



Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Хірургія

Ортопедія

Травматологія

№ 1 (27)
лютий 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 49561



Доктор медицинских наук,
профессор

Алексей Дронов

**Тотальная панкреатэктомия
при злокачественных
новообразованиях
поджелудочной железы**

Читайте на сторінці 9



Доктор медицинских наук,
профессор

Алексей Велигоцкий

**Хирургическое лечение
перфоративной
пилородуоденальной
язвы с применением
видеолапароскопических
технологий**

Читайте на сторінці 16



Доктор медичних наук,
професор

Сергій Дубров

**Актуальність
проблеми сепсису
у світі та в Україні**

Читайте на сторінці 24



Доктор медицинских наук,
профессор

Александр Тищенко

**Псевдоаневризмы
ветвей чревного ствола:
диагностический и лечебный
вызов для хирурга**

Читайте на сторінці 32



Доктор медицинских наук,
профессор

Анатолий Рушай

**Объем медикаментозной
профилактической терапии
нейродистрофического
синдрома у больных
с переломами дистального
метаэпифиза лучевой кости
на раннем амбулаторном этапе**

Читайте на сторінці 47

РОЗЧИНИ ГЕК ДЛЯ ПЛАЗМОЗАМІЩЕННЯ 3-ї ГЕНЕРАЦІЇ¹



Рефортан[®] 130 6% ГЕК 130/0,42

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Лікарська форма. Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. **Препарати гідроксіетилізованого крохмалю.** Код АТХ В05А А07.
Показання. Гіповолемія, спричинена гострою крововтратою, у випадках, коли застосування тільки кристалідаів вважається недостатнім. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ГЕК або до будь-якого іншого компонента препарату. Гіпергідратація, у тому числі набряк легень. **Ниркова недостатність,** що супроводжується олигурією або анурією, а також протипоказано пацієнтам які отримують замісну ниркову терапію. **Внутрішньочерепні кровотечі.** Тяжка гіпернатріємія або гіперхлоремія тяжкого ступеня. Тяжка печінкова недостатність. Застійна серцева недостатність. Гіперволемія. Тяжка коагулопатія. Сепсис. **Опіки.** **Побічні реакції.** Побічні дії, про які найчастіше повідомлялося, перебувають у прямому взаємозв'язку з терапевтичною дією розчинів крохмалю та дозою, що використовується, наприклад, гемодилуція є результатом розширення внутрішньосудинного простору без одночасного введення компонентів крові. Також можливо розбавлення факторів крові. Рідкісні реакції гіперчутливості від дози не залежать.
Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.
Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування РЕФОРТАН[®] 130 від 10.07.2014 № 483 Р.П. № UA/13733/01/01
1. Blasco et al. Comparison of the novel HES 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. British Journal of Anaesthesia 100 (4): 504-8 (2008).
UA_REF-001-2017_V1_Visual. Затверджено до друку 17.01.2017.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Адреса: Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ДЕКАСАН®

АНТИСЕПТИК для зовнішнього та внутрішньо- порожнинного застосування



Висока ефективність при лікуванні:

- перитонітів;
- плевритів;
- гнійно-запальних захворювань м'яких тканин та черевної порожнини;
- інфекцій сечостатевої системи;
- бактеріальних та грибкових захворювань шкіри.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДЕКАСАН®. Склад лікарського засобу: діюча речовина: декаметоксин; 1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин. Прозорий безбарвний розчин. Назва і місцезнаходження виробника. ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфекційні засоби. Код АТХ D08A. Показання для застосування. Лікування гнійничкових бактеріальних та грибкових захворювань шкіри, мікробної екземи, гнійно-запальних уражень м'яких тканин (абсцеси, карбункули, флегмони, фурункули, гнійні рани, панариції і); стоматологічні захворювання (стоматити, виразково-некротичний гінгівіт, дистрофічно-запальна форма пародонтозу І-ІІ ступеня у стадії загострення). Також показаний при абсцесі легень, бронхоектатичній хворобі, кістозній гіполлазії легень, ускладненій нагноюванням, хронічному бронхіті у фазі загострення, хронічному тонзиліті, ангіні, носійстві стафілококів та дифтерійних паличок, виразковому коліті, парaproктиті. У гінекологічній практиці — для лікування кандидозу слизової оболонки піхви, запальних захворювань геніталій мікробного походження, передпологової санації пологових шляхів, лікування післяпологового ендометриту. Гнійно-запальні захворювання черевної та плевральної порожнин. Для гігієнічної дезінфекції шкіри рук медперсоналу та гумових рукавичок під час обстеження хворих і виконання медичних маніпуляцій та малих хірургічних втручань, передстерилізаційної дезінфекції медичних інструментів та діагностичного обладнання з металів, гуми, полімерних матеріалів та скла. Протипоказання. Ідивідуальна гіперчутливість до компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. При гнійних та грибкових ураженнях шкіри, гнійних ранах розчин застосовують у вигляді промивань, примочок. Для лікування проктиту і виразкового коліту теплий розчин вводять у вигляді клізм по 50–100 мл 2 рази на добу до повного зникнення ознак гострого запалення. Нориці при хронічному парaproктиті промивають Декасаном® щодня протягом 3–4 дб. Для промивання сечового міхура у дорослих розчин декаметоксину застосовують після попереднього розведення 1:7 очищеною водою у дозі 500–600 мл (на курс лікування 7–20 промивань). Ураження слизової оболонки порожнини рота лікують шляхом аплікації по 25–50 мл протягом 10–15 хв або полоскання (100–150 мл). Дистрофічно-запальну форму пародонтозу І-ІІ ступеня у стадії загострення лікують шляхом іригації теплим розчином патологічних карманів ясен (50–70 мл) або аплікації на ясна до затухання запальних явищ. Хворим з кандидозним ураженням слизової оболонки рота, виразково-некротичним гінгівітом призначають полоскання порожнини рота (100–150 мл) 4 рази на добу протягом 5–10 днів. Лікування кандидозу мигдаликів, хронічного тонзиліту проводять промиванням лакун піднебінних мигдаликів (50–75 мл на промивання). Санацію носів стафілокока, дифтерійної палички проводять шляхом полоскання розчином зів, промивання лакун, зрошування носополтки, мигдаликів. Лакун промивають 3–5 разів через день. При абсцесі легень, бронхоектатичній хворобі, кістозній гіполлазії легень, ускладнених нагноюванням, хронічному бронхіті у фазі загострення Декасан® вводять ендобронхіально — через мікстотрахеостому по 25–50 мл 1–2 рази на день; через трансназальний катетер по 5–10 мл 1 раз на день; — методом ультразвукової іригації по 5–10 мл 1–2 рази на день; — за допомогою лаважу трахеобронхіального дерева в об'єм 100 мл. При лікуванні гнійно-запальних захворювань черевної та плевральної порожнин уражену ділянку заповнюють до краю Декасаном® з експозицією не менше 10 хв. При необхідності, в тому числі при ушиванні «наглухо» (без дренажу), проводять багаторазове заповнення операційної порожнини з подальшим видаленням розчину до чистих промивних вод. Проточно-промивальне дренирування порожнини виконують за допомогою дренажів або пункційним методом. Тривалість лікування — 2–4 тижні. Для лікування мікробних та грибкових трихомонадних уражень слизової оболонки піхви Декасан® використовують у вигляді спринцювань (50–100 мл підігрітого до 38 °С препарату 3 рази на добу). У такий же спосіб проводять передпологову санацію пологових шляхів одноразово. Лікування післяпологового ендометриту здійснюють шляхом промивання теплим препаратом порожнини матки (150–200 мл) 2 рази на добу. Знезаражування шкіри рук та гумових рукавичок проводять шляхом нанесення 5–10 мл препарату на попередньо вимиту поверхню, що підлягає дезінфекції, протягом 5 хв. Очищені медичні інструменти, загубники, трубки обладнання дезінфікують шляхом занурення у розчин на 30 хв. Побічні ефекти. У поодиноких випадках у деяких пацієнтів можлива підвищена індивідуальна чутливість. У таких осіб після застосування препарату можлива поява висипів на шкірі, печіння, сухості, свербежу та інших місцевих алергічних реакцій, при ендобронхіальному введенні може з'являтися відчуття жару за грудниною, що минає через 20–30 хв після закінчення процедури. Категорія відпуску. Без рецепта. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №УА/5364/01/01 від 03.01.12. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями.

