

ваннях. Мінімальна кількість хворих повинна становити 60 чоловік, що практично за період випробувань терміном кілька місяців набрати складно.

Кількість хворих, що приймають участь в клінічному дослідженні препарату, в значному ступені залежить від вираженості відмінностей в дії досліджуваного препарату та препарату порівняння – чим менші ці відмінності, тим більша кількість хворих потрібна для отримання достовірного результату [1]. Тому при плануванні досліджень слід розраховувати кількість пацієнтів, необхідної для досягнення достатнього рівня статистичної достовірності.

Важливим елементом, який гарантує етичність медичних досліджень та забезпечення прав пацієнтів, є інформована згода, в якій пацієнт підтверджує добровільність участі в конкретному дослідженні.

У випадках випробування препаратів, що застосовуються в педіатрії, для лікування психічних захворювань, деменції в осіб похилого віку, в реанімаційній практиці Інформована згода замість суб'єкта дослідження може дати його законний представник (близький родич – мати, батько, діти, сестри, брати) чи офіційно призначений опікун. Якщо учасник дослідження здатний хоча б частково сприяти інформованню про дослідження та проаналізувати її, в доповнення до згоди опікуна чи законного представника він сам підписує та датує форму Інформованої згоди на участь у дослідженні [5]. Включати в клінічні дослідження інших осіб, неспроможних дати свою згоду, наприклад осіб з деменцією, пацієнтів психіатричного профілю та інших, можна тільки тоді, якщо є підстави припускати, що пряма користь для пацієнтів перевищує ризик.

Існують випадки включення в дослідження пацієнтів без підписання Інформованої згоди (якщо це передбачено протоколом клінічного дослідження, який погоджений Центральною комісією з питань етики МОЗ України). Це стосується дослідження препаратів в реанімаційній практиці, коли пацієнту загрожує смертельна небезпека і необхідне використання експериментального лікарського засобу через відсутність апробованого загальноприйнятого методу лікування. При госпіталізації пацієнта в лікарню без свідомості його можна включити в дослідження, але необхідно при першій можливості сповістити про це хворого чи його законного представника (у випадку згоди продовжувати дослідження пацієнт чи його законний представник повинні підписати форму Інформованої згоди) [5]. Пацієнти, що перебувають у критичному стані, залучаються до клінічного випробування тільки в тих випадках, якщо є медичні показання для застосування досліджуваного лікарського засобу.

Неприпустима зацікавленість пацієнта прийняти участь у клінічному дослідженні – не повинні використо-

уватись ніякі заохочення або фінансові стимули, окрім компенсації.

Ще одна суттєва етична проблема – своєчасне включення в медичну практику ефективних методів лікування за результатами рандомізованих контрольованих досліджень як методів з встановленою ефективністю, що буде попереджати проведення клінічних досліджень, що повторюють вже проведені, та знизити необгрунтований можливий ризик для пацієнтів, що можуть приймати в них участь. Як вирішення цього питання виникла доказова медицина – медицина, основана на доказових даних, які, передусім, є результатами рандомізованих контрольованих досліджень. Однак результати окремих клінічних досліджень не завжди дають достовірний результат, тому виникла необхідність зіставлення окремих клінічних досліджень для отримання узагальноної оцінки результатів – метод метааналізу, що сприятиме своєчасному включенню доказово ефективних методів лікування в медичну практику [2]. Вирішення цього питання багато в чому залежить від зацікавленості дослідника в результатах дослідження та замовчуванні про негативні результати дослідження (у випадках, коли дослідник може опублікувати дані лише за згодою виробника). Тому для всеохоплюючого аналізу та зменшення ризику для пацієнтів від участі в необгрунтованих дослідженнях створено Коксаровське співробітництво, яке закликло лікарів опублікувати не лише позитивні, а всі результати неопублікованих досліджень, щоб проаналізувавши ситуацію, попередити проведення непотрібних досліджень і зменшити ризик пацієнтів від участі в них.

