатори З'їзду

- Національна академія медичних наук України;
- Міністерство охорони здоров'я України;
- Державна установа «Інститут фармакології та токсикології АМН України»;
- Державне підприємство «Державний фармакологічний центр МОЗ України»;
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фармакологів України»

Метою IV Національного з'їзду фармакологів України є творче обговорення стану і перспектив досліджень у галузі фундаментальної, прикладної і клінічної фармакології та лікарської токсикології, а також проблем фахової освіти. З'їзд презентуватиме вітчизняну фармакологію як полідисциплінарну науку, що розвивається відповідно до сучасних викликів клінічної практики.

У рамках З'їзду відбудеться науково-практична конференція із сателітними симпозиумами «Фармакологія та раціональна фармакотерапія в Україні». Наукова та інформаційна програма конференції передбачає участь відомих вчених і молодих дослідників, клініцистів і виробників сучасних препаратів. Інформаційну підтримку заходу надає Міжнародна спілка фундаментальної та клінічної фармакології (ILJPHAR).

Матеріали повідомлень слід надсилати до **1 травня 2011 року за адресою:**

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»,
відділ прогнозування розвитку фармакологічних досліджень,
вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, 03680

За довідками звертатись до **Покровської Світлани Володимирівни**

Тел.: (044) 456-40-22; (044) 456-42-98

E-mail: info@pharm-tox.org.ua

Вимоги до оформлення та умови публікації матеріалів повідомлень будуть надані пізніше.

З більш детальною інформацією можна ознайомитись на сайті журналу «Раціональна фармакотерапія» (rpht.com.ua)

Інформаційний спонсор – журнал «Раціональная фармакотерапия»

Застосування Діаліпону® у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу

Л.В. Журавльова, О.В. Лавриненко,
Харківський національний медичний університет

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, метаболічним синдромом, дисліпідемією та атеросклерозом. *Поняття НАЖХП включає стеатоз печінки (накопичення триацилгліцеролів у печінці понад 5% її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки* [1]. Основою розвитку приблизно 70% так званих криптогенних цирозів печінки є **неалкогольний стеатогепатит** (НАСГ) [2]. Сучасні уявлення про патогенез НАЖХП спираються на теорію «двох ударів» – першим є розвиток жирової дистрофії печінки, другим – стеатогепатит. При ожирінні та інсулінорезистентності збільшується надходження в печінку вільних жирних кислот і розвивається стеатоз печінки – перший «поштовх». Одночасно чи опосередковано розвивається окисний стрес – другий «поштовх» із формуванням запальної реакції та розвитком стеатогепатиту [3]. Етіологія НАЖХП вважається невизначеною, але виявлений її тісний зв'язок з інсулінорезистентністю. Кількість жиру печінки прямо пропорційно корелює зі ступенем інсулінорезистентності, незалежно від маси тіла [4, 5].

Сучасні дослідження в галузі гепатології вказують на те, що серед багатьох патогенетичних механізмів розвитку та прогресування НАСГ, що виникає на тлі інсулінорезистентності, істотну роль відіграють порушення вуглеводного обміну внаслідок відносної інсулінової недостатності; гіпер- та дисліпідемія; підсилення інтенсивності перекисного окислення ліпідів; порушення функцій ендотелію. Усе це в свою чергу призводить до розвитку тканинної гіпоксії, прискорення апоптозу гепатоцитів, активації системи сполучної тканини [6-9].

Діагностика НАСГ являє значні труднощі, оскільки його клінічні прояви неспецифічні та не дозволяють своєчасно діагностувати захворювання. «Золотим стандартом» в діагностиці хронічних захворювань печінки, в тому числі й НАЖХП, є гістологічне дослідження біоптатів печінки [10]. У повсякденній клінічній практиці діагностика жирової дистрофії печінки ґрунтується на хронічному підвищенні рівня ферментів печінки та даних ультрасонографії печінки, при цьому слід виключити можливість вірусної інфекції і впливу гепатотоксичних факторів. Згідно з нещодавно запропонованими критеріями, НАЖХП діагностують за наявності високого рівня амінотрансфераз

упродовж понад 6 міс (активність аланінамінотрансферази [АЛТ] ≥ 30 Од/л у чоловіків і 20 Од/л у жінок) [11, 12]. Загальноприйнятих схем лікування НАСГ не існує. Наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» не містить комплексу діагностичних обстежень та обсягу лікувально-профілактичних заходів щодо цього захворювання.

Напрями лікування хворих із НАЖХП базуються на знаннях про патогенетичні механізми захворювання, а саме інсулінорезистентність та підвищення перекисного окислення ліпідів. Основними напрямками є:

- 1) корекція метаболічних порушень:
 - зниження маси тіла;
 - підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну (метформін, тiazолідиндіони);
 - зниження рівня тригліцеридів (фіbrates, статини);
 - зниження концентрації фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) (пентоксифілін);
 - антигіпертензивна терапія (антагоністи рецепторів ангіотензину II);
- 2) лікування окисного стресу:
 - антиоксиданти і гепатопротектори (вітамін Е, силібінін, бетаїн, N-ацетилцистеїн);
- 3) відновлення мікробіоценозу кишечника (еубіотики, пробіотики, пребіотики) [13].

Застосування препаратів із антиоксидантною активністю (вітамін Е, α -ліпоєва кислота, адеметіонін, бетаїн та ін.) може бути виправданим з точки зору патогенезу НАСГ, але такі аспекти, як правильний вибір антиоксиданта, адекватної дози, тривалості лікування вимагають подальшого дослідження [14-19].

Ліпоєва, або α -ліпоєва, кислота задіяна в багатьох фізіологічних процесах, що пов'язані із обміном речовин. Це зумовлено її участю в якості коферменту в реакціях окислювального декарбоксилювання піровиноградної та кетоглутарової кислот, що відбуваються в матриксі мітохондрій. α -Ліпоєва кислота сприяє утворенню коензима А, забезпечує перенос ацетату і жирних кислот із цитозолу в матрикс мітохондрій для подальшого окислення. Це супроводжується зменшенням вираженості жирової дистрофії гепатоцитів, активізацією метаболічної функції печінки і жовчовиділення. Також α -ліпоєва кислота прискорює окислення жирних кислот (гіполіпі-

демичний ефект), має антиоксидантні властивості [20]. В медичній практиці з лікувальною метою використовуються декілька препаратів α -ліпоєвої кислоти, які представлені її трьома основними солями: етилендіаміновою (Берлітрон і Еспа-ліпон), триметамоловою (Тіоктацид) та меглюміновою (Діаліпон® і Тіогама) [21]. Основою раціонального застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти, вибору режиму дозування та тривалості курсу є результати численних досліджень (ALADIN [Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy] I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL [Oral Pilot], NATHAN [Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy], DECAN [Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie], SYDNEY [Symptomatic Diabetic Neuropathy]) [22]. Установлено, що для досягнення клінічного ефекту необхідний пролонгований курс – не менше 6 тижнів; терапевтичну дозу 600 мг слід приймати 1 раз на день. Ефективність α -ліпоєвої кислоти доведена при лікуванні діабетичних уражень нервової системи – діабетичної дистальної поліневропатії; енцефалопатії; синдрому діабетичної стопи; діабетичної автономної нейропатії серця, травного тракту; еректильної дисфункції.

Таким чином, пошук шляхів патогенетичної корекції зазначених механізмів прогресування НАСГ є дуже актуальним і вимагає удосконалення схем лікування жирової дистрофії печінки у хворих на ЦД 2 типу.

Метою роботи є оптимізація лікування НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи дослідження

В умовах ендокринологічного відділення обласної клінічної лікарні м. Харкова було обстежено 30 хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП віком $54,2 \pm 4,6$ років. Верифікація діагнозів здійснювалася згідно з класифікацією МКХ-10 та класифікацією ЦД за даними ВООЗ (1999). При призначенні діагностичних і лікувальних заходів керувалися наказом МОЗ України № 356 від 12.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія». Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб аналогічної вікової категорії. Програма дослідження містила верифікацію клінічного діагнозу, визначення порушень метаболізму вуглеводів, ліпідів, білків, активності цитокінів, вивчення реологічних властивостей крові, оцінку структурно-функціонального стану печінки.

Для визначення стану вуглеводного обміну проводилося дослідження рівня глюкози сироватки крові натще, визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за допомогою набору реагентів «Діабет-тест», визначення концентрації імунореактивного інсуліну та С-пептиду з використанням набору реактивів виробництва інституту біоорганічної хімії Національної академії наук Білорусі (м. Мінськ). Як критерій інсулінорезистентності був використаний показник НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance – гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності), який розраховується за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (нмоль/л)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$$

Визначення ліпідів у плазмі крові включало визначення вмісту загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС

ЛПВЩ) ферментативним методом із використанням наборів реагентів фірми «Ольвекс Диагностикум» (м. Санкт-Петербург). Верхньою межею норми вважали показники, вказані в рекомендаціях Українського наукового товариства кардіології (2008). Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ТГ}/5 + \text{ХС ЛПВЩ})$$

Коефіцієнт атерогенності (КА) визначали за формулою:

$$\text{КА} = (3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$$

Для верифікації діагнозу НАЖХП застосовували біохімічні та інструментальні методи дослідження, які дають можливість оцінити функціональний стан печінки за допомогою стандартних загальноприйнятих методик. Для визначення загального рівня білка в сироватці крові використовували колориметричний біуретовий метод. Для дослідження стану пігментного обміну використовувався метод Йендрашика, Клеггорна і Гроффа, що дає можливість визначення вмісту фракцій білірубину. Активність амінотрансфераз (аспартатамінотрансферази [АСТ] і АЛТ) сироватки крові визначали колориметричним методом Райтмана і Френкеля. Для визначення вмісту γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП) використовували уніфіковану методику, розроблену в ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» (м. Дніпропетровськ), і стандартний набір реактивів. Лужну фосфатазу в сироватці крові визначали колориметричним методом ферментативного гідролізу фенілфосфату зі звільненням неорганічного фосфору за Боданські. Тимолова проба за Хуерго і Поппером проводилася для характеристики стійкості колоїдної системи крові та специфічної оцінки функціонального стану печінки.

Вміст інтерлейкіну-1 β і ФНП- α у сироватці крові визначали за допомогою наборів реагентів виробництва ТОВ «Протеиновый контур» (м. Санкт-Петербург) та імуноферментного аналізатора відкритого типу АІФ-Ц-01С.

Для оцінки ступеня фіброзу проводилося визначення в сироватці крові біохімічних маркерів інтенсивності фіброзоутворення: латентної форми матриксної металопротеїнази-1 (проММП-1) та тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (ТІМП-1) методом імуноферментного аналізу. Визначення концентрації проММП-1 у сироватці крові здійснювалося за допомогою набору реагентів «BYNDAZYME™ PROMMP-1 Enzyme Immunoassay Kit» (The Binding Site LTD, Великобританія). Визначення концентрації ТІМП-1 в плазмі крові здійснювалося за допомогою набору реагентів «TIMP-1 ELISA test kit» (BioSource Europe S.A., Бельгія).

Фібронектин у плазмі визначали за допомогою набору реагентів для імуноферментного аналізу виробництва ЗАТ «НВО Иммунотех» (м. Москва).

Ультразвукове дослідження печінки виконувалося в динаміці на апараті SL-450 «Siemens». У 8 хворих діагноз жирової дистрофії печінки був підтверджений за допомогою дослідження біопсійного матеріалу.

Усі хворі на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП отримували збалансоване харчування (дієта № 5) із вмістом білків до 100-120 г/добу, обмеженою кількістю тваринних жирів,

збагачене ліпотропними факторами (сир, гречана, пшенична, вівсяна крупи), вітамінами й мікроелементами. Дієта має істотне, а в ряді випадків провідне значення в лікуванні хворих на НАСГ. Усі хворі дотримувались лікувального режиму. Для досягнення задовільних показників глікемії хворі на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП отримували пероральні гіпоглікемізати – метформін (Діаформін 500, 850, 1000 мг/добу), при вторинній інсулінозалежності – інсулінотерапію. Тіоктову кислоту (Діаліпон® 600 мг/добу) та тіотриазолін (по 100 мг 3 рази на день) використовували як метаболічні препарати з гепатопротекторними та кардіопротекторними властивостями. Термін спостереження становив 12-14 діб.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel і Statistica 8.

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного лікування відзначено поліпшення загального стану пацієнтів, зменшення проявів астеничного синдрому, а саме: зниження слабкості (45% хворих), поліпшення якості сну (58%), підвищення працездатності (59%), виражену позитивну клінічну динаміку больових відчуттів: відсутність відчуття тяжкості в правому підребер'ї (58%), відсутність больового синдрому (42%), зникнення диспепсичних проявів (38%), зникнення гіркоти та сухості в роті (58%), зменшення розмірів печінки (40% пацієнтів).

Позитивну динаміку клінічних проявів у обстежених хворих підтверджували дані біохімічних показників.

У хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП після лікування відзначалося достовірне зменшення вмісту маркерів фіброзу системи ММП-1: проММП-1 на 42% та ТІМП-1 на 7,1% (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст металлопротеїназ у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ЖДП до та після лікування (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 20)	Основна група		P ₁	P ₂
		до лікування (n = 30)	після лікування (n = 30)		
ПроММП-1, нг/мл	1,4 ± 0,05 (1,2-1,6)	3,1 ± 0,12	1,8 ± 0,09	< 0,05	< 0,05
ТІМП-1, нг/мл	373,0 ± 1,6 (366,0-380,0)	420,0 ± 2,5	390,0 ± 2,9	< 0,01	< 0,01

Примітка. P₁ – при порівнянні показників до лікування з контролем; P₂ – при порівнянні показників до та після лікування.

Як видно з таблиці 2, в динаміці лікування ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП у хворих відбувалось поліпшення показників вуглеводного та ліпідного обмінів.