ЮРІЯ-ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Роль антибактериальных препаратов в лечении острого панкреатита

Несмотря на достигнутые успехи в лечении острого панкреатита, проблема все еще далека от разрешения. Количество больных острым панкреатитом постоянно увеличивается во всем мире. Легкая форма острого панкреатита встречается у 80-90% пациентов, протекает без осложнений, относительно легко поддается консервативной терапии и часто проходит спонтанно. Тяжелая форма, или острый некротический панкреатит, — одно из самых опасных заболеваний органов брюшной полости, а его хирургическое лечение является сложной проблемой современной панкреатологии и неотложной абдоминальной хирургии. Летальность при остром некротическом панкреатите как в Украине, так и за рубежом колеблется сегодня в пределах 15-30%. Инфицирование тканей поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите приводит к резкому увеличению смертности — до 85,7%. Большое влияние на исход заболевания оказывает своевременное назначение соответствующих антибактериальных препаратов. О превентивной и этиотропной антибиотикотерапии острого панкреатита рассказал руководитель отдела лапароскопической хирургии и холелитиаза ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Михаил Ефимович Ничитайло.



М.Е. Ничитайло

Профессор отметил, что по всей хирургической патологии нет заболевания со столь неоднозначным прогнозом, многокомпонентными патогенетическими аспектами и столь непредвиденным исходом, как острый панкреатит. Особенно тяжело поддаются лечению инфекционные осложнения острого панкреатита. Кроме того, это очень дорогостоящее лечение. Один день нахождения пациента с острым деструктивным инфицированным панкреонекрозом в отделении интенсивной терапии клиник Европы обходится в 10-12 тыс. долларов. Но даже при качественном мониторинге состояния пациента и применении передовых методов терапии летальность при инфицированном панкреонекрозе превышает 20%.

Если уровень ранней смертности при остром панкреатите в последние годы существенно снизился, то риск смертности, обусловленной инфекционными осложнениями, по-прежнему продолжает оставаться высоким. Таким образом, основным фактором риска летального исхода при остром панкреатите является инфицированный панкреонекроз, сопровождающийся развитием полиорганной недостаточности.

Выбор терапевтической тактики при остром панкреатите зависит от степени тяжести заболевания. Соответственно выделяют:

- 1. Легкий острый панкреатит:**
 - а) нет органной недостаточности;
 - б) нет локальных или системных осложнений.
- 2. Острый панкреатит средней степени тяжести:**
 - а) органная недостаточность ликвидируется на протяжении 48 часов от ее начала;
 - б) локальные или системные осложнения без персистирующей органной недостаточности.
- 3. Тяжелый острый панкреатит:**
 - а) персистирующая органная недостаточность (более 48 часов):
 - моноорганная недостаточность;
 - полиорганная недостаточность.

Для определения наличия органной недостаточности при остром панкреатите рекомендуется использовать модифицированную шкалу Marshall (табл.). Результат ≥ 2 для какой-либо системы по данной шкале означает наличие органной недостаточности.

Наиболее значимыми возбудителями инфекционных осложнений острого некротического панкреатита являются: *Escherichia coli* (24%), *Klebsiella spp.* (13%), *Staphylococcus aureus* (13%), *Pseudomonas spp.* (12%), *Streptococcus spp.* (9%), *Enterococcus spp.* (12%), *Enterococcus faecalis* (8%), *Proteus spp.* (6%), *Bacteroides fragilis* (6%), *Candida albicans* (5%). Чаще всего наблюдается доминирование аэробно-анаэробных ассоциаций (39%) либо аэробной монокультуры — 37% (М.Е. Ничитайло, Д.В. Андрищенко, 2015).

Инфицирование поджелудочной железы при остром панкреатите происходит преимущественно в более поздние сроки от его начала. В течение первой недели от начала заболевания развивается около 17% всех случаев инфицирования, второй недели — 28%, третьей недели — 24% и после трех недель от начала заболевания — 31%. У пациентов с острым панкреатитом, инфицированных в более поздние сроки (после второй недели), прогноз выживаемости существенно хуже. У них часто развиваются серьезные осложнения в виде эрозивных кровотечений, внутренних и наружных свищей, полиорганной недостаточности.

Существует достаточно много путей инфицирования поджелудочной железы при остром панкреатите. Сюда относятся гемато- и лимфогенный путь, рефлюкс содержимого 12-перстной кишки в просвет билиарного тракта, сопровождающийся развитием билиарного панкреатита, через дренажи, введенные в зону поджелудочной железы при оперативных вмешательствах по поводу острого панкреатита.

Проведение оперативного вмешательства в первые семь дней острого панкреатита даже при условии развития полиорганной недостаточности необоснованно (за исключением случаев сочетания деструктивного холецистита с билиарным панкреатитом или наличия другой ургентной патологии). Поэтому введение дренажей в зону сальниковой сумки и марсупиализация (метод оперативного лечения кист) поджелудочной железы на ранних стадиях острого панкреатита на сегодняшний день считаются недопустимыми мероприятиями. Если же была выполнена лапаротомия, сальниковую сумку не следует вскрывать. Осмотр поджелудочной железы рекомендуется выполнять через малый сальник. В дальнейшем проводят интенсивную терапию, включая антибиотикотерапию.

Специфическими показаниями для назначения антибиотиков при остром панкреатите являются:

- прогрессирующая органная недостаточность;
- развитие синдрома системного воспалительного ответа;
- прогрессирующее клиническое ухудшение с/без признаков бактериальной инфекции;
- внепанкреатические инфекционные процессы (острый деструктивный холецистит, холедохолитиаз);
- некротический панкреатит с поражением более 50% органа;
- период после оперативных вмешательств по поводу некротического панкреатита.

Целесообразность назначения антибиотиков с первых суток острого панкреатита (в том числе с целью профилактики развития

инфекционного процесса в поджелудочной железе) является неоднозначной. Согласно данным профессора Бегера раннее назначение адекватных антибиотиков при остром панкреатите уменьшает количество осложнений, но практически не оказывает никакого влияния на уровень летальности.