Викладене демонструє наскільки важливі та різноманітні етичні та правові проблеми, що виникають при проведенні клінічних випробувань. Актуальним завданням на сьогодні є створення в Україні територіальних та локальних етичних комісій, які б дозволили безпосередньо під час проведення експерименту контролювати дотримання прав та безпеки учасників клінічних випробувань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 2000.
2. Власов В.В. Этические проблемы рандомизированных испытаний // Терапевтический архив. – 2000. – № 2. – С. 78-80.
3. Горбань Е.Н., Близинок-Ходоровская Г.И., Ниженьковская И.В., Копица Н.П., Тимченко Л.Н., Попов В.В. Комиссия по вопросам этики в лечебных учреждениях. – Харьковский благотворительный Фонд "Качественная клиническая практика", 2003.
4. Законодавство України про охорону здоров'я / Верховна Рада України. – К.: Парламентське видавництво, 1999.
5. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств / Под ред. Стефанова А.В., Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К. – К., 2001.

### Потяженко М.М., Скрипник І.М., Соколюк Н.Л., Люлька Н.О., Голко О.Ф., Шепітько К.В. ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЕТИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЕТИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ – В статті наведені результати вивчення клінічної ефективності включення комбінованого препарату "Серетид", в склад якого входять салметерол та флутиказон, в комплексну терапію хронічних обструктивних захворювань легень. Встановлений зворотний зв'язок між показниками функції зовнішнього дихання та психологічного стану і прямий зв'язок з показниками якості життя хворих. Серетид впливає на основні ланки патогенезу ХОЗЛ, що дозволило зменшити кількість рецидивів, зростання обструкції на тлі покращання психологічного статусу та якості життя пацієнтів.

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕТИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ – В статье приведены ре-

зультаты изучения клинической эффективности включения комбинированного препарата "Серетид", в состав которого входят салметерол и флутиказон, в комплексную терапию ХОЗЛ. Установлена обратная связь между показателями функции внешнего дыхания и психологического состояния и прямая связь с показателями качества жизни. Серетид влияет на основные цепи патогенеза ХОЗЛ, что позволило уменьшить количество рецидивов, усиления обструкции на фоне улучшения психологического состояния и качества жизни пациентов.

USE OF SERETID IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – The article adduces the results of study of clinical effectiveness of the remedy seretid use including salmeterol and fluticason in complex therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Feedback

of indexes of external respiration function, psychological state and quality of patients life has been submitted. Seretid influenced on the main areas of pathogenesis of COPD and it gave the possibility to reduce the number of recurrences and the growth of obstructions against a background of improvement of psychological state and quality of patients' life.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, серетид, якість життя.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, серетид, качество жизни.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, seretid, quality of patients' life.

**ВСТУП** За визначенням GOLD, хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) – це хворобливий стан, що характеризується частково зворотним обмеженням повітряного потоку та має неухильно прогресуючий характер і викликає аномальною запальною реакцією легеневої тканини на інгаляційну експозицію ушкоджувальних часток або газів [1]. За останнє десятиріччя у світі захворюваність на ХОЗЛ зросла на 42%, в Україні ці показники збільшилися в 1,6 раза – питома вага їх серед уперше зареєстрованих захворювань складає 26,1% [2]. За даними прогнозу ВООЗ (2003), ХОЗЛ до 2020 року посядуть четверте місце серед причин захворюваності і смертності та п'яте – серед причин інвалідності [1,4]. В Україні смертність при ХОЗЛ в 3,2 раза більша, ніж при пневмонії та в 34 рази більша, ніж при бронхіальній астмі [5]. У Європейській Білій книзі легень 2003 року Україна представлена як одна з країн з найбільш високим рівнем смертності при ХОЗЛ у чоловіків. Патогенетичну основу ХОЗЛ складає хронічний запальний процес трахеобронхіального дерева, паренхіми легень та судин, при якому виявляються підвищена кількість макрофагів, Т-лімфоцитів, нейтрофілів, які сприяють посиленню синтезу слизу келихоподібними клітинами бронхів, що сприяє порушенню функції миготливого епітелію, хронізації запалення, гіпертрофії гладеньких м'язів стінки бронхів, структурним змінам слизової оболонки з розвитком склеротичних та дистрофічних процесів у їх стінці [6]. Виникає стійка бронхообструкція різного ступеня вираженості, що значно погіршує якість життя хворих і у тяжких випадках є причиною формування незворотних змін в організмі: емфіземи легень, гіпертензії в малому колі кровообігу, легеневого серця [2].