Отримані дані щодо достовірних змін вуглеводного та ліпідного обмінів свідчать про позитивний результат лікування. Спостерігалось достовірне зниження рівня глюкоземії на 21%, рівня НbA_{1c} на 23,6%, збільшення рівня інсуліну на 13,3%, достовірне зниження індексу НОМА-ІR

Таблиця 2. Показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП до та після лікування (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 20)	Основна група		P ₁	P ₂
		до лікування (n = 30)	після лікування (n = 30)		
ГКН, ммоль/л	3,87 ± 0,17 (2,95-5,39)	9,0 ± 0,08	7,1 ± 0,10	< 0,01	< 0,01
НbA _{1c} , %	4,75 ± 0,06 (4,21-5,29)	8,38 ± 0,36	6,4 ± 0,35	< 0,01	< 0,01
Інсулін, нмоль/л	88,1 ± 6,5 (29,9-146,9)	58,5 ± 1,2	66,6 ± 1,3	< 0,05	< 0,05
Індекс НОМА-ІR	15,2 ± 0,31 (12,2-18,2)	22,9 ± 0,14	21,0 ± 0,11	< 0,05	< 0,01
С-пептид, нмоль/л	0,95 ± 0,03 (0,68-1,22)	0,71 ± 0,02	0,79 ± 0,02	< 0,05	> 0,05
ЗХС, ммоль/л	5,21 ± 0,18 (3,6-6,8)	7,0 ± 0,1	6,18 ± 0,10	< 0,05	< 0,01
ТГ, ммоль/л	1,22 ± 0,15 (0-2,56)	2,9 ± 0,16	1,95 ± 0,16	< 0,05	< 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 ± 0,04 (0,04-2,06)	0,93 ± 0,05	1,13 ± 0,04	< 0,05	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,75 ± 0,1 (0,85-2,65)	2,75 ± 0,05	2,29 ± 0,05	< 0,05	< 0,05
Коефіцієнт атерогенності, од	3,85 ± 0,17 (2,35-5,35)	7,4 ± 0,21	5,46 ± 0,10	< 0,01	< 0,01

Примітка. P₁ – при порівнянні показників до лікування з контролем; P₂ – при порівнянні показників до та після лікування. ГКН – середній добовий вміст глюкози натще

на 8,3% і збільшення вмісту С-пептиду в крові завдяки гіпоглікемічній дії α-ліпоєвої кислоти, що має здатність підвищувати чутливість периферичних тканин до інсуліну та поліпшувати транспорт глюкози в клітину.

Зміни в ліпідограмі після лікування проявлялися не тільки тенденцією до достовірного зниження рівня ЗХС на 11,7%, підвищенням вмісту ХС ЛПВЩ на 21,5%, зниженням ХС ЛПНЩ на 16,7%, але й достовірним зниженням рівня ТГ на 32,7% та коефіцієнту атерогенності на 26,2% завдяки гіполіпідемічній та гіпохолестеринемічній дії тіотриазоліну та тіоктової кислоти.

Доведено, що α-ліпоєва кислота позитивно впливає на синдром інсулінорезистентності і це має патогенетичне значення

в зниженні виразності гіперглікемії у хворих із НАСГ. Тіоктова кислота є ендogenous антиоксидантом. В якості коферменту мітохондріальних мультиферментних комплексів вона бере участь в окислювальному декарбоксілюванні піровиноградної кислоти та α-кислот, сприяє зниженню вмісту глюкози в крові та збільшенню вмісту глікогену в печінці, а також подоланню інсулінорезистентності; задіяна в регулюванні ліпідного та вуглеводного обмінів, стимулює обмін холестерину, сприяє поліпшенню функції печінки [18].

При вивченні функціональних проб печінки (табл. 3) після лікування у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП виявлене достовірне зниження рівня активності АЛТ на 34,5% та АСТ на 12,9%, рівня γ-ГТП на 32,5%, лужної фосфатази на 26,1%, зниження рівня загального та кон'югованого білірубину (на 15,8 та 25,4%).

На тлі нормалізації пігментного обміну відзначена достовірна позитивна динаміка активності сироваткових трансаміназ, що могло характеризувати редукцію цитолітичного синдрому. Також у хворих нормалізувалися показники луж-

Таблиця 3. Показники ферментного та пігментного обмінів у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП до та після лікування (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 20)	Основна група		P1	P2
		до лікування (n = 30)	після лікування (n = 30)		
АЛТ, ммоль/л	0,48 ± 0,08 (0,03-0,92)	0,84 ± 0,02	0,55 ± 0,02	< 0,01	< 0,01
АСТ, ммоль/л	0,43 ± 0,05 (0-0,88)	0,70 ± 0,017	0,61 ± 0,02	< 0,05	< 0,05
γ-ГТП, од/л	2,6 ± 0,13 (2,5-4,7)	8,6 ± 0,13	5,8 ± 0,12	< 0,01	< 0,01
Лужна фосфатаза, ВЕ	1,81 ± 0,11 (0,83-2,79)	4,6 ± 0,18	3,4 ± 0,12	< 0,01	< 0,01
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,8 ± 0,34 (7,8-13,8)	14,5 ± 0,23	12,2 ± 0,15	< 0,05	< 0,01
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	2,65 ± 0,16 (1,22-4,1)	6,7 ± 0,22	5,0 ± 0,16	< 0,05	< 0,01

Примітка. P₁ – при порівнянні показників до лікування з контролем; P₂ – при порівнянні показників до та після лікування. ВЕ (basic excess) – надлишок основ, ммоль/л.

ної фосфатази, що свідчить про усунення холестатичного синдрому. Отримані зміни викликані потужною мембраностабілізуючою властивістю тіотриазоліну, який у поєднанні з тіоктовою кислотою усував прояви цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів.

Аналізуючи зміни білкового обміну після проведеного лікування (табл. 4), спостерігали достовірне зниження диспротейемії за рахунок збільшення концентрації альбумінів на 10,8%, збільшення вмісту α₁-глобулінів на 1,2%, зменшення вмісту α₂-глобулінів на 3,2%, достовірного зменшення β-глобулінів на 25,6% та γ-глобулінів на 14,2%; достовірне підвищення рівня загального білка на 10,8% та достовірне збільшення А/Г коефіцієнту (альбуміноглобулінового співвідношення) на 34,4%, достовірне зниження результату тимолової проби на 51,9% та зниження рівня С-реактивного протеїну на 32,5%, що може свідчити про нормалізацію білоксинтезуючої функції печінки

Таблиця 4. Показники білкового обміну у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП до та після лікування (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 20)	Основна група		P1	P2
		до лікування (n = 30)	після лікування (n = 30)		
Загальний білок, г/л	68,0 ± 0,75 (61,3-74,7)	58,1 ± 0,76	64,4 ± 1,2	< 0,05	< 0,05
Альбуміни, %	58,1 ± 0,38 (54,7-61,5)	47,8 ± 1,0	54,8 ± 1,3	< 0,01	< 0,05
α1-Глобуліни, %	8,18 ± 0,18 (6,58-9,78)	8,19 ± 0,19	8,29 ± 0,17	> 0,05	> 0,05
α2-Глобуліни, %	8,92 ± 0,17 (7,42-10,12)	9,33 ± 0,15	9,03 ± 0,16	> 0,05	> 0,05
β-Глобуліни, %	9,44 ± 0,19 (7,74-11,14)	15,6 ± 0,22	11,6 ± 0,21	< 0,01	< 0,01
γ-Глобуліни, %	15,35 ± 0,21 (13,45-17,25)	19,0 ± 0,19	16,3 ± 0,2	< 0,05	< 0,01
А/Г коефіцієнт, од	1,22 ± 0,02 (1,02-1,42)	0,9 ± 0,005	1,21 ± 0,003	< 0,05	< 0,01
Тимолова проба, од	2,08 ± 0,08 (1,37-2,79)	7,7 ± 0,22	3,7 ± 0,14	< 0,01	< 0,01
С-реактивний протеїн, мг/л	2,85 ± 0,21 (1,07-7,72)	7,7 ± 0,28	5,2 ± 0,23	< 0,01	< 0,01

Примітка. P₁ – при порівнянні показників до лікування з контролем; P₂ – при порівнянні показників до та після лікування.

та відсутність проявів мезенхімально-запального синдрому.

Діаліпон® сприяв нормалізації обмінних процесів, поновленню окислювально-відновної рівноваги в клітинах печінки, знижував ушкоджувальну дію токсичних речовин на печінку. Призначення Діаліпону® сприяло активізації здатності печінки до синтезу протеїнів. Як видно з таблиці 5, в динаміці лікування відбувалось поліпшення показників реологічних властивостей крові та цитокінів.

Тіотриазолін сприяв поліпшенню реологічних властивостей крові за рахунок активації фібринолітичної системи: виявлені достовірне зниження рівня протромбінового індексу на 10,6%, зниження вмісту фібриногену на 7,7%, достовірне зменшення часу фібринолізу на 23,2%.

Зменшення вираженості фібрoneктинемії (достовірне зниження рівня фібрoneктину на 9,1%) можна розглядати як прояв поліпшення ендотеліальної дисфункції.

Діаліпон® сприяв також поліпшенню показників реологічних властивостей крові: усував ознаки коагулопатій, нормалізував показники протромбінового індексу та фібриногену. Тіоктова кислота сприяла достовірному зниженню рівня прозапальних цитокінів: ФНП-α на 28,5% та інтерлейкіну-1β на 27,1%.

Таким чином, використання комплексної терапевтичної схеми лікування НАЖХП у хворих із ЦД 2 типу було патогенетично обґрунтованим та сприяло усуненню більшості скарг та клінічних проявів хвороби, відновленню вуглеводного, ліпідного, білкового, ферментного, пігментного обмінів, поліпшенню реологічних показників, вмісту цитокінів та компонентів системи ММП-1.

Висновки

Жирова дистрофія печінки негативно впливає на перебіг ЦД, викликає порушення компенсації вуглеводного обміну та супроводжується наявністю астеничного, абдомінально-більового, диспепсичного та гепатомегалічного синдромів. НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу супроводжується не тільки відкладанням жирів у гепатоцитах, а й істотними розладами обміну жирів та вуглеводів. У хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП встановлені особливості дисліпідемії з достовірним підвищенням вмісту загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, зниженням вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Формування НАСГ у хворих на ЦД 2 типу супроводжувалося змінами ферментної та пігментної функції печінки з розвитком низки синдромів, пов'язаних із прогресуючими порушеннями структурно-функціонального стану печінки: цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального та синтетичної недостатності. При стеатозі в печінці, пере-

Таблиця 5. Показники реологічних властивостей крові та цитокінів у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП до та після лікування (M ± m)

Показники	Контрольна група (n = 20)	Основна група		P1	P2
		до лікування (n = 30)	після лікування (n = 30)		
Протромбіновий індекс, %	85,0 ± 1,3 (79,2-90,8)	103,4 ± 2,1	92,4 ± 2,0	< 0,05	< 0,05
Фибриноген, г/л	3,5 ± 0,18 (1,9-5,1)	5,2 ± 0,21	4,8 ± 0,15	< 0,05	> 0,05
Фібриноліз, хв.	175,5 ± 2,5 (153,2-197,8)	345,0 ± 8,6	265,0 ± 10,9	< 0,01	< 0,01
Фібронектин, мкг/мл	340,5 ± 8 (267,7-412,0)	439,0 ± 10,7	399 ± 12,3	< 0,05	< 0,05
ФНП-α, пкг/мл	22,8 ± 1,4 (0-50)	93,8 ± 2,0	67,1 ± 1,4	< 0,01	< 0,01
Інтерлейкін-1β, пкг/мл	25,2 ± 1,37 (0-50)	107,0 ± 1,8	78,0 ± 1,5	< 0,05	< 0,05

Примітка. P₁ – при порівнянні показників до лікування з контролем; P₂ – при порівнянні показників до та після лікування.

вантажених ліпідами, посилюються процеси окислення ліпідів, що виснажують антиоксидантні системи та вимагають збільшення надходження речовин антиоксидантної спрямованості. Поряд з призначенням дієти, діаформіну та тіотриазоліну у хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП доцільно використовувати Діаліпон® α-ліпоеву кислоту, що має виражений коригувальний ефект, добру переносимість та безпечність. Встановлено, що використовувана раціональна терапія усуває ознаки основних клінічних та біохімічних синдромів захворювання, має гепатопротекторні та гіполіпідемічні ефекти, знижує прояви інсулінорезистентності, що сприяє гальмуванню апоптозу клітин печінки, запобігає розвитку ускладнень ЦД та фіброзному переродженню печінки.

Література

1. Михальчук Л.М., Єфімов А.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 2 (26). – С. 71-82
 2. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени // Медична газета «Здоров'я України». – 2008. – №22. – С. 64-65.
 3. Бабак О.Я. Заболевания печени и сахарный диабет. Что мы знаем сегодня и чем мы можем помочь нашим пациентам // Pro Gastro. – 2009. – № 6 (132).
 4. Bonora E., Kiechl S., Willeit J. et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck study // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 318-324.

5. Machado M., Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 17. – P. 823-826.
 6. Бабак О.Я. Проблема фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №4 (36). – С. 4-10.
 7. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Кравченко Н.А. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. 5-17.
 8. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Стан сывороточных маркеров фиброза печени при неалкогольной жировой хворобі печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3 (41). – С. 9-13.
 9. Лайнен Г.Р. Матриксные металлопротеиназы и фибринолитическая активность клеток // Биохимия. – 2002. – № 67. – Вып. 1. – С. 107-115.
 10. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Терапевт. арх. – 2006. – № 4. – С. 32-38.
 11. Castera L., Foucher J., Bertet J. et al. FibroScan and FibroTest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, № 2. – P. 373-374.
 12. Chang Y., Ryu S., Sung E., Jang Y. Higher concentrations of alanin aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic liver disease // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53. – P. 686-692.
 13. Мехтиев С.Н. Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Брашенкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2009. – № 10.
 14. Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 734-743.
 15. Trappolieri M. The treatment of NAFLD // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2005. – Vol. 9 (5). – P. 299-304.
 16. Мішук В.Г., Масюк Н.А., Гохкаленко М.С. Ефективність комплексної терапії з включенням фітосуміші «Гепатофіт», урсодезоксихолевої та α-ліпоевої кислот у хворих на хронічний неалкогольний стеатогенний гепатит // Буковинський медичний вісник – 2007. – № 2 (11). – С. 62-63.
 17. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. – 2007. – № 8. – С. 88-92.
 18. Костицька І.О. Методи корекції метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет з ознаками стеатогепатозу // Буковинський медичний вісник – 2007. – № 3 (11). – С. 46-49.
 19. Свінціцький А.С., Соловійова Г.А., Кваченюк К.Л., Долгая Н.Є. Неалкогольний стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 (42). – С. 39-43.
 20. Корпачев В.В., Щербак А.В. Тиоктовая кислота: проблемы и перспективы использования // Вісник фармакології та фармації. – 2003. – № 3. – С. 20-23.
 21. Корпачев В.В., Боршевская М.И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты // Проблеми ендокринної патології. – 2006. – №1. – С. 1-11.
 22. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert I., Cries F.A. α-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trails // Exp. Clin. Endocrin. Diabetes. – 1999. – Vol. 107. – P. 421-430.