Эффективность антибактериальной терапии зависит от резистентности микроорганизмов к антибиотикам, создаваемой концентрации антибиотика в ткани поджелудочной железы через два часа после его введения, спектра бактерий из инфекционного очага данного органа, выраженности подавления антибиотиком обнаруженных микроорганизмов.

Согласно данным, полученным в Институте хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова и городском панкреатологическом центре на базе кафедры общей хирургии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, резистентность анаэробных микроорганизмов, выделяемых у пациентов с инфекционными осложнениями острого панкреатита к двум и более антибиотикам, имела место более чем в половине случаев: к двум антибиотикам — у 39,1%, к трем — у 12,2%, к четырем и более препаратам — у 8,7% (М.Е. Ничитайло, Д.В. Андрищенко, 2015). Эти результаты свидетельствуют о достаточно высоком уровне резистентности возбудителей к антибиотикам и необходимости обоснованного выбора того или иного препарата.

Антибиотикотерапия острого некротического панкреатита должна проводиться поэтапно.

Первый этап (эскалационная терапия) предусматривает максимально раннее начало лечения наиболее эффективным антибиотиком, охватывающим широкий спектр бактериальных патогенов, с учетом тяжести состояния больного. Как правило, с этой целью назначают карбапенемы. К сожалению, массовое применение карбапенемов привело к существенному росту резистентности к ним возбудителей внутрибольничных инфекций. В настоящее время только у 1/3 пациентов с некротическим панкреатитом удается получить адекватный клинический ответ на проводимую терапию карбапенемами. Поэтому в настоящее время многие специалисты отдают предпочтение стартовому назначению фторхинолонов.

Второй этап — первая коррекция терапии с учетом полученных этиологических данных (спустя 24-36 ч с момента посева бактериальной культуры).

Третий этап — повторная коррекция антибиотикотерапии с учетом результатов чувствительности микрофлоры к антибиотикам (на 3-4 сутки). Возможен переход на антибиотики узкого спектра — фторхинолоны, орнидазол, цефалоспорины.

Описанная стратегия соответствует новой концепции эмпирической антибиотикотерапии — так называемой тактике интервенции, получившей в настоящее время широкое распространение (R.G. Masterton, 2008; A.C. Rodloff et al., 2006). Она предусматривает использование в качестве стартового антибиотика с максимально интенсивным действием с последующей коррекцией терапии, учитывающей результаты определения чувствительности возбудителя к антибиотикам (G. Hoffren et al., 2002; J. Chastre et al., 2003). Основная цель тактики интервенции — оптимизировать клинический исход посредством предупреждения возникновения устойчивости возбудителей к антибактериальному препарату.

Как было сказано выше, широкое назначение карбапенемов в качестве эмпирической антибиотикотерапии привело к существенному снижению их эффективности. Поэтому в последнее время на начальном этапе лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом отечественные хирурги часто применяют такие препараты, как Линезолид (линезолид) и Грандазол (комбинация орнидазола с левофлоксацином). Линезолид на сегодняшний день является единственным представителем класса оксазолидинонов. Он эффективен в лечении тяжелых инфекционных заболеваний, вызванных резистентными к другим антибиотикам грамположительными бактериями.

При неэффективности консервативного лечения показано оперативное вмешательство: лаваж брюшной полости, пункция и дренирование некротических очагов под контролем ультразвука, открытая некрэктомиа.

Пункционные методы лечения инфицированных кист поджелудочной железы целесообразно дополнять промыванием антисептическими растворами. С этой целью можно рекомендовать использование препарата Декасан, содержащего антисептик декаметоксин. Декасан высокоактивен в отношении устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Важно отметить, что в процессе лечения препаратом Декасан повышается чувствительность резистентных микроорганизмов к антибиотикам. Например, известно, что декаметоксин потенцирует антимикробное действие β -лактамов на штаммы стафилококка в 128 раз, а тетрациклина по отношению к стафилококку — до 1000 раз.

Комплексный подход к лечению пациентов с инфицированным панкреатитом позволяет существенно улучшить исходы заболевания. За последние несколько лет в клинике лапароскопической хирургии и холелитиаза Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова было пролечено 260 пациентов с инфицированным панкреатитом со следующими результатами. Изолированный консервативный подход с эмпирическим назначением антибактериальных препаратов привел к излечению 27 пациентов. Кроме того, применяли консервативный подход в комбинации с мининвазивными вмешательствами — преимущественно чрескожное пункционное дренирование некроза, а также лапароскопические некрэктомии (выполнено у 76 пациентов) и открытые некрэктомии (131 пациент). Общая летальность составила 10,2%, что является на сегодня достаточно хорошим результатом.

Таким образом комплексное лечение больных с инфицированным панкреатитом, включающее применение адекватных антибактериальных препаратов и местных антисептиков во время оперативного вмешательства, позволяет существенно улучшить прогноз выживаемости.

Подготовил **Вячеслав Килимчук**



Система	Показатели по количеству баллов				
	0	1	2	3	4
Дыхательная система ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	>400	301-400	201-300	101-200	<101
Мочевыделительная система (креатинин в сыворотке, мкмоль/л)*	≤ 134	134-169	170-310	311-439	>439
(креатинин в сыворотке, мг/дл)	$<1,4$	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	$>4,9$
Сердечно-сосудистая система (систолическое артериальное давление, мм рт. ст.)**	>90	<90 , больной реагирует на введение инфузионных растворов	<90 , больной реагирует на введение инфузионных растворов	<90 , pH $<7,3$	<90 , pH $<7,3$

*Количество баллов у больных с сопутствующей хронической почечной недостаточностью зависит от степени ухудшения исходной функции почек; нет коэффициента для исходного уровня креатинина ≥ 134 мкмоль/л (1,4 мг/дл).

**Без инотропной поддержки.

Поздравляем с юбилеем!

22 февраля 2017 года исполнилось 70 лет ведущему отделению хирургии печени и желчевыводящих путей ТГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.П. Зайцева НАМН Украины», профессору, доктору медицинских наук, хирургу Александру Михайловичу Тищенко.

Родился Александр Михайлович 22 февраля 1947 года в городе Тагра. После окончания Тагринской общеобразовательной средней школы поступил в Крымский медицинский институт. Первые шаги в хирургии начал делать в Жезказганской областной больнице, где с 1971 года работал врачом-ординатором хирургического отделения.

В 1975 году принят по конкурсу в клиническую ординатуру кафедры госпитальной хирургии Харьковского государственного медицинского института Министерства здравоохранения Украины, а с 1977 года вся его дальнейшая карьера будет неразрывно связана с Институтом общей и неотложной хирургии Академии медицинских наук Украины.

В период с 1979 по 1982 год А.М. Тищенко находился в рабочей командировке в Алжире, где, помимо общехирургических операций, выполнял оперативные вмешательства при редких формах заболеваний. После возвращения в Харьков на основе отчета о трехлетнем периоде работы в Алжире ему была присвоена высшая категория по специальности «Хирургия».

В 1983 году была защищена кандидатская диссертация на тему «Показатели калликреин-кининовой системы крови у больных злокачественными поражениями прямой кишки», теоретической и практической основой которой послужили его исследования.

С мая 1983 года Александр Тищенко работает в отделе санитарной авиации при областной больнице. Операции имели экстренный характер, в целом ряде случаев проводились повторные операции – релапаротомии.