Необхідно відмітити, що існуючі традиційні схеми терапії є недостатньо ефективними для досягнення стійкої ремісії. Бронходилататори, що найбільш часто приймаються хворими, не виявляють протизапальний ефект. Самостійне призначення глюкокортикостероїдів (ГКС), які знижують активність запального процесу, не в змозі призупинити наростання бронхообструкції та прогресування ХОЗЛ. Саме тому актуальним залишається питання вибору комплексної терапії ХОЗЛ, яка забезпечить високу клінічну ефективність та покращить якість життя пацієнтів.

Мета – оцінити клінічну ефективність комплексної терапії хворих на ХОЗЛ III-IV стадії шляхом включення до її складу комбінованого препарату серетиду.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У дослідження включено 38 хворих на ХОЗЛ віком від 35 до 72 років; середній вік склав  $52,6 \pm 4,9$  років. У відповідності до стандартів діагностики III стадія ХОЗЛ встановлена у 22 пацієнтів, IV стадія – 16 хворих. Тривалість захворювання коливалась від 10 до 35 років. Дослідження проводили в 2 етапи: на I етапі оцінка клінічної ефективності лікування проводилась протягом 1 місяця в період загострення ХОЗЛ; II етап – через 3 місяці в період амбулаторного лікування.

Залежно від проведеного лікування хворі розподілені на 3 групи, рандомізовані за статтю, віком, тривалістю перебігу захворювання. В I групу ввійшло 12 пацієнтів, яким проводилась традиційна базисна терапія із включенням

антибактеріальних засобів, бронхолітиків, мукорегуляторів, системних ГКС протягом 5 днів. II групу склали 16 хворих з III ступенем ХОЗЛ, яким призначався в одній лікарській формі сальметерол (25 мкг в 1 дозі) та флутиказон (125 мкг в 1 дозі) – препарат "Серетид" 25/125 – 1 доза 2 рази на добу протягом 1 місяця з наступним переходом на меншу дозу серетиду 25/50 по 1 дозі 2 рази на добу протягом 2 місяців. III групу склали 10 хворих, яким призначався серетид 25/250 по 1 дозі 2 рази на добу протягом 1 місяця з наступним призначенням серетиду 25/125 чи 25/50 протягом 2 місяців.

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, оцінювали чотири клінічних симптоми (інтенсивність кашлю, характер виділення мокротиння, наявність задишки, сухих хрипів) за шестибальною шкалою. При дослідженні функції зовнішнього дихання визначали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЄЛ). Дані показники оцінювали у відсотковому відношенні. Якість життя у хворих на ХОЗЛ оцінювали за допомогою спеціальної анкети. Психологічний статус вивчали за допомогою скороченого варіанту методики MMPI – тесту СМОЛ, шкали тривожності Спілберґера-Ханіна [3].

У хворих I групи на тлі традиційної терапії на 7-10 добу виявлено тенденцію до зниження показника, що характеризує інтенсивність кашлю. У 33,5 % хворих II-III групи під впливом комплексної терапії із включенням серетиду на 5 добу лікування відмічалось значне зменшення інтенсивності кашлю, яка достовірно відрізнялась від початкових даних (до лікування  $5,4 \pm 0,8$ ; через 1 місяць  $2,4 \pm 0,5$ ;  $p < 0,01$ ). Подібна позитивна динаміка спостерігалась при вивченні характеру виділення харкотиння. У всіх хворих виявлено зменшення задишки та кількості сухих хрипів, але у хворих II-III груп, які отримували серетид, позитивні зрушення відмічались на 5-7 добу, у хворих I групи на 9-12 добу. При аналізі спірографічних показників встановлено, що у хворих, які отримували серетид, через 1 місяць показник ОФВ<sub>1</sub> зріс на 20,3% (до лікування  $52,8 \pm 1,9\%$ ; через 1 місяць  $63,5 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,01$ ), показники ФЖЄЛ зросли на 34,6% (до лікування  $49,1 \pm 2,7$ , через 1 місяць  $66,1 \pm 4,2$ ;  $p < 0,01$ ). У хворих I групи дані показники статистично достовірно не відрізнялися.