Діаліпон®

МЕГЛЮМІНОВА СІЛЬ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ

Відчуй життя кожною клітиною

- відновлення функції нервової тканини
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу
- безпека застосування



РП № UA0794/01/01 та UA0794/02/01 видає Державний фармацевтичний МОЗУ у м.Київ 7.04.2004 та 1.10.2004



Україна, 04080,
м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
Тел.: (044) 531 9676, 239 1944
www.farmak.ua

Влияние монотерапии габапентином на интенсивность боли и качество жизни пациентов с хронической радикулопатией

Габапентин является антиконвульсантом, применяемым для лечения определенных типов нейропатической боли. Использование габапентина для купирования хронической боли было впервые описано в 1995 г. L.V. Mellicks и G.A. Mellicks при терапии симпатической рефлекторной дистрофии. Исследования, опубликованные позже, показали роль габапентина и при лечении других видов боли и моторных синдромов.

Нейропатическая боль – хроническая боль, возникающая вследствие нарушений в центральных или периферических сигнальных путях – является предметом интенсивного изучения, поскольку лечение этой патологии представляет собой значительную неудовлетворенную медицинскую потребность. Нейропатическая боль – это не отдельное заболевание, а ряд гетерогенных состояний, отличающихся по этиологии и локализации.

Поражение нервов центральной или периферической нервной системы, например хроническая радикулопатия, может привести к некупирующейся нейропатической боли. Хроническая боль является основным симптомом при радикулопатии.

Показана эффективность габапентина в лечении хронической радикулопатии, подтвержденной наличием соответствующих симптомов (иррадирующая в конечность боль и другие объективные признаки, свидетельствующие о нарушении моторной, чувствительной или рефлекторной функции) или нарушений по данным диагностической визуализации или электромиографии/измерения скорости проводимости нерва.

Целью исследования K. Yildirim et al. было изучение эффективности габапентина в уменьшении боли и его влияние на качество жизни больных с хронической радикулопатией.

Материалы и методы

В исследование было включено 35 пациентов, у которых в течение не менее 3 мес наблюдалась иррадирующая боль и которым был поставлен диагноз радикулопатии корешка L₄, L₅ или S₁ на основании клинической картины и данных рентгенологического исследования. Для определения локализации и степени поражения использовали электромиографию. При проведении исследования методом ядерно-магнитного резонанса у всех пациентов обнаружено выпячивание/протрузию диска L₃₋₄, L₄₋₅ и/или L₅–S₁ без значительного стеноза позвоночного канала. У 30 (86%) пациентов наблюдалась односторонняя радикулопатия, у 5 (14%) – двусторонняя.

Все пациенты в прошлом принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или комплексы

витаминов В в комбинации с НПВС. В последние три недели до включения в исследование больные либо вообще не получали лекарственных препараты (мышечные релаксанты, стероиды и НПВС), либо принимали обезболивающие средства в минимальных дозах. Ни у одного из пациентов до включения в исследование габапентин не использовался. Критериями исключения были: противопоказания к лечению габапентином, тяжелая депрессия (диагноз которой устанавливал психиатр), тяжелая нефропатия, хронический алкоголизм, беременность, хирургическое вмешательство на позвоночнике и психические нарушения. Дополнительным критерием исключения являлось наличие сопутствующей боли другого типа.

Исследование проводилось в амбулаторных условиях. На протяжении 8 нед пациенты получали габапентин перорально; суточная доза была разделена на 3 приема. Дозировку габапентина увеличивали постепенно: в первый день лечения суточная доза составила 300 мг, затем ее повышали на 300 мг каждые 3 дня до 1800 мг/сут. Если наблюдались побочные эффекты, дозу снижали до переносимой. В течение исследования больные не принимали никаких других препаратов для лечения радикулопатии.

В начале исследования (до лечения), после 2 мес терапии и спустя 2 мес наблюдения (продолжающегося после окончания лечения) оценивали состояние пациентов по следующим шкалам и опросникам. *Визуальная аналоговая шкала* (ВАШ – visual analog scale, VAS) широко используется для определения интенсивности боли. Применение метода заключается в том, что пациент после получения соответствующих инструкций отмечает интенсивность боли в состоянии покоя на шкале в 10 см, начальная точка которой соответствует отсутствию боли, а конечная – самой невыносимой боли. *Ноттингемский профиль здоровья* (The Nottingham Health Profile, NHP) является опросником, с помощью которого оценивают физические, социальные и эмоциональные проблемы. Количество баллов за ответы суммируется, и результат является оценкой существующих проблем или качества жизни. Показатель 0 обозначает отсутствие проблем или наилучшее качество жизни; показатель 100 – наличие всех возможных проблем в большом объеме или наихудшее качество жизни. *Опросник Освестри для оценки нарушений функционирования при боли в нижней части спины* (The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, ODQ) помогает оценить, насколько хроническая радикулопатия нарушает повседневное физическое функционирование пациента. Опросник содержит по 6 утверждений в каждом разделе, которые касаются интенсивности боли, ухода за собой, поднятия тяжестей, чте-

ния, управления автомобилем и т. д. В каждом разделе пациент выбирает утверждение, которое наиболее соответствует его состоянию. Суммарное количество баллов может варьировать от 0 (наилучший уровень функционирования) до 50 (наихудший уровень функционирования). Шкала оценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) является наиболее часто используемым инструментом для измерения тяжести (интенсивности) депрессии. Шкала состоит из 21 пункта, в каждом из которых содержится по 4 утверждения, которые касаются того или иного симптома депрессии. Эти утверждения расположены по возрастанию интенсивности депрессии и, соответственно, имеют от 0 до 3 баллов. Теоретически максимальное количество баллов, которое можно получить по этой шкале, составляет 63.

Данные представлены как средние значения \pm стандартное отклонение. Для оценки различий показателей до начала лечения, сразу после его окончания и после периода наблюдения использовали ранговый критерий Уилкоксона.

Результаты

Среди 35 пациентов, включенных в исследование, было 25 женщин и 10 мужчин. Средний возраст больных составил $41,8 \pm 10,4$ (диапазон 24-60 лет). Средняя продолжительность радикулопатии была $16,4 \pm 14,2$ мес (диапазон 3-48 мес). У 10% пациентов наблюдалось выпячивание/протрузия диска L₃₋₄, у 70% – L₄₋₅, у 35% – L₅-S₁. Больные хорошо переносили габапентин, ни в одном случае не наблюдалось побочных эффектов, из-за которых бы пришлось отменить препарат.

Интенсивность боли в покое, качество жизни, степень нарушения функционирования вследствие боли и психическое состояние пациентов оценивали с помощью вышеперечисленных шкал и опросников. Средние баллы по Ноттингемскому профилю здоровья приведены в **таблице 1**. Баллы по ВАШ, опроснику Освестри и шкале Бека до начала лечения, после курса терапии и спустя 2 мес после ее завершения показаны в **таблице 2**.

Улучшение показателей интенсивности боли, качества жизни, функционирования и депрессии регистрировалось сразу после лечения и спустя 2 мес дальнейшего наблюдения по сравнению с исходными ($p < 0,001$). Так, показатель боли в состоянии покоя (по ВАШ) снизился на 1,5 пункта, показатель нарушения повседневного функционирования (по опроснику Освестри) – на 15 баллов, а показатель интенсивности депрессии (BDI) – на 10 баллов. Согласно данным, оцениваемым по опроснику «Ноттингемский профиль здоровья», показатель боли снизился на 18 баллов, показатель проблем, связанных с энергией (бодростью, жизненным тонусом) – на 18 баллов, а показатель нарушения эмоциональных реакций – на 8 баллов. Кроме того, наблюдалось снижение показателя нарушения сна на 16 баллов, показателя социальной изоляции – на 13 баллов и показателя нарушения физической мобильности – на 14 баллов.

Обсуждение

Нейропатия часто выявляется у пациентов с хронической радикулопатией и представляет собой сложную терапевтическую проблему. Обезболивающий эффект габапентина был показан в экспериментальных моделях хрониче-

Таблица 1. Баллы по опроснику «Ноттингемский профиль здоровья» до лечения, после лечения и спустя 2 мес наблюдения

Параметры	До лечения	После 2 мес лечения	После 2 мес наблюдения
Боль	47,9 \pm 15,4	29,0 \pm 17,2*	28,0 \pm 17,1*
Уровень энергии	31,6 \pm 15,0	13,2 \pm 21,3*	9,20 \pm 20,2*
Эмоциональные реакции	15,8 \pm 8,43	7,48 \pm 9,31*	6,60 \pm 10,0*
Сон	32,8 \pm 12,7	16,0 \pm 15,2*	12,8 \pm 15,1*
Социальная изоляция	24,8 \pm 8,75	11,2 \pm 11,6*	8,80 \pm 10,6*
Физическая мобильность	39,5 \pm 10,3	25,6 \pm 12,4*	22,5 \pm 11,5*

* $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями. Для каждого показателя диапазон баллов составляет от 0 (наилучший показатель) до 100 (наихудший).

Таблица 2. Баллы по визуальной аналоговой шкале, Оствестровскому опроснику нарушений функционирования при боли в нижней части спины и шкале оценки депрессии Бека

Шкала/опросник	До лечения	После 2 мес лечения	После 2 мес наблюдения
ВАШ (0-10 см)	5,28 \pm 2,10	3,65 \pm 1,39*	3,74 \pm 0,85*
Освестровский опросник (0-50 баллов)	28,5 \pm 6,41	14,2 \pm 9,32*	13,3 \pm 10,7*
Шкала Бека (0-63 балла)	20,0 \pm 8,61	10,1 \pm 11,5*	9,56 \pm 11,5*

* $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями.

ской компрессии нервов и нейропатического поражения. Специфический сайт связывания габапентина первоначально был выявлен в центральной нервной системе, а позднее идентифицирован как $\alpha_2\delta$ -субъединица потенциал-зависимых кальциевых каналов. При поражении периферических нервов, например радикулопатии, происходит активация воспалительных клеток, вазодилатация и трансудация белков плазмы, что сопровождается продукцией химических медиаторов (включая серотонин, брадикинин и субстанцию P), а также продуктов циклооксигеназного и липогеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты. В итоге происходит повышение чувствительности высокопороговых ноцицепторов, в результате чего они приобретают способность проводить болевые стимулы низкой интенсивности. При поражении может происходить демиелинизация нерва, которая приводит к генерации эктопических импульсов, обеспечивающих постоянный сигнал от пораженного нерва в спинной мозг. Считается, что такие эктопические разряды, которые могут удерживаться на протяжении значительного периода времени, играют роль в возникновении и поддержании нейропатической боли.

Эффективность габапентина показана при различных патологиях, вызванных повышенной возбудимостью нейронов. Обезболивающее действие габапентина доказано при различных заболеваниях, сопровождающихся болью, особенно при нейропатической и хронической боли. В предыдущем своем исследовании К. Yildirim et al. (2003) изучали эффективность габапентина у 50 пациентов с хронической радикулопатией. Пациентов рандомизировали в две группы для приема на протяжении 8 нед: 1) габапентина перорально (начальная доза составляла 900 мг/сут, окончательная – 3 600 мг/сут; суточная доза была разделена на 3 приема); 2) плацебо. По сравнению с плацебо прием габапентина приводил к уменьшению

интенсивности боли, улучшению моторной и чувствительной функций, гибкости позвоночника, показателей теста подъема прямых ног. В исследовании D. Blonna et al. (2004) комбинированная терапия габапентином и эпидуральными кортикостероидами приводила к уменьшению интенсивности боли и парестезий.

В настоящем исследовании K. Yildirim et al. использовали ВАШ, опросник «Ноттингемский профиль здоровья», опросник Освестри для оценки нарушений функционирования при болях в нижней части спины и шкалу оценки депрессии Бека для оценки интенсивности боли, качества жизни, нарушений функционирования и психологического состояния пациентов с хронической радикулопатией. Шкала интенсивности боли (ВАШ) является часто используемым инструментом при определении статуса здоровья пациентов с хроническими заболеваниями. Согласно результатам, полученным при ее использовании, у пациентов наблюдалось уменьшение интенсивности боли как сразу после лечения габапентином, так и в конце периода наблюдения. Как показали данные опросника «Ноттингемский профиль здоровья», после курса терапии и после периода наблюдения количество баллов по таким показателям, как боль, нарушения жизненного тонуса, эмоциональных реакций, сна, социальная изоляция и про-

блемы с физическими нагрузками, было достоверно меньше по сравнению с исходными. Кроме того, в результате лечения габапентином у пациентов наблюдалось снижение выраженности нарушений повседневного функционирования и интенсивности депрессии, о чем свидетельствуют данные опросника Освестри и шкалы Бека. Возможно, улучшение показателей по NHP, ODQ and BDI после терапии является результатом уменьшения интенсивности боли под влиянием габапентина. Несмотря на то, что исследование включало маленькую выборку пациентов, не было слепым и не имело группы сравнения, результаты позволяют предположить, что применение габапентина оказывает долгосрочное положительное влияние на качество жизни у больных с хронической радикулопатией.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что применение габапентина у пациентов с хронической радикулопатией приводит к ослаблению боли и общему улучшению качества жизни.

Реферативный обзор подготовила Наталья Ткаченко по материалам K. Yildirim, O. Deniz, G. Gureser, et al. «Gabapentin monotherapy in patients with chronic radiculopathy: The efficacy and impact on life quality» (J Back Musculoskelet Rehabil. 2009; 22 (1): 17-20)

Дайджест

Изучение эффективности габапентина у больных с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

На базе кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования и Центра экстрапиримидных заболеваний Росздрава (Москва) проведено открытое исследование эффективности антиконвульсанта габапентина у пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией при разных сроках начала лечения. В исследование вошли 25 пациентов с дискогенной радикулопатией. Больные были разделены на 2 группы (с давностью обострения не более 1 мес и более 1 мес). Габапентин назначался в возрастающей дозе до 3600 мг в сут.