А.М. Тищенко в ходе многочисленных выездных семинаров в разных областях Украины проводил показательные операции и учил хирургов выполнению органосохраняющих операций на желудке и двенадцатиперстной кишке. Завершением этого этапа стала защита в 1991 году докторской диссертации на тему «Хирургическое лечение больных язвенной болезнью желудка, осложненной кровотечением».

С 1992 по 1994 год свою практическую и научную работу А.М. Тищенко совмещал с преподавательской деятельностью в Украинском институте усовершенствования врачей на кафедре хирургии и проктологии.

В 1994 году получил ученое звание профессора. С 1994 года по настоящее время возглавляет отделение хирургии печени и желчевыводящих путей, где положил начало новому этапу практической и научной деятельности, связанному с внедрением лапароскопических операций.

Следующим этапом деятельности Александра Тищенко стало освоение анатомических резекционных вмешательств на печени. В 2007 году он предложил программу развития в Институте хирургической гепатологии и стал основным координатором ее развития. Неоценимый опыт был получен во время многочисленных стажировок в ведущих мировых центрах хирургии и трансплантации печени. Результатом проведенной работы стало завершение двух НИР, защита двух кандидатских и одной докторской диссертации. В отделении было выполнено более 300 сложных резекций печени, многие из которых относятся к уникальным оперативным вмешательствам, которые имеют единичные мировые аналоги, несмотря на предельно большой объем поражения печени.

Ученик Александра Михайловича, который прошел в отделении путь от врача-хирурга до доктора медицинских наук и ведущего научного сотрудника, Денис Скорый, в 2016 году стал генеральным директором Харьковского областного центра онкологии.

А.М. Тищенко является автором 250 научных работ, в том числе целого ряда (32) в иностранных сборниках; получено 8 патентов Украины. Изданы его методические рекомендации, четыре монографии. Он был участником и докладчиком на многочисленных национальных и международных форумах и конгрессах. Итогом его научной и практической работы стало издание монографии «Желчные свищи», посвященной осложнениям гепатобилиарной хирургии.

В то же время Александр Тищенко – любящий сын, муж и отец. В Тагре всегда ждет сына 92-летняя мать – Валентина Ивановна, бывшая медсестра. Его жена – Галина Васильевна, детский врач-реаниматолог. Дочь Оксана, фармацевт, подарила Александру Михайловичу двоих внуков: Ольга сейчас студентка 3-го курса Харьковского национального медицинского университета, а Алексей – школьник, ученик 4-го класса.

Среди увлечений Александра Тищенко особое место занимают путешествия, изобразительное искусство, но, безусловно, смыслом всей его жизни является хирургия. Коллеги уважают его не только за высокий профессионализм и порядочность, но и за перманентное желание добиться момента истины, прийти на помощь пациенту в любое время суток. Многие из его высказываний стали крылатыми в коллективе Института.

Уважаемый Александр Михайлович, примите наши искренние поздравления с юбилеем! Желаем Вам крепкого здоровья, семейного счастья и тепла, радости и оптимизма, новых успехов в науке и воплощения всех Ваших идей!

Редакция «Медицинской газеты «Здоровье Украины»

Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.мед.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.мед.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєчнікова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.мед.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д.мед.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медицина газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 16471-4943Р від 16.03.2010 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 49561
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	В'ячеслав Клиничук	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Катерина Подлозовік	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ілона Дюдіна	Медицина газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Анна Аксьонова	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ДИЗАЙНЕРИ	Юлія Ромась Максим Маліков Олександр Воробієв Ірина Лесько Наталія Дехтяр	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Газету віддруковано ДП «Преса України», м. Київ-35, просп. Перемоги, 50.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Головка Зоя Маймескул Мирoslava Табачук	Підписано до друку 24.02.2017 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

Причини гетерогенності у дослідженнях, які повідомляли про підвищення смертності при застосуванні ГЕК 130/0,4 або 0,42 у пацієнтів з сепсисом: систематичний огляд і метааналіз

Завдяки більш швидкому відновленню гемодинамічної стабільності, покращенню мікроциркуляції, зменшенню оксидативного стресу і запальної відповіді гідроксиетилкрахмаль (ГЕК) в усьому світі широко застосовується для інфузійної терапії у пацієнтів із сепсисом. Проте деякі експериментальні дані вказали на те, що ГЕК, навіть найновішого покоління (ГЕК 130/0,4 або 0,42; далі – ГЕК 130/0,4), може викликати проліферацію інтерстицію, макрофагальну інфільтрацію і пошкодження трубочок нирок з подальшим погіршенням ниркової функції. Крім того, у низці досліджень було продемонстровано, що порівняно з кристалоїдами ГЕК 130/0,4 асоціюється з підвищенням 90-денної смертності і потреби у нирковозамісній терапії у пацієнтів з тяжким сепсисом або септичним шоком. Відповідно, виникли значні побоювання щодо безпеки використання розчинів ГЕК для інфузійної терапії в цій популяції хворих.

Втім слід зазначити, що в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), в яких повідомлялось про ГЕК-асоційовану надмірну смертність порівняно з контрольними рідинами, спостерігалася значна гетерогенність. Наприклад, на відміну від дослідження Perner і співавт. (2012), у дослідженнях Myburgh і співавт. (2012) і Annane і співавт. ГЕК 130/0,4 не підвищував ризик смерті. Джерела цієї гетерогенності залишались нез'ясованими, але з високою ймовірністю вони зумовлені різницями у дизайні дослідження (тяжкість захворювання, осліплення, рандомізація тощо) і власне протоколі інфузійної терапії (показання, час, об'єм інфузованої рідини). Цікаво, що дози ГЕК, які застосовувались у РКД, не були ідентичними або навіть порівняними. До того ж в різних дослідженнях спостерігалися суттєві

відмінності стосовно балансу рідини. Отже, мета цієї роботи – за допомогою систематичного огляду і метааналізу визначити, чи справді призначена доза ГЕК 130/0,4 або дельта балансу рідини є причинами гетерогенності ГЕК-асоційованої надмірної смертності порівняно з контрольними рідинами у пацієнтів з сепсисом – учасників згаданих РКД.

Методи

Систематичний огляд провели відповідно до Кокранівського керівництва і методології PRISMA. У базах даних PubMed, EMBASE і Кокранівському реєстрі контрольованих досліджень (CCRCT) здійснили пошук досліджень, які відповідали всім наступним критеріям: рандомізований контрольований дизайн; порівняння 6% ГЕК з молекулярною масою 130 кДа і коефіцієнтом молярного

заміщення 0,4 або 0,42 vs будь-якої контрольної рідини (кристалоїдів або колоїдів); пацієнти віком 18 років і старше; діагноз сепсису на момент рандомізації; досліджувані рідини для інфузійної терапії визначались як рідини, необхідні для збільшення або підтримання внутрішньосудинного об'єму; повідомлення показника смертності. Дельта добового балансу рідини визначалась як середній добовий позитивний баланс у групі ГЕК мінус те саме в контрольній групі впродовж періоду спостереження.

Результати

Пошук виявив 327 досліджень, з яких 11 відповідали критеріям і були включені у метааналіз. Смертність і загальна доза ГЕК 130/0,4 повідомлялися в усіх дослідженнях, проте добовий баланс рідини – лише в 6 дослідженнях з 11.