При вивченні взаємозв'язків між показниками психологічного обстеження та спірометрії встановлений тісний зворотний кореляційний зв'язок між показниками ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ за показниками 1 шкали СМОЛ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ), 3 шкали СМОЛ ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,02$ ), 7 шкали СМОЛ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Тестування за методикою Спілберґера-Ханіна виявило достовірне зростання особистої тривожності ( $49,7 \pm 1,8$  балів), а також прямий кореляційний зв'язок з сумарним показником якості життя ( $r = +0,76$ ;  $p < 0,01$ ). У хворих, яким призначався серетид, виявлено достовірне зменшення показників за шкалами СМОЛ ( $p < 0,05$ ) та тесту Спілберґера-Ханіна (до лікування  $47,6 \pm 4,3$ ; через 1 місяць  $31,4 \pm 2,3$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчило про зниження чутливості до стресових впливів, роздратованості, емоційної нестійкості. Аналіз результатів тривалої терапії виявив достовірну різницю показників якості життя пацієнтів. В I групі хворих через 1 місяць спостереження встановлена тенденція до покращання якості життя. У 62,7% пацієнтів II та III групи, яким призначали серетид, спостерігалось зменшення тривожності, швидкої втомлюваності, підвищення загального настрою та фізичної активності.

Через 3 місяці спостереження у хворих, які отримували серетид, відзначалась подальша позитивна динаміка клінічних та функціональних показників, збільшення тривалості ремісії та, відповідно, покращання якості життя пацієнтів.

Виявлений позитивний ефект серетиду зумовлений впливом пролонгованого b<sub>2</sub>-агоністу – сальметеролу, який

розслаблює мускулатуру дихальних шляхів, виявляє протизапальний ефект (пригнічує міграцію нейтрофілів, вивільнення медіаторів запалення, обмежує судинне пропотівання, набряк слизової оболонки). Сальметерол покращує мукоциліарний кліренс, зменшує колонізацію дихальних шляхів, має цитопротекторну дію. Комбінація сальметеролу з флютиказоном потенціює протизапальний ефект останнього. На відміну від системних ГКС, інгаляторні гормони не викликають таких побічних ефектів, як стероїдна міопатія, істотні метаболічні, ендокринні, імунні зрушення в організмі.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, ХОЗЛ призводять до погіршення функції зовнішнього дихання, що сприяє зростанню рівня психоемоційної напруги та зниженню якості життя пацієнтів. Серетид, як комбінований препарат, виявив виражений позитивний клінічний ефект, впливаючи на провідні ланки запального процесу в бронхіальному дереві, що дозволило зменшити кількість рецидивів ХОЗЛ, зростання обструкції на тлі покращання психологічного статусу та якості життя пацієнтів.

**Бобров В.О., Давидова І.В., Боброва О.В., Самойленко Т.О.**  
**КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ БІСОКАРДУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**  
**У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

**КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ БІСОКАРДУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ** – Метою дослідження було вивчення антигіпертензивних, антиангінальних та антиаритмічних ефектів та переносимість монотерапії бісокардом у 30 хворих на есенціальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця. Усім пацієнтам проводили фізикальне обстеження, добове моніторування АТ, велоергометрію, холтеровське моніторування ЕКГ, загальноклінічні аналізи. Усі пацієнти отримували терапію Бісокардом у дозі 5-10 мг. Тривалість лікування складала 12 тижнів. Усі обстеження проводили до та через 12 тижнів після проведення терапії. Бісокард контролював рівень АТ в денний та нічний час, зменшував варіабельність АТ, величину та швидкість його підвищення вранці, нормалізував початково порушений циркадний ритм АТ. У пацієнтів з есенціальною гіпертензією у поєднанні із стабільною стенокардією напруги і порушенням ритму серця бісокард виявляв антиаритмічний і антиішемічний ефект, збільшував толерантність до фізичного навантаження. У введених до дослідження хворих відмічалась добра переносимість препарату.

**КЛІНІЧЕСКІ ЕФЕКТИ БІСОКАРДУ У БОЛЬНИХ ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАННІ С ІШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА** – Целью исследования было изучения антигипертензивных, антиангинальных и антиаритмических эффектов и переносимость монотерапии бисокардом у 30 пациентов с эссенциальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Всем пациентам проводили физикальное обследование, суточное мониторирование АД, велоергометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ, общеклинические анализы. Все пациенты получали терапию бисокардом в дозе 5 – 10 мг. Длительность лечения составила 12 недель. Все обследования проводили до и через 12 недель после прохождения терапии. Бисокард контролировал уровень АД в дневные и ночные часы, уменьшал вариабельность АД, величину и скорость его увеличения в утренние часы, нормализовал начально нарушенный циркадный ритм АД. У пациентов с эссенциальной гипертензией в сочетании с стабильной стенокардией напряжения и нарушением ритма сердца бисокард оказывал антиаритмический и антиишемический эффект, увеличивал толерантность к физической нагрузке. У включенных в данное исследование пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата.