К концу 8-недельного периода исследования отмечено достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома и ограничения подвижности, которое было более быстрым в группе с более ранним началом лечения габапентином. В обеих группах отмечено также уменьшение выраженности вертебрального синдрома, а также некоторых характеристик, свойственных невропатической боли. При раннем применении габапентина клинически значимый результат наблюдался у 59% пациентов, при более позднем применении – у 51% пациентов. В обеих группах отмечена хорошая переносимость препарата.

Левин О. С., Мосейкин И. А. Эффективность габапентина при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. Журн. неврол. психиатр. 2009; 109 (12): 60-5

Эффективность низких доз габапентина при нейропатической боли у онкологических больных

В исследование, проведенное японскими учеными, было включено 52 онкологических больных с нейропатической болью. Пациенты были разделены на группы для получения перорально: 1) 200 мг габапентина и 10 мг имипрамина каждые 12 ч; 2) 200 мг габапентина каждые 12 ч; 3) 400 мг габапентина каждые 12 ч; 4) 10 мг имипрамина каждые 12 ч.

У пациентов, принимающих габапентин и имипрамин, наблюдалось достоверное снижение баллов интенсивности боли и частоты эпизодов пароксизмальной боли. У некоторых больных во всех 4 группах наблюдались легкие побочные реакции. У 3 пациентов из группы, принимающей габапентин в дозе 800 мг, вследствие серьезных побочных реакций пришлось отменить прием препарата.

Таким образом, комбинация габапентина в низких дозах с имипрамином в дополнение к терапии опиоидными препаратами является эффективным и безопасным лечением.

Arai Y.C., Matsubara T., Shimo K., et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. J Anesth. 2010; 24 (3): 407-10

Габагама®



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина
04112, Київ, вул.Дегтярівська, 62, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
Реєстраційне свідоцтво № UA/3989/01/02, UA/3989/01/03
Рецептурний лікарський препарат. Інформація для лікарів

Влияние Кавинтона форте на церебральную гемодинамику и механизмы ауторегуляции мозгового кровотока у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения

А.Н. Григорьева, М.В. Нестерова,

Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Повсеместная распространенность и рост числа заболеваний сосудистой системы, связанных с ишемическим поражением органов и тканей, в настоящее время стали одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем. При этом одной из ведущих причин, определяющих основные показатели продолжительности и качества жизни, инвалидизации и общей смертности, есть нарушения мозгового кровообращения. Ежегодно в мире более 20 млн человек переносят инсульт, а Россия по заболеваемости инсультом стабильно занимает одно из первых мест – более 400 тыс. человек в год. Кроме того, в последнее время неуклонно возрастает количество больных с хронической цереброваскулярной патологией. Изучение патогенеза, диагностики, профилактики и лечения хронической ишемии мозга постоянно остается в центре внимания неврологов [1, 4, 7, 9]. Несмотря на накопленный в многолетних исследованиях большой опыт, по-прежнему остаются «пробелы» и спорные моменты в вопросах лекарственной терапии хронических нарушений мозгового кровообращения.

Известно, что в основе хронической цереброваскулярной патологии лежат системные и локальные факторы, приводящие к снижению мозгового кровотока. Однако церебральная гемодинамика находится под постоянным контролем системы ауторегуляции – сложной нейрогуморальной системы, обеспечивающей постоянство мозгового кровообращения при различных патологических состояниях, приводящих к снижению перфузионного давления. Учитывая это, представляется целесообразной оценка церебральной гемодинамики для объективизации контроля эффективности препаратов, используемых при лечении данной категории больных [2, 3, 5, 6].

Ввиду сложности и многокомпонентности патогенеза хронической ишемии мозга, терапия ее должна быть комплексной и включать коррекцию артериальной гипертензии, реологии крови и липидного обмена. Кроме того, стратегически значимым является включение церебральных вазодилататоров и ноотропов. Одним из приоритетных препаратов, который эффективно применяется в клинической практике более 30 лет, является Кавинтон. Данные мета-анализа [9] последних исследований показали дозозависимое действие Кавинтона (винпоцетина). Клинически значимый эффект наблюдается при суточной дозе 15 мг, при ее повышении до 30-60 мг в сутки отмечено достоверное улучшение результатов лечения. Эти исследования способствовали созданию новой формы препарата – Кавинтона форте.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения Кавинтона форте в лечении больных с хронической ишемией мозга. В ходе работы ставились следующие задачи: изучить динамику клинических симптомов (неврологического статуса и когнитивной сферы) у больных с хронической ишемией мозга; оценить изменение церебральной гемодинамики и показателей системы ауторегуляции мозгового кровотока у данных больных; сопоставить полученные результаты с целью комплексной оценки эффективности Кавинтона форте.

Материал и методы

Обследованы 40 пациентов в возрасте от 70 до 90 лет, находившихся на стационарном лечении с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадии.

Этиологическими факторами церебральной ишемии являлись: атеросклероз, гипертоническая болезнь, симптоматическая артериальная гипертензия и их соче-

Таблица 1. Исходные показатели церебральной гемодинамики и сосудистой реактивности у больных (n = 40) с хронической ишемией мозга

Показатель	ЛСК, см/с	КО, отн. ед	ИБВР, %	КР (+), отн. ед.	КР (-), отн. ед
Среднее значение, М±m	48,5 ± 8,6	1,36 ± 0,02*	49,3 ± 12,5	1,22 ± 0,1*	0,32 ± 0,05*

*Достоверное (p < 0,05) отличие показателя от нормы.

Примечания: ЛСК – линейная скорость кровотока; КО – коэффициент овершута; ИВВР – индекс вазомоторной реактивности; Кр(+) – коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку; Кр(-) – коэффициент реактивности на гипокapническую нагрузку.

Таблица 2. Результаты нейропсихологического тестирования у больных (n = 40) с хронической ишемией мозга

Показатель	MMSE, балл	Тест по А.Р. Лурии, количество слов			
		1-й повтор	2-й повтор	3-й повтор	Через 1 час
Среднее значение, М±m	22,2±2,1*	2,95±0,7*	3,65±0,8*	3,68±0,7*	1,75±0,7*

*Достоверное (p < 0,05) отличие показателя от нормы.

Примечание: MMSE – мини-тест оценки психического статуса.

Таблица 3. Динамика показателей до и после лечения

Группа	MMSE, балл		КО, отн. ед		КР (+), отн. ед.		КА, %	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная	22,2±2,1	24,6±1,088	1,35±0,1	1,42±0,11*	1,22±0,99	1,31±0,1**	23,24±2,4	22,1±2,8
Контрольная	22,7±2,4	23,8±1,19	1,33±0,12	1,38±0,1	1,24±0,11	1,29±0,11	23,27±2,3	22,12±3,1

Примечания: достоверность различия по сравнению с исходным уровнем: *p < 0,05; **p < 0,01.

MMSE – мини-тест оценки психического статуса; КО – коэффициент овершута; ИВВР – индекс вазомоторной реактивности;

Кр(+) – коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку; Кр(-) – коэффициент реактивности на гипокapническую нагрузку;

КА – коэффициент асимметрии.

тание. Все больные были разделены на 2 группы – основную и контрольную, в которые вошли по 20 человек. Все пациенты в обеих группах находились на базовой терапии гипотензивными препаратами и, при наличии показаний, нитратами. Больные основной группы помимо базовой терапии получали Кавинтон форте в суточной дозе 30 мг – по 1 таблетке 3 раза в день, курс лечения составил 21 день. Пациенты контрольной группы получали стандартную базисную терапию.

Из исследования были исключены больные с деменцией и другими психическими заболеваниями, острым инсультом или указанием на перенесенный инсульт в анамнезе, с декомпенсацией сопутствующей соматической патологии и новообразованиями. При поступлении в клинику наиболее частыми жалобами были головные боли различной локализации, головокружение, снижение памяти, утомляемость, шум в голове, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна. Всем больным проводился детальный неврологический осмотр, при котором выявлялись: вялость зрачковых реакций, рефлексы орального автоматизма, легкая пирамидная недостаточность в виде повышения сухожильных рефлексов или анизорефлексии, умеренные атактические нарушения, реж – экстрапирамидные расстройства. Для выявления степени выраженности мнестических расстройств использовалось нейропсихологическое исследование, включавшее тест MMSE (mini mental state examination – мини-тест оценки психического статуса) и методику заучивания 10 слов по А.Р. Лурии.

Субъективная оценка основных клинических симптомов проводилась по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизованными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 – отсутствие проявлений, 1 – легкие, 2 – умеренные, 3 – выраженные, 4 – грубые проявления.

Для оценки церебральной гемодинамики методом транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТКДГ) на аппарате «Pioneer 2020» фирмы EMENicolet (США) проводилось исследование линейных скоростей кровотока (ЛСК) по средним мозговым артериям, поверхностные ветви которых питают 80% наружной поверхности полушарий мозга. Для оценки состояния механизмов ауторегуляции мозгового кровотока проводились функциональные пробы с расчетом коэффициентов реактивности на гипо- и гиперкапническую нагрузку, а также посткомпрессионная гиперемическая реакция (или овершут) [3].

Результаты

Анализ полученных до начала лечения данных выявил достоверное снижение реактивности на гиперкапническую и, в меньшей степени, на гипокapническую нагрузку, низкие показатели овершута при сохранении ЛСК в пределах возрастной нормы (табл. 1). Это свидетельствует об исходном истощении резерва дилатации резистивных сосудов мозга. Дилатация микрососудистого русла обеспечивает поддержание постоянства мозгового кровотока при различных состояниях, приводящих к снижению перфузионного давления. Истощение

резерва дилатации не позволяет поддерживать мозговой кровоток на постоянном уровне и является признаком угрозы развития ишемии мозга [6]. Учитывая длительно сохраняющуюся умеренную гипоперфузию, характерную для больных с хронической ишемией, это может привести к развитию необратимого поражения мозга, инсульту. Из представленных в **таблице 2** результатов психологического тестирования видно, что для данной категории больных характерны нарушения нейродинамических процессов в виде снижения их скорости и продуктивности; нарушения кратковременной и долговременной памяти, снижение концентрации внимания, трудности сосредоточения.

Клиническое наблюдение за больными в ходе исследования показало хорошую переносимость Кавинтона форте, ни один пациент не прекратил прием препарата из-за нежелательных эффектов.

У большинства больных после лечения уменьшился средний рейтинговый балл субъективной оценки основных клинических симптомов — головной боли, головокружения, неустойчивости при ходьбе, шума в голове, нарушения памяти, сна. О значительном улучшении самочувствия сообщили 25% исследуемых, об умеренном — 60%, о незначительном — 15%.

Анализ динамики выполнения нейропсихологических тестов (MMSE) подтверждает достоверное ($p < 0,05$) положительное влияние Кавинтона форте на когнитивные функции (**табл. 3**). Так же отмечена тенденция к увеличению общей психической активности, улучшению процессов запоминания, сохранения и воспроизведения информации, повышению уровня произвольного внимания.

Полученные при ТКДГ данные свидетельствовали о достоверном увеличении резерва вазодилатации ($p < 0,001$), пробы с овершутом ($p < 0,05$), продемонстрировали тенденции ($p > 0,05$) к уменьшению межполушарной асимметрии кровотока (**табл. 3**). В контрольной группе достоверных улучшений доплерографических показателей выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, проведенное исследование показало высокую терапевтическую эффективность Кавинтона форте при хронической ишемии мозга. Отмечено отчетливое нормализующее влияние на гемодинамику и ауторегуляцию церебрального кровотока, проявляющееся в увеличении резерва вазодилатации резистивных сосудов и уменьшении региональных дисциркуляторных про-

явлений. Результаты нейропсихологического тестирования отражают положительное действие Кавинтона форте на имеющиеся у данной категории больных нарушения когнитивной сферы. В сочетании с хорошей переносимостью препарата полученные данные подтверждают целесообразность и обоснованность применения Кавинтона форте в лечении больных с хронической цереброваскулярной патологией.

Литература

1. Верещагин Н.В. Клиническая неврология на рубеже веков // Клин. вестн. — 1995. — № 2 — С. 4-5.
2. Виленский Б.С. Инсульт. — М., 1995. — 287 с.
3. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Практическое руководство по транскраниальной доплерографии. — Ст-Петербург: ВМА, 1995.
4. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Лечение и профилактика ишемического инсульта — достижения и перспективы. Неотложные состояния в неврологии: Сб. научных трудов — Орел — М., 2002. — С. 13-21.
5. Карпов А.В. Применение препарата кавинтон форте у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12. — №. 10.
6. Сорокоумов В.А. Как диагностировать и лечить хроническую недостаточность мозгового кровообращения. Библиотека семейного врача. Книга 17. — Ст-Петербург, 2000. — 80 с.
7. Росин Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга у детей / Методические рекомендации. — Ст-Петербург, 2000. — С. 29-32.
8. Суслина З.А., Танащян М.М. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10. — № 25.
9. Шток В.Н. Лекарственные средства в ангионеврологии. — 1984. — 303 с.

Статья А.Н. Григорьевой, Н.В. Нестеровой «Влияние кавинтона форте на церебральную гемодинамику и механизмы ауторегуляции мозгового кровотока у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения» впервые опубликована в «Журнале неврологии и психиатрии» (2009; 7: 96-97), печатается с разрешения редакции

Исследование CONDOR: сравнение двух стратегий защиты желудочно-кишечного тракта при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами

Цель исследования – сравнение риска побочных реакций (ПР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП) и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (иЦОГ-2)

Методы

Двойное слепое исследование CONDOR выполнено в 196 центрах 32 стран мира. Включались пациенты с ревматоидным артритом или остеоартритом с предполагаемой продолжительностью терапии НПВП не менее 6 месяцев. Условиями включения был возраст 60 лет и старше, независимо от перенесенных желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений или изъязвлений, либо 18-59 лет с ПР в анамнезе, но не в период 90 суток перед скринингом. Условием участия являлось отсутствие сопутствующей инфекции *Helicobacter pylori* либо наличие доказательств ее успешной эрадикации. Исключались пациенты, принимавшие антиагреганты или антикоагулянты, имевшие ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, атеросклероз периферических артерий, цереброваскулярное заболевание, воспалительные заболевания кишечника, операции на желудке, стеноз привратника, эрозивный эзофагит или активное злокачественное заболевание. Не включались больные с содержанием трансаминаз в 1,5 и креатинина в 1,2 раза выше верхней границы нормы или гемоглобина ниже 115 г/л.