Характеристики досліджень, що увійшли у метааналіз, представлені в таблиці 1. Загалом в цих РКД взяли участь 4408 пацієнтів із сепсисом. ГЕК 130/0,4 порівнювався з лактатом Рінгера, 0,9% розчином NaCl, ацетатом Рінгера або людським альбуміном у якості контролю.

Аналіз методологічної якості досліджень показав, що лише 5 РКД мали низький ризик систематичної помилки за всіма категоріями. Три дослідження, які проводились у Китаї, Аргентині та Італії, мали високий ризик помилки, і ще в трьох РКД цей ризик був помірним.

Узагальнений аналіз відношення ризиків (ВР) показав відсутність статистично значущої різниці в загальній смертності у пацієнтів, що отримували ГЕК 130/0,4, порівняно з хворими, яким призначалися контрольні рідини (ВР 1,02; 95% довірчий інтервал 0,90–1,17; $p=0,73$; $I^2=34\%$; рис. 1). В аналізі підгруп ГЕК 130/0,4 так само не асоціювався з підвищеною загальною смертністю порівняно з кристалоїдами (ВР 1,01; 95% ДІ 0,88–1,16; $p=0,90$; $I^2=42\%$) або з альбуміном (ВР 1,64; 95% ДІ 0,72–3,73; $p=0,65$; $I^2=0$).

В 6 з 11 досліджень повідомлялося про надмірну смертність у пацієнтів групи ГЕК 130/0,4 порівняно з контрольними рідинами (кристалоїдами 4 у РКД і альбуміном у 2 РКД), проте статистична значущість мала місце лише в дослідженні Perner і співавт. (2012). В інших 5 дослідженнях, навпаки, повідомлялося про нижчу смертність у групі ГЕК порівняно з контролем (кристалоїдами в усіх 5 РКД), хоча і без статистичної значущості.

Під час оцінки смертності в загальній популяції було встановлено помірну гетерогенність ($I^2=34\%$; $p=0,13$; рис. 1). У підгрупі з кристалоїдами в якості контрольної рідини спостерігалася значна варіабельність з $I^2=42\%$ ($p<0,1$), проте тест підгрупової різниці був статистично незначущим ($\chi^2=1,29$; $p=0,26$; $I^2=22,4\%$).

Після виключення 3 досліджень з високим ризиком систематичної помилки аналіз чутливості показав, що узагальнене ВР для ГЕК 130/0,4 стосовно смертності залишилося статистично незначущим порівняно з контрольними рідинами (ВР 1,06; 95% ДІ 0,95–1,17; $p=0,29$), хоча варіабельність між дослідженнями (I^2) зменшилася з 34 до 16% (рис. 2).

Загальна доза ГЕК 130/0,4 становила від 500±0 мл (упродовж 1 дня) до 4017±462 мл (упродовж 3 днів) (табл. 2). Дельта добового балансу рідини була позитивною (від 86 до 667 мл; тобто більш позитивний добовий баланс у групі ГЕК 130/0,4 порівняно з контролем) у 3 дослідженнях і негативною (від –61 до –3749 мл) у 3 інших дослідженнях (табл. 2). Метарегресійний аналіз не виявив статистично

Таблиця 1. Характеристики досліджень, включених у метааналіз

Дослідження	Кількість центрів	Кількість пацієнтів	Діагноз	Рідини		Тривалість спостереження, дні	Загальна смертність (р)
				Дослідження	Контроль		
Annane et al., 2013	57	969	Сепсис	6% ГЕК 130/0,4	ЛР/ФР	90	90-денна (р>0,05)
Perner et al., 2012	26	798	Тяжкий сепсис	6% ГЕК 130/0,42	ЛР	90	90-денна (р<0,05)
Myburgh et al., 2012	32	1937	Сепсис	6% ГЕК 130/0,4	ФР	90	90-денна (р>0,05)
Guidet et al., 2012	24	196	Тяжкий сепсис	6% ГЕК 130/0,4	ФР	90	90-денна (р>0,05)
Siegemund et al., 2012	1	241	Сепсис	6% ГЕК 130/0,4	ФР	90	90-денна (р>0,05)
Lv et al., 2012	1	42	Септичний шок	6% ГЕК 130/0,4	ЛР	-	<28-денна (р>0,05)
Zhu et al., 2011	1	90	Тяжкий сепсис	6% ГЕК 130/0,4	ЛР	-	<28-денна (р>0,05)
Dubin et al., 2010	2	25	Тяжкий сепсис	6% ГЕК 130/0,4	ФР	-	<28-денна (р>0,05)
Gondos et al., 2010	11	46	Тяжкий сепсис	6% ГЕК 130/0,4	ЛР	10	<28-денна (р>0,05)
Dolecek et al., 2009	1	56	Тяжкий сепсис	6% ГЕК 130/0,4	20% альбумін	28	28-денна (р>0,05)
Palumbo et al., 2006	1	20	Тяжкий сепсис	6% ГЕК 130/0,4	20% альбумін	28	28-денна (р>0,05)

Примітка. ЛР – лактат Рінгера; ФР – фізіологічний розчин.

Таблиця 2. Інфузійна терапія після рандомізації

Дослідження	Тривалість, дні	Загальна доза рідин, мл		р	Баланс рідини, мл/добу		Дельта балансу рідини, мл/добу
		ГЕК	Контроль		ГЕК	Контроль	
Annane et al., 2013	7	1500±250	2750±1500	<0,01	–	–	–
Perner et al., 2012	3	4017±462	4185±564	<0,01	1798±483	1667±460	+131
Myburgh et al., 2012	4	2104±1700	2464±1952	<0,01	921±1069	982±1161	–61
Guidet et al., 2012	4	2615±1499	2788±1799	>0,05	4278	4192	+86
Siegemund et al., 2012	5	3978±1082	–	–	–	–	–
Lv et al., 2012	1	2770±590	3460±730	<0,01	–	–	–
Zhu et al., 2011	1	500±0	500±0	>0,05	4135±186	5439±167	–1304
Dubin et al., 2010	1	2610±885	8368±2405	<0,01	2857±1596	6606±2669	–3749
Gondos et al., 2010	1	771±179	852±176	<0,05	–	–	–
Dolecek et al., 2009	3	3000±0	600±0	<0,05	534±1300	–133±1300	+667
Palumbo et al., 2006	5	2500±0	500±0	<0,05	–	–	–

значущого зв'язку між ВР смертності і загальною дозою ГЕК 130/0,4, проте була продемонстрована тенденція до взаємозв'язку «доза-ефект» між дельтою добового балансу рідини і ВР смертності у пацієнтів, які отримували ГЕК 130/0,4.

Тест Еггера показав наявність систематичної помилки, пов'язаної з переважною публікацією досліджень з позитивними або негативними результатами ($p=0,31$).

Обговорення

На відміну від попередніх метааналізів отримані результати показали, що у пацієнтів із сепсисом ГЕК 130/0,4 не підвищує загальну смертність порівняно з контрольними рідинами (кристалоїдами і альбуміном). Було встановлено помірну гетерогенність в усіх дослідженнях ($I^2=34$; $p=0,73$) і високу варіабельність у дослідженнях з кристалоїдами ($I^2=42$; $p<0,1$). Крім того, метарегресійний аналіз не підтвердив, що загальна призначена доза ГЕК 130/0,4 є джерелом гетерогенності. Цікаво, що таким джерелом могла бути дельта добового балансу рідини, яка з досить високою ймовірністю асоціювалась зі смертністю у пацієнтів, що отримували ГЕК 130/0,4 в цих дослідженнях ($p=0,079$).