**THE BISOCARD CLINICAL EFFECTS AT ESSENTIAL HYPERTENSION IN CONNECTING WITH CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS** – The aim of the investigation was to study the antihypertensive, antiischemic and antiarrhythmic effects and tolerance of Bisocard monotherapy at essential hypertension (EH) in connecting with coronary artery disease patients. The physical examination, ambulatory blood pressure monitoring, exercise testing, Holter ECG monitoring, universally blood and urine analysis were made to all patients. All patients take Bisocard therapy in dosage 5-10 mg. The treatment observation was 12 weeks. All investigations were made before and after 12 weeks therapy intake.

**Література**

1. NHLBI/WHO. Workshop report: Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Scientific information and recommendation for COPD programs. Washington, DC: Department of Health and Human Services; updated 2003, NIH Publication No. 02-3659.
2. Гиріна О.М., Величко С.О., Вітик Л.Д. Хронічні обструктивні захворювання легень: клініка, діагностика, оптимізація лікування в практиці сімейного лікаря // Сімейна медицина. – 2004. – № 3. – С. 96-97.
3. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult // Психол. журн. – 1981. – Т.2, № 3. – С. 118-123.
4. Толох О. Хронічні обструктивні захворювання легень: діагноз і лікування // Медицина світу. – 1999. – № 7. – С. 249-253.
5. Фещенко Ю.И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита // Укр. пульмон. журнал. – 2003. – № 1. – С. 5-11.
6. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Хронические обструктивные заболевания // Doctor. – № 2. – 2004. – С. 27-30.
7. Юдіна Л.В. Хронічні обструктивні захворювання легень: основні питання сучасної діагностики // Нова медицина. – 2004. – № 1 (12). – С. 43-45.

Bisocard superintend blood pressure level in morning and night hours, decline blood pressure level variability, value and velocity its increase in morning hours, normalize initial transgressive circadian rhythm blood pressure level. The Bisocard has antiarrhythmic and antiischemic effects, increase tolerance to the physical exercise. In introduced into this investigation patients was noted a good well tolerance.

**Ключові слова:** есенціальна гіпертензія, бета-адреноблокатори, бісопролол, добове моніторування артеріального тиску.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, бисопролол, суточное мониторирование артериального давления.

**Key words:** essential hypertension, beta-blockers, bisoprolol, ambulatory blood pressure monitoring.

**ВСТУП** Есенціальна гіпертензія (ЕГ) – одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань людини. Наявність ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів (пц) із ЕГ більше погіршує перебіг захворювання і свідчить про дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень. Бета-адреноблокатори (БАБ) є одним із найважливіших засобів лікування не тільки ЕГ, ІХС, а також і надшлунчкових і шлунчкових аритмій [3, 5]. Виразність антигіпертензивної дії різних БАБ залежить від особливостей їхніх фармакологічних властивостей. Для клінічної практики становлять інтерес селективні БАБ, а перспективним БАБ є бісопролол.

Одною з вимог, запропонованих до антигіпертензивному препарату, є відсутність надмірного зниження рівня АТ, небезпечного розвитком гіперперфузійних ускладнень [8], а підхід до його вибору розуміє адекватний контроль рівня АТ протягом доби при однократному його призначенні [9].

**Метою дослідження** було оцінення антигіпертензивних, антиангінальних, антиаритмічних ефектів і переносимість лікування бісопрололом у пацієнтів з ЕГ у сполученні з ІХС.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** У дослідження було включено 30 пацієнтів, із них 22 чоловіків і 8 жінок у віці від 39 до 68 років (у середньому 52,9±4,7 року). У усіх пацієнтів діагностували ЕГ у сполученні з ІХС (стенокардія напруги II ФК). У 14 пацієнтів при проведенні холтеровського моніторуван-