Участников рандомизировали в соотношении 1:1 для приема целекоксиба по 200 мг два раза в сутки (группа иЦОГ-2) или диклофенака медленного высвобождения по 75 мг два раза в сутки в сочетании с омепразолом по 20 мг один раз в сутки (группа НПВП+ИПП). Пациенты могли принимать антациды или анальгетики (не НПВП), включая парацетамол до 4 г в сутки, антагонисты H_2 -рецепторов гистамина, но не более 3 дней в неделю. Применение кортикостероидов (преднизолон в дозе ≤ 10 мг в сутки), болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов или биологических средств разрешалось при условии их стабильных дозировок не менее чем за 12 недель до рандомизации. В процессе исследования их дозировки могли корректировать по клиническим соображениям, однако нельзя было назначать новые препараты этих групп. Также не разрешалось применение других НПВП, противоязвенных препаратов, цитостатиков, препаратов лития и железа.

Плановые визиты проводились через 1, 2, 3 и 6 месяцев. На каждом визите оценивались приверженность к лечению (которой считалось применение 80-120% доз препаратов исследования), использование сопутствующей терапии, концентрация гемоглобина, биохимические показатели крови. Безопасность оценивалась по клиническим данным, лабораторным тестам, тяжести ПР.

Первичной конечной точкой исследования была комбинация клинически значимых событий со стороны всего ЖКТ: кровотечения из гастродуоденальной зоны, тонкого или толстого кишечника; стеноз привратника; перфорация желудка или кишечника; клинически значимая анемия со снижением гемоглобина ≥ 20 г/л или гематокрита $\geq 10\%$ острое ЖК кровотечение из неустановленного источника. Основными вторичными конечными точками были общая оценка заболевания; клинически значимые ЖК события плюс симптоматические язвы, подтвержденные при эндоскопии; умеренные и тяжелые абдоминальные симптомы; отказ от лечения из-за ПР со стороны ЖКТ.

Результаты

С октября 2005 г. по май 2009 г. было рандомизировано 4484 пациента: 2238 – в группу иЦОГ-2 и 2246 – в группу НПВП+ИПП. Средний возраст участников составил 65 лет, больных старше 60 лет было 88%. Большинство пациентов страдали остеоартритом (84%). Гастродуоденальные язвы или кровотечения в анамнезе отмечены у 19% пациентов, предшествующая инфекция *H. pylori* – у 22% больных, сопутствующая патология – почти у 70% участников.

Приверженность к лечению составила 98% в группе целекоксиба и 97% в группе диклофенака плюс омепразол. 22 и 27% пациентов соответственно преждевременно прекратили участие в исследовании.

Локальные исследователи доложили о 253 случаях конечных ЖК событий. Из них центральным комитетом утверждены в качестве первичных конечных точек 20 событий в группе иЦОГ-2 и 81 событие в группе НПВП+ИПП. Таким образом, частота первичных исходов составила 0,9% против 3,8% соответственно (отношение рисков 4,3 в пользу целекоксиба; $p < 0,0001$). Основные различия между группами касались снижения гемоглобина ≥ 20 г/л (15 против 77 случаев соответственно). В том числе в группе иЦОГ-2 было меньше случаев анемии по причине ЖК кровотечения из установленного источника (5 против 24 в группе НПВП+ИПП) и за счет предположительно скрытой кровопотери из ЖКТ (10 против 53 случаев соответственно).

Частота вторичных клинически значимых событий плюс язв ЖКТ оказалась меньшей в группе иЦОГ-2: 1% против 5% в группе НПВП+ИПП ($p < 0,0001$); частота отказа от лечения из-за ЖК ПР – 6% против 8% соответственно ($p = 0,0006$); частота абдоминальных симптомов – 16 и 19% соответственно ($p = 0,03$).

Выводы

В данном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании впервые показано, что у больных остеоартритом и ревматоидным артритом без повышенного сердечно-сосудистого риска, не получавших антиагреганты и антикоагулянты, частота клинически значимых ПР со стороны ЖКТ была в 4 раза выше при длительной терапии неселективным НПВП диклофенаком в сочетании с ИПП омепразолом, чем при терапии иЦОГ-2 целекоксибом. Авторы заключают, что данный факт должен быть отражен в рекомендациях по ведению больных артритом.

Chan F.K., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet. 2010; 376 (9736):173-9.

По материалам сайта <http://www.medmir.com>

Обобщенная информация о безопасности и эффективности лекарственных средств по результатам фармаконадзора в Украине и в мире

Е.В. Матвеева, А.П. Викторов, О.И. Евко, Л.А. Пушкарь, В.П. Яйченя, И.А. Логвина,
ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины, г. Киев

Исследования

Влияние транексамовой кислоты на случаи смерти, сосудистую окклюзию и переливание крови травматологическим больным с существенным кровоизлиянием (CRASH-2)

Транексамовая кислота может уменьшить кровотечение у пациентов, подвергающихся плановой операции. Целью исследования была оценка эффектов раннего приема краткосрочного курса транексамовой кислоты на смертность, сосудистую окклюзию и переливание крови травматологическим больным.

Рандомизированное контролируемое исследование было проведено в 274 больницах в 40 странах. 20 211 взрослым травматологическим больным с существенным кровотечением (или с риском развития кровотечения) рандомизированно назначали в пределах 8 часов после повреждения либо транексамовую кислоту (вводимая доза 1 г более 10 минут, затем 1 г более 8 часов), либо соответствующее плацебо. Это исследование зарегистрировано как ISRCTN86750102, Clinicaltrials.govNCT00375258, and South African Clinical Trial RegisterDOH-27-0607-1919.

10 096 пациентам была назначена транексамовая кислота, а 10 115 – плацебо, результаты были проанализированы у 10 060 и 10 067 пациентов, соответственно. Общая летальность была значительно уменьшена в группе пациентов, которым была назначена транексамовая кислота (1463 [14,5 %]) в сравнении с группой пациентов, получающих плацебо (1 613 [16,0 %]); (относительный риск [ОР] 0,91; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,85-0,97; $p = 0,0035$). Риск наступления смерти из-за кровотечения был значительно уменьшен (489 [4,9%] против 574 [5,7%]; ОР 0,85, 95%; ДИ 0,76-0,96; $p = 0,0077$).

Таким образом, применение транексамовой кислоты снижало риск наступления смерти у травматологических больных с кровотечением. На основании этих результатов применение транексамовой кислоты должно рассматриваться у травматологических больных с кровотечением.

CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet 2010; 376 (9734): 23-32

Дешевое лекарственное средство против подагры является многообещающим в лечении болезни почек

По заявлению испанских ученых, сделанном в июне 2010 года, ЛС, обычно используемое для лечения подагры, может помочь пациентам с хронической болезнью почек контролировать свое состояние и уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Исследователи из Мадрида изучили более 100 пациентов и обнаружили, что лечение аллопуринолом, генерическим ЛС, применявшимся в течение 40 лет для лечения подагры, уменьшает воспалительный процесс у пациентов с болезнью почек, замедляет развитие болезни и сокращает риск проблем с сердцем или госпитализации.

В ранее опубликованном исследовании, целью которого было обнаружение нового потенциального применения аллопуринола, было показано, что данный препарат может быть полезным как более дешевая альтернатива современным препаратам производства Roche (Швейцария) и Servier (Франция) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Аллопуринол используется прежде всего для лечения людей с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови – состоянием, известным как гиперурикемия. Гиперурикемия может способствовать развитию подагры и, в конечном итоге, почечной недостаточности. Высокий уровень мочевой кислоты может также увеличить риск развития гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний.

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которые чаще всего умирают от сердечной патологии, часто наблюдается гиперурикемия. Однако работа испанских ученых была первым исследованием, в котором оценивали, будет ли аллопуринол эффективен у этих пациентов. Приблизительно 26 миллионов американцев страдают от ХБП, а, по оценкам Британской организации Association of Public Health Observatories, 8,8% британского населения поражено ХБП. Специфического лечения не существует, но пациенты часто принимают лекарства, чтобы контролировать провоцирующие факторы, такие как высокое артериальное давление или диабет.

Мэриан Гоикочеча (Marian Goicoechea) и команда ученых из госпиталя General Universitario Gregorio Marañon в Мадриде провели исследование с участием 113 больных с ХБП, которые получали аллопуринол либо продолжали принимать свои обычные лекарственные средства. Исследователи проанализировали развитие болезни почек, риск сердечно-сосудистых заболеваний (сердечных приступов) и частоту госпитализации среди пациентов, включенных в исследование, длившееся более двух лет.

У пациентов, принимающих аллопуринол, было обнаружено улучшение функции почек, а также значительное снижение уровней мочевой кислоты и С-реактивного белка в крови. Лечение аллопуринолом также приводило к уменьшению риска заболеваний сердечно-сосудистой системы на 71% по сравнению с базовой терапией, а также к сокращению риска госпитализации на 62%.

Результаты этого исследования были опубликованы в «Клиническом журнале Американского общества нефрологии» (Clinical Journal of the American Society of Nephrology – CJASN).

Исследователи пришли к выводу, что хотя аллопуринол имеет существенные потенциальные выгоды для пациентов с ХБП, полученные результаты должны быть подтверждены более масштабными проспективными исследованиями и являются основанием для гипотезы, которая все еще требует проверки.

Kate Kelland. Cheap gout drug shows promise in kidney disease (информационное агентство Рейтер)

β-Агонисты длительного действия (БАДД): новые требования к безопасности применения

В информацию о ЛС включены обновленные рекомендации по лечению астмы.

FDA уведомило работников здравоохранения и потребителей, что в целях безопасности FDA требует применения стратегии управления рисками (REMS) ко всей группе БАДД и внесения изменений в информацию об этих ЛС. REMS потребует внесения изменений в Руководство по лечению (Инструкцию для медицинского применения), написанного специально для пациентов, и план обучения специалистов-медиков соответствующему использованию БАДД. Эти изменения основаны на анализе исследований, проведенном FDA и показывающем повышенный риск серьезного обострения симптомов астмы, следствием чего была госпитализация педиатрических и взрослых пациентов, а также смерть некоторых больных, применяющих БАДД для лечения астмы.

Медицинским работникам напоминают, что для гарантии безопасного применения этих средств:

- Монокомпонентные БАДД должны применяться только в комбинации с противоастматическими средствами; они не должны применяться отдельно.
- БАДД должны использоваться долгосрочно только у пациентов, у которых не удастся адекватно контролировать астматические приступы при помощи противоастматических средств.
- БАДД должны применяться в течение самого короткого периода времени, требуемого для контроля симптомов астмы, и их прием следует по возможности прекратить, как только будет достигнут контроль над астмой. Затем состояние пациентов следует контролировать при помощи противоастматических средств.
- Детям и подросткам, которым необходимо добавление БАДД к ингаляционному кортикостероиду, следует назначать комбинированное средство, содержащее как ингаляционный кортикостероид, так и БАДД, чтобы гарантировать совместимость обоих лекарств.

FDA определило, что польза БАДД в улучшении симптомов астмы превышает потенциальные риски при условии их применения в комплексе с противоастматическими средствами у пациентов, которые нуждаются в добавлении БАДД. FDA полагает, что рекомендуемые меры повысят безопасность применения этих ЛС.

FDA Drug Safety Communication, 06.03.2010; FDA Drug Safety Communication, 02.18.2010; FDA Questions and Answers: Long-Acting Beta Agonists, 02.18.2010; FDA Press Release, 02.18.2010.

Пересмотр данных по безопасности агонистов гонадотропин-рилизинг гормона

Согласно предварительному анализу данных нескольких исследований, применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона класса ЛС, которые применяются для лечения рака простаты, ассоциировалось с небольшим повышением риска сахарного диабета, инфаркта, инсульта и внезапной смерти.

На данный момент FDA еще не пришло к окончательному выводу относительно упомянутого риска при приеме агонистов. Однако FDA считает нужным проинформировать врачей о возможных серьезных побочных реакциях и советует следующее:

- врачи должны учитывать потенциальный риск и тщательно взвешивать пользу и риск при назначении этих ЛС больным с раком простаты;
- у пациентов, принимающих агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, следует проводить мониторинг состояния с целью выявления диабета и сердечно-сосудистых заболеваний;
- такие факторы риска, как повышенное артериальное давление, повышенный уровень холестерина и сахара в крови, а также избыточный вес должны контролироваться соответственно требованиям современной клинической практики;
- пациенты должны продолжать лечение агонистами гонадотропин-рилизинг гормона, если их врач не посоветовал им прекратить лечение.

Рак простаты – второе после рака кожи по распространенности онкологическое заболевание у мужчин, обычно встречается у лиц старшего возраста. По данным Центра оценки и исследований ЛС при FDA, в этом году ожидается 203 415 новых случаев рака простаты и 28 372 смертей от этого заболевания.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона – ЛС, подавляющие выработку тестостерона – гормона, принимающего участие в развитии рака простаты (антиандрогенная терапия). Было доказано, что подавление выработки тестостерона может уменьшать опухоль или замедлять развитие рака предстательной железы.

Некоторые агонисты гонадотропин-рилизинг гормона также используются у женщин для уменьшения боли при эндометриозе, в лечении анемии, ассоциированной с фибромой матки, перед экстирпацией, а также в некоторых случаях паллиативного лечения рака молочной железы. Кроме того, некоторые агонисты гонадотропин-рилизинг гормона используются у детей для лечения преждевременного полового созревания. На сегодня не имеется сравнительных исследований, в которых бы оценивался риск развития диабета или сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и детей, принимающих агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

ЛС, относящиеся к классу агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, продаются под такими торговыми названиями: Элигард (Sanofi-Aventis), Люпрон (Abbott Laboratories), Синарел (Pfizer), Трелстар (Watson Pharmaceuticals), Вантас (Endo Pharmaceuticals), Виадур (Bayer Pharmaceuticals), Золадекс (AstraZeneca). Существует и несколько генерических препаратов.