Примітно, що лише в дослідженні Perner і співавт. повідомлялося про статистично значуще підвищення віддаленої (90-денної) смертності

у пацієнтів із сепсисом у разі призначення ГЕК 130/0,4 порівняно з контрольними рідинами. Результати цього РКД мали високу вагу у попередніх метааналізах Naase і співавт. (2013) (31,3%) і Patel і співавт. (2013) (47,3%), які дійшли висновків про підвищення ВР смертності у групі ГЕК 130/0,4 (хоча в обох випадках різниця ледь досягла статистичної значущості). В обговорюваному метааналізі розмір вибірки за рахунок додаткових даних був суттєво збільшений ($n=4408$; 11 РКД) порівняно з метааналізами Naase і співавт. ($n=3414$; 9 РКД) і Patel і співавт. ($n=3033$; 6 РКД). Це свідчить про те, що попередні висновки стосовно підвищення смертності у разі застосування ГЕК 130/0,4 були помилковими, оскільки ґрунтувалися на обмежених даних.

Частим джерелом гетерогенності є методологічна якість досліджень. Втім аналіз чутливості, в якому було досягнуто суттєве зниження варіабельності між дослідженнями (I^2) з 34 до 16%, показав, що дослідження з високим ризиком систематичної похибки не мали суттєвого впливу на отриманий узагальнений результат (рис. 2). Крім того, метарегресійний аналіз не виявив залежності між смертністю і дозою ГЕК 130/0,4. Це означає, що варіабельність результатів окремих РКД не пов'язана з якістю досліджень або дозою ГЕК 130/0,4 і зумовлена іншими факторами.

Цікаво, що дельта добового балансу рідини (тобто більш або менш позитивний добовий баланс рідини в групі ГЕК 130/0,4 порівняно з контрольною групою) варіював у широких межах від -3749 до $+667$ мл. На додаток до цього метарегресійний аналіз показав, що дельта добового балансу рідини позитивно корелює з ВР смертності у пацієнтів, які отримували ГЕК 130/0,4. Отже, баланс рідини – безпосередній наслідок інфузійної терапії – з високою ймовірністю був причиною підвищення смертності у групі ГЕК 130/0,4 порівняно з контролем.

Раніше було переконливо продемонстровано, що неадекватний баланс рідини асоціюється з гіршими результатами у пацієнтів з тяжким сепсисом або септичним шоком. Наприклад, в дослідженні за участю 198 відділень інтенсивної терапії (ВІТ) з 24 країн Європи середній баланс рідини в перші 72 год перебування у ВІТ був незалежним фактором ризику смерті у пацієнтів із сепсисом, при цьому з кожним підвищенням кумулятивного балансу рідини на 1 л ризик смерті збільшувався на 10%. В іншому дослідженні було встановлено, що у пацієнтів з негативним балансом рідини значно знижується 90-денна смертність (ВР 0,30; 95% ДІ 0,24-0,43; $p<0,0001$).

На сьогодні з'являється все більше доказів того, що у пацієнтів, які отримують зайву рідину, з більшою

вірогідністю розвиваються ускладнення, пов'язані з перевантаженням рідиною (набряки тканин, дисфункція органів, у тому числі гостра ниркова недостатність, або навіть смерть). Дійсно, неадекватний баланс рідини з високою ймовірністю мав місце в дослідженнях з позитивною дельтою добового балансу в групі ГЕК. Це могло бути обумовленим декількома причинами. По-перше, протоколи інфузійної терапії в цих дослідженнях не були спрямовані на попередження введення зайвої рідини, незважаючи на те що всі протоколи були заявлені як такі, що відповідають рекомендаціям Surviving Sepsis Campaign. Наприклад, у дослідженні Perner і співавт. вихідні рівні центрального венозного тиску, центральної венозної сатурації киснем і лактату в обох групах свідчили про те, що більшість пацієнтів не мали тяжкого дефіциту внутрішньосудинного об'єму, тобто вони були високочутливими до перевантаження рідиною. По-друге, загальний об'єм інфузованої рідини в групі ГЕК був подібним або навіть перевищував такий у контрольній групі. Загалом ГЕК 130/0,4 забезпечує більшу експансію об'єму плазми порівняно з кристалоїдами. Отже, пацієнти з тяжким сепсисом або септичним шоком мали більший ризик отримати зайву рідину в групі ГЕК. По-третє, добова доза ГЕК 130/0,4 і дельта добового балансу рідини не корелювали між собою. Це означає, що причина позитивної дельти балансу рідини полягала не в ефектах ГЕК 130/0,4 на експансію плазми або потенційне порушення ниркової функції (яке може призводити до значного зниження діурезу), а у відсутності стандартизації протоколу стосовно контролю балансу рідини.

Висновки

Нещодавно виникли значні побоювання щодо безпеки розчинів ГЕК, у тому числі ГЕК 130/0,4 або 0,42, які використовуються для інфузійної терапії у пацієнтів із сепсисом. Проте систематичний огляд з метааналізом показав, що ГЕК 130/0,4 або 0,42 не асоціюється з підвищеною смертністю порівняно з контролем. Проаналізовані дослідження відрізнялися гетерогенністю стосовно відносних ризиків, яка була значною в дослідженнях з кристалоїдами як контрольними рідинами. Метарегресійний аналіз не виявив дозозалежного взаємозв'язку між ГЕК 130/0,4 або 0,42 і смертністю, але свідчив про те, що добова дельта балансу рідини з високою ймовірністю асоціюється зі смертністю у пацієнтів із сепсисом, які отримували ГЕК 130/0,4 або 0,42 в цих РКД. Отже, в дослідженнях, в яких порівнювали ГЕК 130/0,4 або 0,42 з контрольними рідинами для об'ємзамісної терапії у пацієнтів із сепсисом, неоднаковий баланс рідини був одним з важливих джерел гетерогенності стосовно ВР смертності.

Список літератури знаходиться у редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Ma P.-L., Peng X.-X., Du B. et al. Sources of Heterogeneity in Trials Reporting Hydroxyethyl Starch 130/0.4 or 0.42 Associated Excess Mortality in Septic Patients: A Systematic Review and Meta-regression. Chin Med J (Engl). 2015 Sep 5; 128(17): 2374-2382.