FDA Press Release, 3.05.2010

Министерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины
Научно-практическое общество
неврологов, психиатров и наркологов Украины
ГП «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»
Нью Виво Коммуникейшн Групп

Научный симпозиум II Национальная психо- неврологическая неделя

МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ В НЕВРОЛОГИИ, ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

**25–26 ноября 2010 г.
Киев, Дом кино**

Основные научно-практические направления:

сосудистая патология; сосудисто-когнитивные нарушения;
рассеянный склероз; воспалительные заболевания нервной системы;
экстрапирамидные заболевания; заболевания периферической нервной системы;
эпилепсия; последствия травмы; мигрень, головная боль;
интеграция психоневрологической помощи в первичную медико-санитарную сеть:
депрессивные расстройства, деменция, суицид

Научная программа будет включать лекции, доклады, мастер-классы ведущих ученых, научные тематические симпозиумы и сессии, а также неформальные встречи и интервью.

Видеоматериалы будут размещены на медицинском обучающем портале www.chil.com.ua

В рамках симпозиума будет выпущен сборник тезисов докладов.

Участники симпозиума получают Сертификат

Регистрация участников на сайте www.chil.com.ua

Информационные партнеры



ВІТ-А-ПОЛ



Здоров'я України®

НЕЙРО
NEWS

Оргкомитет: 000 «Нью Виво Коммуникейшн Групп» тел./факс +38 044 200 17 73,
адрес: а/я 72, Киев, 03150, e-mail: n.pryanykova@newvivo.com.ua

Фармакотерапия нейропатической боли у взрослых пациентов в неспециализированных медицинских учреждениях

Рекомендации NICE¹ (март 2010 г.)

Нейропатическая боль (НБ) развивается в результате повреждения или дисфункции системы, которая в норме проводит болевой сигнал. Заболевания, при которых развивается НБ, составляют гетерогенную группу патологий, при которых поражается периферическая и центральная нервная система. Типичным примером является боль при диабетической нейропатии, пост-герпетической невралгии и невралгии тройничного нерва. НБ может значительно влиять на качество жизни человека. Очень часто она трудноизлечима, поскольку устойчива к действию многих препаратов и сопровождается побочными эффектами на фоне эффективной фармакотерапии. Лекарственные средства, используемые для лечения НБ, включают антидепрессанты, противосудорожные (противосудорожные) препараты и опиоиды.

Данное руководство разработано только для фармакотерапии НБ в НМУ². Существуют другие фармакологические и нефармакологические методы лечения НБ в рамках различных алгоритмов лечения в различных медучреждениях, но они не рассматриваются в данном руководстве.

Принципы лечения

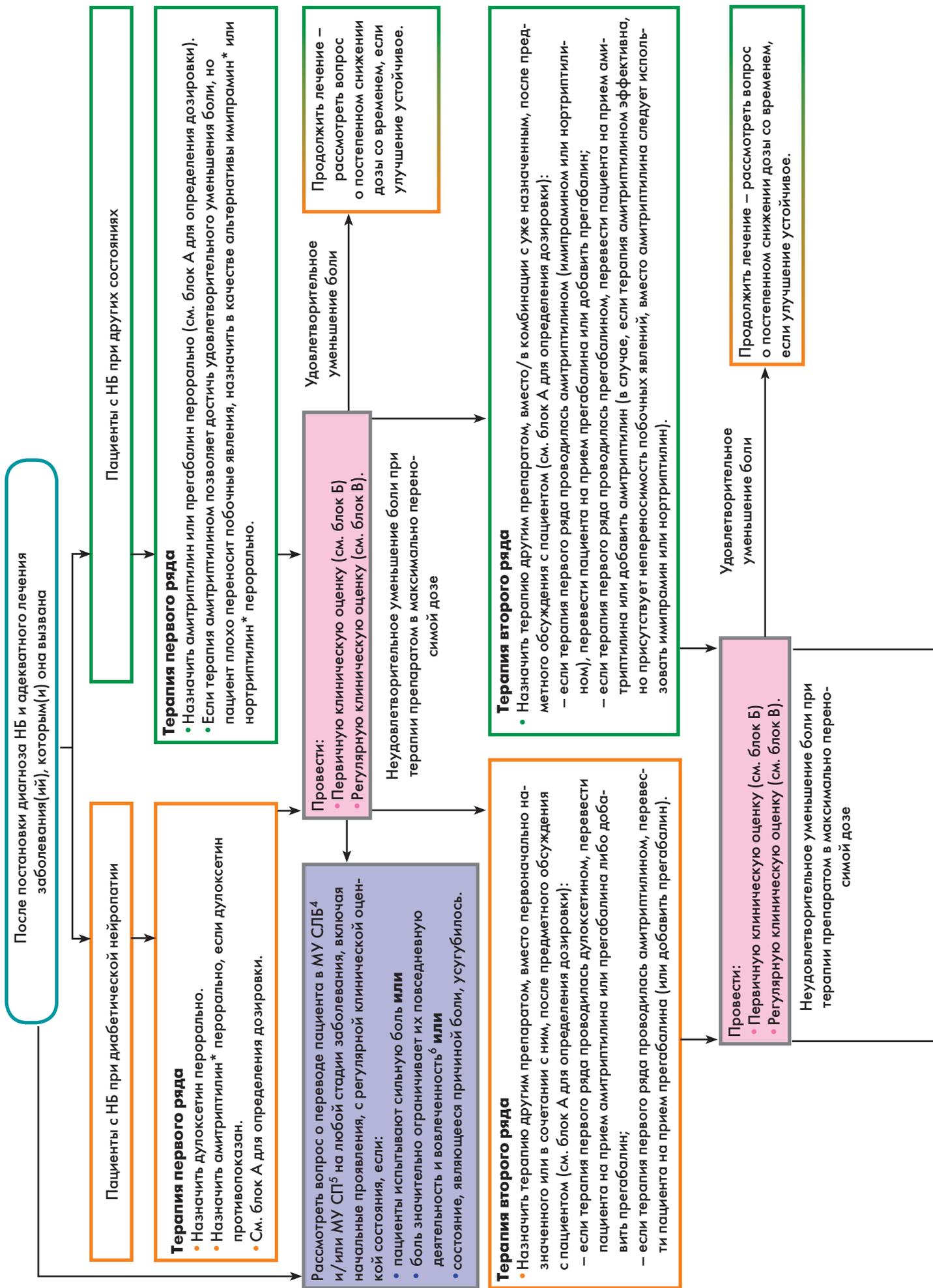
- Следует принимать во внимание проблемы и ожидания пациента при обсуждении и согласовании способов терапии:
 - учитывать преимущества и возможные побочные эффекты при лечении каждым препаратом;
 - объяснять, почему предлагается конкретная фармакотерапия;
 - применять стратегии преодоления для борьбы с болью и возможными неблагоприятными последствиями лечения;
 - информировать пациента о том, что применение нефармакологических методов лечения также доступно в НМУ и/или в специализированных учреждениях (например, хирургическое лечение и психотерапия).
- При выборе фармакотерапии следует учитывать:
 - повышенный риск специфических неблагоприятных эффектов вследствие сопутствующих заболеваний;
 - соображения безопасности и противопоказания, указанные в инструкциях по применению препарата;
 - предпочтения пациента;
 - факторы образа жизни (например, род занятий);
 - какие-либо проблемы с психическим здоровьем (например, депрессия и/или тревожность);
 - любые другие препараты, принимаемые пациентом.
- Необходимо объяснять важность подбора дозы и самого процесса титрования – по возможности следует предоставлять письменную информацию.
- При прекращении лечения или переводе на другую терапию следует постепенно уменьшать дозу и отслеживать симптомы синдрома отмены.
- При внедрении нового метода лечения необходимо рассматривать возможность «перекрытия» с прежней терапией во избежание усиления боли.
- Следует продолжать применение выбранных методов лечения у пациентов, у которых НБ уже эффективно поддается лечению³.

¹National Institute for Health and Clinical Excellence – Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи.

²Неспециализированное медицинское учреждение (в оригинале «non-specialist setting») – медучреждение, оказывающее первичную и вторичную медицинскую помощь, не обеспечивающее специализированного лечения боли (медучреждения общей практики, местной медицинской службы и стационарного лечения).

³В настоящее время нет доказательств надлежащего качества для обоснования конкретных рекомендаций по лечению невралгии тройничного нерва. Группа по разработке руководств предполагает, что применение рутинных методов будет продолжаться до получения таких доказательств.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ (НБ)



Терапия третьего ряда

- Направить пациента в МУ СЛБ или МУ СП.
- В ожидании перевода:
 - рассмотреть целесообразность терапии трамadolом перорально вместо/в комбинации⁷ с терапией второго ряда (см. блок А для определения дозировки);
 - рассмотреть целесообразность применения лидокаина⁸ местно для терапии локализованной боли у пациентов, которые не в состоянии принимать пероральные препараты вследствие заболевания и/или инвалидности.

Другие методы лечения

- Не следует начинать лечение с опиоидов (морфина или оксикодона), за исключением пациента специалистом МУ СЛБ или МУ СП.
- Другие фармакологические методы лечения, предписанные специалистом МУ СЛБ или МУ СП, могут продолжаться применятся в НМУ при наличии многопрофильного плана терапии и тщательном контроле побочных эффектов.

Блок А. Дозы препаратов

- Начинать терапию следует с применения низких доз, как указано в таблице.
- Проводить восходящее титрование до достижения эффективной или максимально переносимой дозы (не превышающей максимальную дозу, указанную в таблице).

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза
Амитриптилин	10 мг/день	75 мг/день ^а
Прегабалин	150 мг/день ^б (за 2 приема)	600 мг/день (за 2 приема)
Дулоксетин	60 мг/день ^б	120 мг/день
Трамadol ^в	50-100 мг не чаще чем каждые 4 часа	400 мг/день

^аБолее высокие дозы могут быть рассмотрены при консультации со специалистом МУ СЛБ.

^бДля некоторых пациентов может быть целесообразна более низкая стартовая доза.

^вВ качестве монотерапии. При комбинированной терапии может потребоваться более осторожное титрование.

Блок Б. Первичная клиническая оценка

После начала или изменения терапии провести первичную клиническую оценку титрования дозы, переносимости и побочных эффектов для определения адекватности выбранного лечения.

Блок В. Регулярная клиническая оценка

Проводить регулярную клиническую оценку и мониторинг эффективности выбранного лечения по таким параметрам:

- уменьшение боли
- побочные эффекты
- повседневная деятельность и вовлеченность пациента (например, способность работать и водить машину)
- настроение (в частности, возможная депрессия и/или тревожность)
- качество сна
- общее улучшение (со слов пациента).

^{*В} В Великобритании применение данного препарата по указанным показаниям не разрешено на момент публикации (март 2010); необходимо задокументировать информированное согласие.

⁴ Медицинское учреждение, специализирующееся на лечении боли (в оригинале – «specialist pain services») – междисциплинарное обследование и комбинированное лечение всех типов боли, включая нейропатическую.

⁵ Медицинское учреждение с оказанием специализированной помощи (в оригинале – «condition specific services») – междисциплинарное лечение состояний, являющихся причиной нейропатической боли (например, невропати, диабетологич., онкологич.).

⁶ Классификация ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health – Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья), разработанная Всемирной организацией здравоохранения, определяет «вовлеченность» как «участие человека в жизненной ситуации». Термин включает следующие пункты: обучение и применение знаний; общие задачи и требования; мобильность; самообслуживание; бытовая жизнь; межличностные взаимодействия и отношения; основные области жизнедеятельности, общество; социальная и гражданская жизнь.

⁷ Комбинирование трамadolu с амитриптилином, нортриптилином, нортриптилином, имипрамином или дулоксетинном связано только с низким риском развития серотонинового синдрома (признаки которого включают спутанность сознания, бред, озноб, потливость, изменения артериального давления и миоклоonus).

⁸ В Великобритании применение лидокаина местно разрешено только при пост-герпетической невралгии, но не при других проявлениях нейропатической боли (март 2010).

Медикаментозное лечение хронической боли у пожилых людей

Рекомендации Американского общества гериатров (2009 г.)

Принципы лечения хронической боли у пожилых людей

Хроническая боль отличается некоторыми особенностями у пожилых людей: имеет несколько причин возникновения и различные клинические проявления. Наличие нескольких сопутствующих заболеваний усложняет оценку и лечение боли. Кроме того, пожилые люди имеют высокий риск нежелательных явлений при применении медикаментозного лечения и диагностических/инвазивных процедур.

Тщательная оценка боли и проведение соответствующих диагностических исследований — необходимые условия для достижения эффективности терапии. Плановый скрининг пожилых пациентов с целью выявления боли является критическим моментом, поскольку даже боль, причиняющая серьезные проблемы, может не быть спонтанно выявлена вследствие личных, культурных или психосоциальных особенностей пациента. Многие лица пожилого возраста преуменьшают свои симптомы боли или не сообщают о них врачу. Помимо этого важно также выявление боли у лиц, страдающих когнитивными нарушениями.

Пожилым пациентам с функциональными нарушениями или сниженным качеством жизни вследствие боли следует назначать фармакотерапию. Хотя у этой категории лиц повышен риск побочных реакций, при тщательном учете сопутствующих заболеваний и других факторов риска применение лекарственных средств является безопасным. Следует помнить, что показатели эффективности и токсичности препаратов, а также восприимчивости к ним зависят от возраста. Кроме того, у пожилых лиц наблюдаются отличия в фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках того или иного препарата (**таблица**).

По отношению к некоторым классам анальгетиков (например, опиоидов) у пожилых пациентов наблюдается повышенная чувствительность. Однако люди этой возрастной категории представляют гетерогенную популяцию пациентов, и поэтому оптимальную дозу и возможность побочных реакций тяжело прогнозировать. Для большинства обезболивающих препаратов невозможно дать рекомендации по коррекции дозы с учетом возраста. На практике подбор дозы осуществляется путем назначения низкой дозы с последующим тщательным ее титрованием. При этом необходимо часто проводить оценку состояния пациента, позволяющую определить необходимость коррекции дозы для получения оптимального обезболивающего эффекта, выявить побочные реакции.