Переклав з англ. Олексій Терещенко

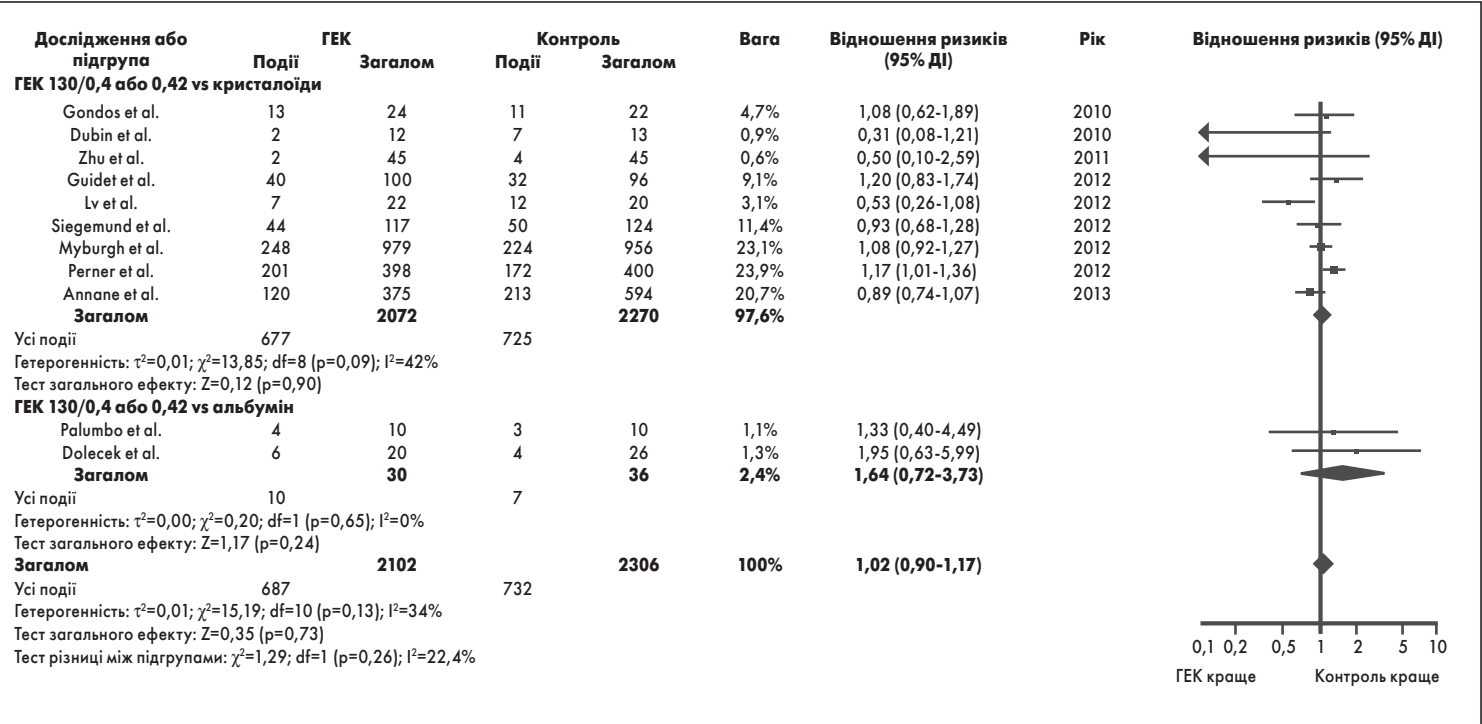


Рис. 1. Загальна смертність при використанні ГЕК 130/0,4 або 0,42 порівняно з контролем (12 досліджень, 4408 пацієнтів)

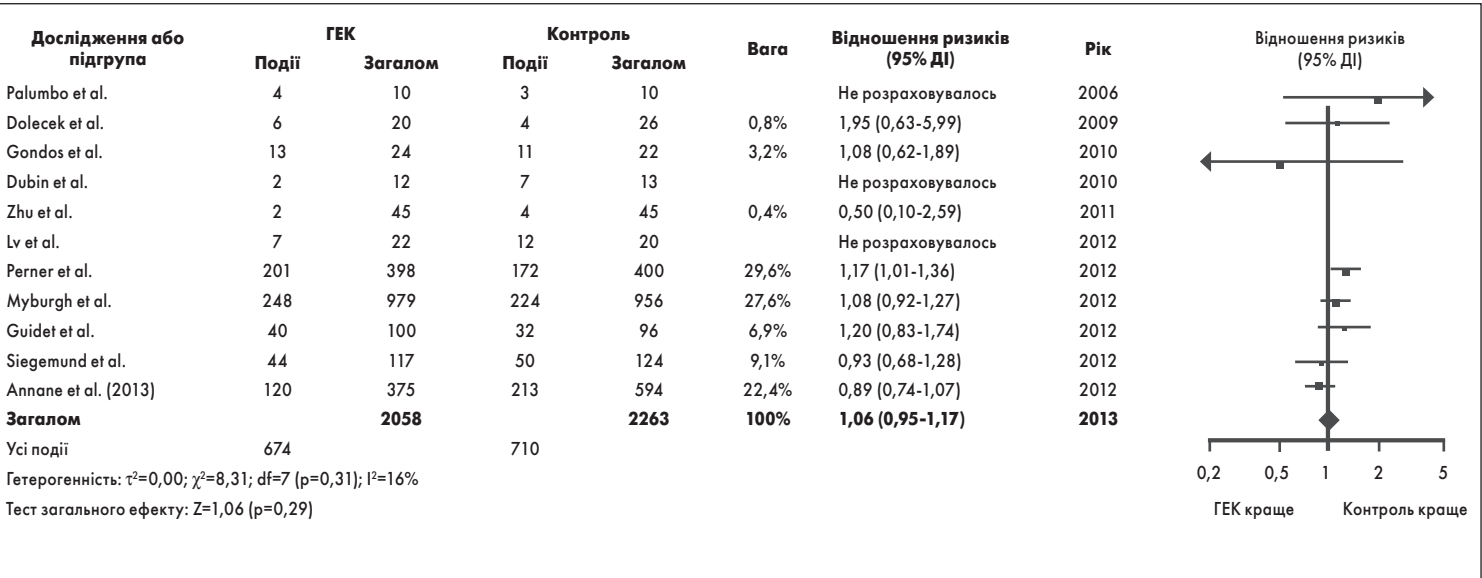


Рис. 2. Аналіз чутливості відношення ризиків смертності.

Три дослідження з високим ризиком систематичної похибки були виключені. Як і в загальному аналізі, ГЕК 130/0,4 або 0,42 не підвищує ризик смерті порівняно з контрольними рідинами (кристалоїдами або альбуміном)

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД



Зрошення при стоматологічних та ЛОР операціях



Антисептична обробка ран та опіків



Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук



Дезінфекція шкіри перед хірургічною операцією, ін'єкціями, пункціями тощо



- Широкий спектр протимікробної дії щодо бактерій, вірусів, грибів, найпростіших
- Без розвитку резистентності
- Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями
- Легко змивається водою
- Зберігається при кімнатній температурі



Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01 від 23.08.2012. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



А.И. Дронов, д.мед.н, профессор, С.В. Земсков, к.мед.н, Е.А. Крючина, кафедра общей хирургии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца

Тотальная панкреатэктомия при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы

В 1960 году в мире было описано всего 97 случаев выполнения тотальной панкреатэктомии (ТПЭ). Сегодня с каждым днем количество этих операций неуклонно растет. Так, при анализе данных реестра Национального института здоровья США с 1998 по 2006 гг. ТПЭ была выполнена 4013 пациентам, при этом количество больных, оперированных ежегодно, возрастало (в 1998 г. – 384, в 2006 г. – 494 пациента), а частота послеоперационной летальности снижалась (1998–2000 гг. – 12,4%, 2002–2006 гг. – 5,9%). В то же время в Украине эти операции выполняются крайне редко.