Следует использовать наименее инвазивный метод введения лекарственного средства. Например, некоторые опиоидные препараты можно вводить различными путями: перорально, подкожно, внутривенно, трансдермально, сублингвально, интратекально и ректально. Введение большинства лекарственных средств ограничено только несколькими безопасными путями, но каждый год появляются новые пути доставки. Как правило, предпочтение необходимо отдавать пероральному приему, поскольку он удобен в применении и относительно хорошо обеспечивает стабильную концентрацию препарата в крови. У некоторых лекарств эффект наблюдается спустя 30 мин — 2 часа после введения внутрь, что не может быть приемлемо в случаях острой, быстро изменяющейся по интенсивности боли. Введение препарата внутривенно болюсно обеспечивает наиболее быстрое начало и короткую продолжительность действия, однако при этом требуется наличие квалифицированного персонала и проведение мониторинга, в отличие от перорального применения. Широко используется введение препаратов подкожно или внутривенно, однако такие пути имеют недостатки в виде более широкого колебания характеристик всасывания и более быстрого прекращения действия по сравнению с приемом лекарства внутрь. Трансдермальный, ректальный, сублингвальный и буккальный пути введения могут быть незаменимы у людей, имеющих трудности с глотанием.

График введения препаратов также является важным аспектом лечения. Средства с быстрым началом и короткой продолжительностью действия следует использовать при сильной эпизодической боли. В случаях преходящей или эпизодической боли может быть назначен прием препаратов по необходимости. Однако такой подход не следует применять для пациентов с когнитивными нарушениями, которые не могут в нужный момент попросить лекарственное средство. Поэтому таким больным рекомендовано плановое введение препаратов перед предполагаемым (или случайным) эпизодом боли. При наличии непрерывной боли прием препаратов должен быть регулярным, обеспечивающим круглосуточную эффективность анальгетика (стабильную концентрацию в крови). Большинству пациентов с непрерывной болью, получающих препараты длительного действия или отсроченного высвобождения, требуется также назначение средств с быстрым началом и коротким действием для купирования «прорывов» боли. «Прорывная» боль включает феномен «конца дозы» (повышение интенсивности боли вследствие снижения концентрации препарата в крови

Таблица. Изменение фармакологических свойств лекарственных средств у людей пожилого возраста

Фармакологические параметры	Изменения в пожилом возрасте	Влияние сопутствующих заболеваний
Всасывание из желудочно-кишечного тракта	Замедление транзита пищи может пролонгировать эффект препаратов непрерывного высвобождения, всасывающихся в кишечнике	Заболевания, влияющие на pH желудка, могут приводить к снижению всасывания некоторых лекарств
	Может наблюдаться нарушение моторики пищеварительного тракта	Проведение некоторых хирургических операций способно снижать всасывание отдельных препаратов
Чрескожное всасывание	Обычно изменяется мало	Нарушение может наблюдаться в зависимости от температуры и технологии применения чрескожного пластыря
Распределение	Увеличение индекса соотношения жировой и безжировой массы тела может увеличивать распределение жирорастворимых препаратов	Ожирение может приводить к увеличению периода полувыведения
Метаболизм в печени	Характеристики окисления – вариабельны. Окисление может снижаться и приводить к увеличению периода полувыведения	Цирроз, гепатит, опухоли могут нарушать процессы окисления, но не конъюгации
	Процессы конъюгации обычно сохранены	
	Эффект первого прохождения обычно не изменен	
	Генетический полиморфизм ферментов может влиять на функцию некоторых цитохромов	
Выведение почками	У многих пациентов снижается скорость клубочковой фильтрации, что приводит к снижению скорости выведения	Хроническая болезнь почек может быть предрасполагающим фактором к развитию почечной токсичности
Активные метаболиты	В результате снижения почечного клиренса пролонгируются эффекты метаболитов	Заболевания почек приводят к увеличению периода полувыведения препарата.
Антихолинергические побочные реакции	Увеличение частоты побочных реакций	Побочные реакции усиливаются при неврологических заболеваниях

перед следующей запланированной дозой), случайную боль (обычно возникает в результате действий, которых можно избежать или предупредить), спонтанную боль, чаще нейропатическую, которая преимущественно скоропреходяща и труднопредсказуема.

Использование плацебо в лечении боли является неэтичным, поскольку влечет утрату доверия пациента и доставляет ненужные страдания. В некоторых клинических исследованиях по изучению обезболивания плацебо применяется, но в таких случаях необходимо полное понимание пациентом происходящего и его согласие.

У многих больных комбинированное использование фармакотерапии и немедикаментозных методов может усиливать обезболивающий эффект. Хотя показана возможность снижения болевой интенсивности под влиянием немедикаментозных вмешательств, польза от их применения повышается при дополнительном использовании лекарственных средств. К эффективным нефармакологическим подходам относят физиотерапию, когнитивно-поведенческую терапию и, что особенно важно, обучение пациентов и лиц, ухаживающих за ними, относительно лечения боли.

Для достижения определенной цели лечения может понадобиться назначение более чем одного лекарственного средства. Кроме того, комбинированное применение двух или более препаратов со взаимодополняющим действием может приводить к синергичному эффекту и в результате лучше купировать боль на фоне меньшей токсичности по сравнению с применением повышенных доз одного препарата. Такая стратегия, получившая название «рациональной полипрагмазии», может быть особенно важной в случаях, когда с помощью одного лекарственного средства невозможно купировать боль без дозолимитирующих побочных реакций.

Неопиоидные анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) следует назначать в качестве начальной и постоянной терапии при лечении хронической (особенно костно-мышечной) боли, поскольку препарат продемонстрировал высокую эффективность и хороший профиль безопасности. ●

Прием парацетамола не приводит к серьезным желудочно-кишечным кровотечениям, кардиоваскулярной токсичности и побочным реакциям со стороны почек (хотя были отмечены случаи почечной токсичности при приеме препарата в высоких дозах на протяжении нескольких лет). Поднимался вопрос о гепатотоксичности парацетамола, однако было показано, что транзиторное повышение уровня аланинаминотрансферазы, наблюдаемое у пациентов, длительно принимающих препарат, не прогрессирует к недостаточности или дисфункции почек при условии избегания максимальных рекомендуемых доз. Ввиду большей безопасности по сравнению с традиционными нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), парацетамол является препаратом выбора для лечения боли.

Абсолютные противопоказания: печеночная недостаточность высокой степени выраженности. ●

Относительные противопоказания и предостережения: печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем или алкогольная зависимость. ●

Прежде чем назначить пациенту более сильный анальгетик, необходимо тщательно оценить целесообразность принимаемой дозы. В некоторых случаях для купирования боли является достаточным повышение дозы парацетамола до 1 г, а в назначении более сильных средств нет необходимости.

Доза препарата не должна превышать максимальную (4 г/сут); при этом следует учитывать и «скрытые источники» парацетамола (комбинированные лекарственные средства). ●

Неселективные НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 можно назначать в редких случаях и с большой осторожностью у определенной категории пациентов. ●

Критерии назначения терапии: применение другого (более безопасного лечения) оказалось неэффективным; не удается достигнуть целей лечения, несмотря на длительный прием; риск возникновения осложнений перевешивает пользу от лечения. ●

НПВС более эффективны по сравнению с парацетамолом при лечении хронической боли воспалительного характера (например, ревматоидный артрит). Еще одним преимуществом НПВС является лучшая краткосрочная (например, 6 недель) эффективность купирования боли при остеоартрите. В общей популяции взрослых лиц использование безрецептурных НПВС отличается хорошим профилем безопасности. Однако пожилые пациенты имеют более высокий риск развития побочных реакций на НПВС. К примеру, в исследовании, изучавшем побочные реакции как причины госпитализации пациентов, было показано, что причиной госпитализации лиц старше 65 лет в 23,5% случаев являлись НПВС.

Прежде всего, применение НПВС у пожилых людей связано с серьезными побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, частота и выраженность которых увеличиваются с возрастом. Частично такие нежелательные эффекты могут быть зависимы от дозы и времени. В нескольких небольших исследованиях показано, что неацетилированные НПВС обладают более низким риском возникновения желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с аспирином. При сравнении классических НПВС и селективных ингибиторов ЦОГ-2 было показано, что последние имеют более низкую частоту осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, но не отличаются касательно других побочных реакций. В некоторых исследованиях описан хороший профиль эффективности и безопасности топических НПВС (диклофенак и производных салицилата) при краткосрочном их приеме (в среднем менее 4 недель). Такая лекарственная форма могла бы стать альтернативой системным НПВС и способствовать снижению риска побочных реакций, однако исследований с длительным применением топических НПВС не проводилось. Еще одной распространенной побочной реакцией на применение НПВС являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Например, показано, что лица, принимающие диклофенак, имеют более высокий риск инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, пожилым больным упомянутые лекарственные средства следует назначать с особой осторожностью, с учетом индивидуальных характеристик пациента (сопутствующие заболевания, прием препаратов, факторы риска, в том числе генетические), оценки соотношения «риск-польза».

Абсолютные противопоказания: ● незажившая пептическая язва, ● хроническая болезнь почек, ● сердечная недостаточность.

Относительные противопоказания и предостережения: артериальная гипертензия, наличие *Helicobacter pylori*, пептическая язва в анамнезе, одновременный прием кортикостероидов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. ●

Лицам пожилого возраста, получающим неселективные НПВС, следует назначать ингибиторы протонной помпы или мизопростол с целью профилактики побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. ● Эрадикация *H. pylori* также способствует снижению риска возникновения пептических язв при приеме НПВС.

Пациентам, принимающим селективные ингибиторы ЦОГ-2 вместе с аспирином, необходимо назначать ингибиторы протонной помпы или мизопростол с целью профилактики побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. ●

Не следует назначать больным более одного неселективного НПВС или селективного ингибитора ЦОГ-2 для купирования боли. ●

У лиц, получающих аспирин для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, не следует использовать ибупрофен. ●

У всех пациентов, принимающих неселективные НПВС или селективные ингибиторы ЦОГ-2, необходимо проводить плановые обследования с целью выявления желудочно-кишечной и почечной токсичности, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, обострений каких-либо других заболеваний, возможных последствий межлекарственных взаимодействий. ●

Опиоидные анальгетики

У всех пациентов с большой или тяжелой степенью выраженности, функциональными нарушениями или сниженным качеством жизни вследствие боли следует рассмотреть целесообразность назначения опиоидных обезболивающих средств. ●

Больным с частыми или продолжительными ежедневными болями можно назначить регулярный прием препарата в дозировках, обеспечивающих круглосуточный обезболивающий эффект, с целью достижения стабильной схемы лечения. ●

Врач должен учитывать возможность развития побочных реакций на опиоидные препараты и проводить оценку состояния больного с целью их выявления. ●

Нельзя превышать максимальные безопасные дозы парацетамола или НПВС при использовании комбинированных препаратов, содержащих фиксированные дозы опиоидов. ●

При применении опиоидов длительного действия следует предвидеть возможность «прорыва» боли и назначать его профилактику или лечение с помощью опиоидных лекарственных средств немедленного высвобождения. ●

Только специалист, имеющий опыт применения метадона и коррекции его побочных явлений, должен назначать этот препарат и с осторожностью проводить титрование его дозы. ●

Необходимо проводить повторную оценку состояния больного для выяснения ряда вопросов: достигнута ли цель лечения, наблюдаются ли побочные реакции, соблюдается ли прием препарата пациентом в соответствии с назначенной схемой и в безопасных дозах. ●

Рассматривая необходимость назначения опиоидных препаратов и выбирая схему лечения, следует учитывать имеющиеся доказательные данные и свой личный опыт касательно использования этих лекарственных средств; назначая терапию неонкологической боли, нужно про-

дить оценку соотношения риск/польза. Назначая опиоиды для лечения хронической боли, можно попробовать несколько схем лечения с целью подбора (титрования) эффективной дозы без возникновения непереносимых побочных реакций. Для достижения наибольшего эффекта у пациентов следует использовать методы восстановительной медицины и коррекцию психосоциальных факторов.

Частота и выраженность большинства побочных реакций на опиоидные препараты снижается по мере увеличения длительности их приема (за исключением запоров), тем не менее, нежелательные явления могут снижать мотивацию пациента продолжать принимать лекарственное средство. Наиболее серьезной побочной реакцией на опиоиды является угнетение дыхания (нарушение частоты дыхания, минутного объема, насыщенности кислородом). При длительной терапии опиоидными препаратами угнетение дыхания происходит чаще всего в результате слишком быстрого увеличения дозы, межлекарственных взаимодействий с другими ЛС, угнетающими ЦНС (бензодиазепины, алкоголь, барбитураты), кумуляции препарата или случайной передозировки опиоидом с переменным фармакокинетическим профилем (например, метадон). Кроме того, опиоидные препараты при длительном приеме могут угнетать продукцию некоторых гормонов; наиболее часто у мужчин это проявляется как недостаточность тестостерона, при этом наблюдаются усталость, депрессия, снижение либидо.

Еще одной проблемой, возникающей при длительном использовании опиоидов, является злоупотребление этими препаратами. И хотя у людей пожилого возраста риск злоупотребления опиоидными препаратами ниже, чем у более молодых взрослых, у каждого пациента следует проводить оценку факторов риска неправильного использования препарата. К таким факторам риска относятся, к примеру, генетическая предрасположенность или злоупотребление некоторыми веществами (в том числе, табачными изделиями) в анамнезе. Для первичной оценки риска можно использовать соответствующие шкалы (Opioid Risk Tool [ORT]; пересмотренная версия Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain [SOAPP-R]). Целью стратификации не является запрет использования опиоидов у пациентов высокого риска, а назначение таким лицам дополнительных консультаций и наблюдения другими специалистами. Некоторые авторы указывают, что у лиц пожилого возраста большей проблемой является недостаточное использование опиоидных препаратов, чем злоупотребление ими. Поэтому перед назначением терапии этими лекарственными средствами врачу следует выяснить опыт их использования в прошлом и ожидания пациента от лечения.

Вспомогательные анальгетики

К вспомогательным обезболивающим средствам относятся антидепрессанты, антиконвульсанты и другие лекарственные препараты, влияющие на мембранный потенциал, ионные каналы, сайты мембранных рецепторов, синаптическую передачу нервного импульса и другие процессы, принимающие участие в возникновении боли.

Все пациенты с нейропатической болью являются кандидатами для назначения вспомогательных анальгетиков. ●

Больные с фибромиалгией являются кандидатами для пробного назначения утвержденных вспомогательных обезболивающих средств. ●

Лица с другими типами рефрактерной хронической боли (боли в спине, головная боль, диффузная боль в костях, боли в височно-челюстной области) могут быть кандидатами для назначения определенных вспомогательных анальгетиков. ●

Трициклических антидепрессантов с четвертичной структурой (амитриптилин, имипрамин, доксепин) следует избегать ввиду высокого риска побочных реакций (например, антихолинергические эффекты, когнитивные нарушения). ●

Препараты можно использовать в качестве монотерапии, однако часто их эффект усиливается при совместном использовании с другими анальгетиками и методами немедикаментозной терапии. ●

Лечение должно начинаться с самых низких возможных доз, которые следует медленно увеличивать с учетом ответа на терапию и возникающих побочных реакций. При этом необходимо помнить, что некоторые препараты имеют отсроченное начало действия, поэтому терапевтическая эффективность будет наблюдаться не сразу. Например, в случае габапентина польза от лечения будет наблюдаться спустя 2-3 недели применения препарата. ●

Перед отменой кажущегося неэффективным лечения следует провести проверку адекватности применяемой схемы. ●

Другие лекарственные средства

Длительное применение пациентами с болью системных кортикостероидов следует ограничить вследствие опасности воспалительных заболеваний или метастазов в кости. Остеоартрит не следует считать воспалительной патологией. ●

Все пациенты с локализованной нейропатической болью являются кандидатами для назначения лидокаина местно. ●

Больные с локализованной ненейропатической болью могут быть кандидатами для назначения лидокаина местно. ●

При применении до 4 пластырей 5% лидокаина в сутки концентрация препарата в крови сохраняется в безопасных пределах. Побочные реакции встречаются редко, слабо выражены и обычно проявляются кожной сыпью.

Все лица с другими локализованными не нейропатическими хроническими болями могут быть кандидатами для назначения НПВС местно. ●

Целесообразность других препаратов для местного применения, включая капсаицин и ментол, может быть рассмотрена при регионарном болевом синдроме. ●

Многие препараты (например, глюкозамин, хондроитин, каннабиониды, ботулотоксин, агонисты α_2 -адренергических рецепторов, кальцитонин, витамин D, бисфосфонаты, кетамин) следует назначать с осторожностью для лечения болевых синдромов у пожилых лиц; требуется проведение дальнейших исследований относительно их использования. ●

Хотя мышечные релаксанты и могут купировать мышечную боль, однако их действие неспецифично и не связано с мышечным расслаблением. Таким образом, их не сле-

дует назначать для устранения мышечного спазма. При подозрении, что мышечные спазмы являются основной причиной боли, оправдано применение других препаратов с известным механизмом влияния на мышечный спазм (бензодиазепины, баклофен). Следует помнить, что многие из этих препаратов связаны с более высоким риском падений у пожилых людей.

При использовании баклофена, эффективность которого показана в лечении пароксизмальной нейропатической боли и тяжелой спастичности при некоторых патологиях, следует начинать терапию с низких доз и постепенно их увеличивать с целью сведения к минимуму риска головокружений, сонливости, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Отмена препарата требует постепенного снижения дозы во избежание делирия и конвульсий.

Что касается бензодиазепинов, то считается, что они не обладают прямым обезболивающим эффектом. Обычно риск при применении этих препаратов превышает ожидаемую пользу, поэтому они могут быть использованы только в определенных ситуациях: лечение тревожности

(в частности, у пациентов в конце жизни), проба купирования мышечных спазмов, особенно в ситуациях наличия тревожности, мышечных спазмов и боли.

Кальцитонин может быть использован в различных случаях костных болей, а также в качестве терапии второй линии при нейропатической боли. Результаты показали его эффективность в купировании боли вследствие компрессионных переломов позвоночника и таза в результате остеопороза; метастазов в кости. Кроме реакций гиперчувствительности к основным побочным реакциям относятся тошнота и повышение уровней кальция и фосфора в крови, ввиду чего рекомендуется мониторинг этих показателей.

Бисфосфонаты также могут оказывать обезболивающий эффект у пациентов с метастазами, в частности при раке молочной железы, простаты и множественной миеломе. Особенно многообещающими являются памидронат и клодронат. Побочные эффекты бисфосфонатов обычно проявляются в виде тошноты, эзофагита и редко — гипокальциемии.

- Данные высокого качества; веская убедительность.
- Данные среднего качества; веская убедительность.
- Данные низкого качества; веская убедительность.

- Данные среднего качества; слабая убедительность.
- Данные низкого качества; слабая убедительность.

Качество данных и убедительность рекомендаций

Качество данных	
Высокое	Данные включают непротиворечивые результаты, полученные в выполненных на должном уровне исследованиях, имеющих качественный дизайн, проведенных в репрезентативной популяции и прямо изучающих влияние на конечные точки (2 или более согласующихся рандомизированных исследования высокого качества или многочисленные согласующиеся наблюдательные исследования без значительных методологических погрешностей и показывающих значительные эффекты)
Среднее	Данных достаточно для определения влияния на конечные точки, однако убедительность рекомендаций ограничена неадекватным количеством, качеством, величиной, согласованностью исследований; невозможностью генерализуемости в рутинной практике; непрямыми доказательствами влияния на конечные точки (1 или более исследований высокого качества, включающих более 100 пациентов; 2 или более исследований высокого качества, но с несколько противоречивыми результатами; 2 или более исследований низкого качества или многочисленные согласующиеся наблюдательные исследования без значительных методологических погрешностей и показывающие как минимум умеренные эффекты)
Низкое	Данных недостаточно для оценки влияния на конечные точки ввиду ограниченного количества или силы исследований, больших и необъяснимых несоответствий между исследованиями высокого качества, важных погрешностей в дизайне или проведении исследования, пробелов в ряде доказательств или отсутствия информации о важных конечных точках
Убедительность рекомендаций	
Сильная	Польза очевидно превышает риск и затраты или риск и затраты очевидно превышают пользу
Слабая	Польза уравнивает риск и затраты
Недостаточная	Недостаточно данных для определения пользы и риска

Реферативный обзор подготовила Наталья Ткаченко по материалам «Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons» (J Am Geriatr Soc. 2009; 57 (8): 1331-46).

Дополнительный прием витамина D в качестве профилактики падений у пожилых лиц

Рекомендации Американского общества гериатров и Общества гериатров Великобритании (2010 г.)

Дефицит витамина D, распространенный среди пожилых людей, ведет к снижению мышечной силы и, возможно, ухудшению нервно-мышечной функции посредством воздействия на проводящие пути центральной нервной системы. Недавние рандомизированные контролируемые исследования показали положительный эффект от приема добавок витамина D в профилактике падений, возможно, благодаря непосредственному воздействию на нервно-мышечную функцию (в дополнение к благотворному влиянию на здоровье костной ткани). Кроме того, некоторые из этих исследований показали положительный эффект добавок витамина D даже у пожилых людей с исходно нормальным содержанием его в сыворотке крови.

При обнаружении у пожилых людей дефицита витамина D следует проводить лечение с целью предотвращения падений. Прием добавок витамина D в надлежащих количествах рекомендован всем пожилым людям.

Пожилые люди, не нуждающиеся в опеке

Рекомендации

- Пожилым людям с подтвержденным дефицитом витамина D следует принимать его в дозе, не меньшей чем 800 МЕ в сутки (уровень доказательности А).
- У пожилых людей с подозрением на дефицит витамина D или при повышенном риске падений следует оценить необходимость назначения витамина D в дозе не менее 800 МЕ в сутки (уровень доказательности В).

Обоснование

С учетом низкого показателя количества больных, которых необходимо пролечить для достижения эффекта у одного пациента, доказательств достоверного снижения риска падения при приеме витамина D, безопасности и низкой стоимости этих препаратов пожилым людям с дефицитом витамина D следует в плановом порядке назначать прием соответствующих добавок с целью снижения риска падения. Результаты четырех рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что прием витамина D может снизить риск падения у пожилых людей более чем на 20%. Кроме того, результаты других исследований показали значительное снижение частоты падений при приеме витамина D в популяциях с его исходным дефицитом. Это усиливает аргументы в пользу назначения таких добавок всем пожилым людям, особенно подверженным повышенному риску падения.

Доказательные данные

H.A. Bischoff-Ferrari et al. (2004). При проведении мета-анализа данных систематических обзоров литературы с 1960 по 2004 гг. были обнаружены данные пяти проведенных на высоком уровне двойных слепых рандомизированных исследований по оценке эффективности добавок витамина D в профилактике падений у лиц в возрасте старше 60 лет (W.C. Graafmans et al., 1996; M. Pfeifer, 2000; E.M. Gallagher et al., 2001; H.A. Bischoff et al., 2003; L. Dukas et al., 2004). Анализ объединенных данных (n = 1237) показал, что прием пациентами витамина D уменьшал общую частоту падений на 22% (скорректированное отношение шансов 0,78) по сравнению с пациентами, получавшими препараты кальция или плацебо (число пролеченных больных на одного излеченного – 15). При включении в анализ еще пяти исследований с менее жесткими требованиями эффект уменьшился, но оставался достоверным.

При проведении анализа не выяснялось, был ли эффект выше у лиц с исходным дефицитом витамина D. Однако поскольку в популяции пожилых людей была выявлена столь высокая распространенность субоптимального уровня витамина D, а препараты витамина D являются недорогими и в целом благоприятно действуют на организм, авторы рекомендуют назначение таких добавок всем пожилым людям. Кроме того, результаты двух исследований в рамках мета-анализа показали значительное снижение частоты падений при приеме препаратов витамина D в популяциях без исходного его дефицита. Это еще раз подтверждает пользу приема добавок всеми пожилыми людьми, особенно имеющими повышенный риск падения.

N.K. Latham et al. (2003) провели оценку 13 исследований в рамках систематического обзора сообщений о приеме добавок витамина D амбулаторными пациентами. Большинство исследований были небольшими

и методологически небезупречными. В 10 из них не было получено доказательств того, что витамин D или его метаболиты как-либо воздействуют на частоту падений или физическую функцию. Тем не менее, три исследования показали положительный эффект витамина D в сочетании с кальцием. При объединении данных 4 исследований высокого качества также не было получено доказательств того, что витамин D снижает риск падения, хотя в одном из них прием витамина D в комбинации с кальцием показал положительный эффект.

M. Pfeifer et al. (2000). Пожилые пациенты с дефицитом витамина D (содержанием в сыворотке крови < 50 МЕ) были рандомизированы на получение монотерапии препаратом кальция или кальция в сочетании с витамином D. Результатом комбинированной терапии было уменьшение на 43% покачиваний при ходьбе, снижение частоты падений и доли пациентов, перенесших падение, через 1 год после лечения.

Пожилые пациенты лечебных учреждений для хронических больных¹

Рекомендации

- **Пожилым пациентам лечебных учреждений для хронических больных доказанной или предполагаемой недостаточностью витамина D следует принимать витамин D в дозе не менее 800 МЕ в сутки (уровень доказательности А).**
- **У пожилых пациентов лечебных учреждений для хронических больных, имеющих нарушения походки, равновесия или какой-либо иной повышенный риск падений, следует оценить целесообразность назначения витамина D в дозе не менее 800 МЕ в сутки (уровень доказательности В).**

Обоснование

Было установлено, что использование комбинированных добавок кальция и витамина D₃ уменьшает частоту переломов у пожилых пациентов лечебных учреждений для хронических больных. Результаты исследований подтверждают, что прием добавок витамина D предотвращает падения у таких пациентов.

Доказательные данные

L. Flicker et al. (2005) провели 2-летнее многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов 60 интернатов для престарелых людей с особыми потребностями и 89 домов престарелых в Австралии (n = 625, средний возраст 83,4 лет). Уровень содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у участников исследования составлял от 25 до 90 нмоль/л. Все участники принимали витамин D (эргокальциферол, первоначально в дозе 10 000 МЕ один раз в неделю, а затем – 1000 МЕ в сутки) и карбонат кальция (600 мг в сутки). Дополнительный прием витамина D был ассоциирован с коэффициентом количества падений 0,73. Показатели отношения шансов когда-либо случившихся падений и переломов составляли, соответственно, 0,82 и 0,69. У пациентов, принимавших (по их словам) хотя бы половину назначенной дозы препарата (n = 540), коэффициент количества падений, отношения шансов когда-либо случившихся падений и переломов составляли, соответственно, 0,63; 0,70 и 0,68.

K.E. Broe et al. (2007). В рамках 5-месячного рандомизированного исследования с участием 124 пациентов, проживающих длительное время в доме престарелых (средний возраст 89 лет), получали одну из четырех доз витамина D (200 МЕ, 400 МЕ, 600 МЕ или 800 МЕ) или плацебо. Показатели количества пациентов, перенесших падение, и количества падений, определяли с помощью базы данных аппаратуры наблюдения. Доля перенесших падение составила 44% в группе плацебо, 58% в группе принимавших по 200 МЕ, 60% - по 400 МЕ, 60% – по 600 МЕ, и 20% – по 800 МЕ. Скорректированный коэффициент частоты падений в группе принимавших наибольшие дозы был на 72% ниже, чем аналогичный показатель в группе плацебо (отношение долей 0,28).

Подготовила Наталия Купко по материалам «Prevention of Falls in Older Persons. Clinical Practice Guideline of the American Geriatrics Society and British Geriatrics Society» (www.americangeriatrics.org)

¹ Учреждения, обеспечивающие долгосрочный уход. Например, дома престарелых с медицинским обслуживанием.

Внимание! Подписка на 2011 год

Уважаемые читатели! Оформить подписку на журнал «Рациональная фармакотерапия» можно в любом отделении связи по каталогу в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина».

Подписной индекс – 96488.

Журнал издается 4 раза в год. Стоимость редакционной подписки на 6 мес – 50 грн., на год – 100 грн.

Реквизиты

ООО «Медиа-Агентство «Инфомедиа», ЕГРПОУ 33145946, р/с 26007301362049, МФО 322153, филиал «Зализничное отделение ПАО Проминвестбанк в г. Киев»; ул. Багговутовская, 29, г. Киев, 04107

Отдел подписки

ул. Светлицкого, 35а, г. Киев, 04123; тел./факс: (044) 585-61-21;
e-mail: Parubec@id-zu.com