Несмотря на то что в настоящее время ТПЭ уже признана как опция для ряда клинических ситуаций, консенсус в отношении показаний к выполнению этой операции все еще не достигнут. На сегодняшний день самыми распространенными показаниями в онкологии являются:

1. Рак поджелудочной железы (РПЖ), особенно наследственные его формы (BRCA-2 синдром, синдром Пейтс-Егерса, наследственный аденоматозный полипоз, наследственный непиллоидный колоректальный рак, наследственная атипичная множественная меланома и др.). При этом, если у пациентов ≥3 прямых родственников имели в анамнезе РПЖ, риск его возникновения возрастает в 57 раз. Это заболевание передается ауто-сомно-доминантным путем, и ТПЭ рассматривается рядом авторов как адекватная профилактическая мера. При этом больным может выполняться одномоментная инсулярная аутотрансплантация.

2. Интрадуктальные папиллярно-муцинозные опухоли составляют около 3–5% от всех первичных опухолей поджелудочной железы (ПЖ); часто полностью поражают главный панкреатический проток. От 30 до 72% этих опухолей при детальном гистологическом исследовании представляют собой инвазивную или неинвазивную карциному. Кроме того, они часто сосуществуют с протоковой аденокарциномой ПЖ. Отмечен ряд случаев появления протокового рака культи

железы после резекции по поводу интрадуктальной папиллярно-муцинозной опухоли. В связи с этим показания для ТПЭ при указанном виде опухоли расширяются.

3. Нейроэндокринные опухоли составляют 3–4% от общего числа. Проявляясь в синдроме множественной эндокринной неоплазии первого типа (MEN1), они характеризуются мультицентрическим ростом, в том числе в подслизистом слое дуоденума и хвосте ПЖ с высоким риском малигнизации, что является прямым показанием к ТПЭ.

4. Мультифокальное метастатическое поражение ПЖ. Встречается не чаще чем в 5% всей онкопатологии железы. Наиболее часто наблюдается при раке почки (примерно 50% всех метастатических поражений).

Материалы и методы

На клинической базе кафедры общей хирургии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца, в Киевском центре хирургии печени, поджелудочной железы и желчных протоков им. В.С. Земскова (КГКБ № 10) с 2003 по 2015 гг. ТПЭ была выполнена 35 пациентам (женщин – 16, мужчин – 19; средний возраст больных – 57,3±8,3 года). Гистологические виды и онкологическая стадийность опухолей у пациентов, которым была выполнена ТПЭ, представлены в таблице 1. У большинства оперированных больных отмечались осложнения опухолевого процесса (распад

опухоли, кровотечение, непроходимость и др.). В таблице 2 представлен предоперационный статус пациентов. Более 2/3 из них имели клинически значимые симптомы. У пятерых пациентов по шкале ECOG статус был 2, у всех остальных >2.

Учитывая тяжесть предоперационного состояния многих больных, мы сочли необходимым поделить все выполненные нами панкреатэктомии в зависимости от общехирургических показаний на плановые и срочные (табл. 3). Это значительно упростило анализ отдаленных результатов.

В зависимости от сложности панкреатэктомии были поделены на комбинированные и некомбинированные. Среди комбинированных панкреатэктомий наиболее часто выполнялись тотальные дуодено-сплено-панкреатогастрэктомии. Показанием к этому служило впадение левой желудочной вены в селезеночную вену или вовлечение первой в опухоль процесс.

Объем лимфаденэктомии при протоковой аденокарциноме ПЖ варьировал. В случаях парааортальной лимфаденопатии он соответствовал расширенной радикальной лимфаденэктомии по классификации Castelfranco Veneto, 1999.

В последнее время выделение ПЖ нами выполняется начиная от крючковидного отростка без трансекции перешейки. При этом достигается полная мобилизация порто-мезентериального сегмента воротной вены. По нашему мнению, удаление железы «en bloc» позволяет снизить риск локального рецидивирования.

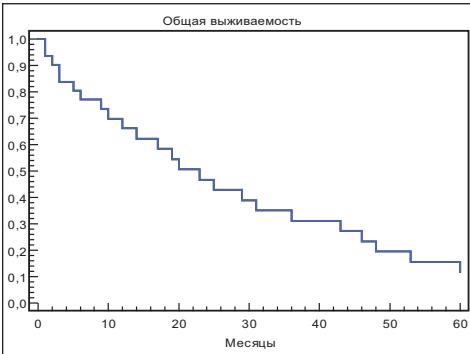


Рис. Общая выживаемость у 30 пациентов после плановых ТПЭ

Результаты

Послеоперационная летальность. В нашем исследовании в послеоперационном периоде умерли 7 больных, 5 из них были оперированы в срочном порядке, 4 из них выполнена комбинированная ТПЭ. Общая летальность составила 20% (7 из 35). Среди больных, оперированных в плановом порядке, послеоперационная летальность составила 6,7% (2 из 30).

Как видно из таблицы 4, все 5 пациентов, оперированных в срочном порядке, имели тяжелые осложнения в предоперационном периоде, что повлекло за собой декомпенсацию и смерть в течение 1 месяца после операции.

Два случая послеоперационной смерти плановых больных связаны: 1 – с некрозом культи желудка вследствие перевязки левой желудочной вены, атипично впадающей в селезеночную вену, что привело к блоку единственного оставшегося пути венозного оттока от желудка. Во втором случае больной умер от острой сердечной недостаточности, несмотря на адекватную коррекцию анемии до операции и отсутствие значимой интраоперационной кровопотери.

Осложнения. Общая частота послеоперационных осложнений составила 48,6% (17 пациентов). Из них 5 – это пациенты, которым ТПЭ была выполнена в срочном порядке. Таким образом, для плановых ТПЭ частота осложнений составила 40% (12 пациентов). Неспецифические послеоперационные осложнения учитывались начиная с 2 баллов по шкале Clavien-Dindo. Гастростазы определены согласно классификации ISGPS и считались только для 26 пациентов без гастрэктомий. Все осложнения представлены в таблице 5.

Выживаемость. Анализ выживаемости в нашем исследовании проводился путем построения кривой Каплана-Майера для 30 больных после плановых ТПЭ (рис.), так как все 5 больных, которым ТПЭ была выполнена в экстренном или срочном порядке, умерли в течение 30 дней

Продолжение на стр. 10.

Табл. 1. Типы опухолей и стадийность у пациентов с ТПЭ	
Тип опухоли	n=35
Аденокарцинома поджелудочной железы. Тотальное или мультицентрическое поражение. T ₃ N ₀₋₁ M ₀ . III стадия.	21
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы. Тотальное поражение. T ₃ N ₀₋₁ M ₀ . III стадия.	4
Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Мультицентрическое поражение. T ₃ N ₀₋₁ M ₀ . III стадия.	3
Рак желудка с инвазией в поджелудочную железу. T ₄ N ₀₋₁ M ₀ . III стадия.	2
Метастаз рака почки. Изолированное мультифокальное поражение поджелудочной железы. T ₁₋₂ N ₀₋₁ M ₁ . IV стадия.	3
Метастатическая меланома. Изолированное мультифокальное поражение поджелудочной железы. T ₂ N ₀ M ₁ . IV стадия.	1
Метастаз ретроперитонеальной саркомы. Изолированное поражение поджелудочной железы. T ₂ N ₀ M ₁ . IV стадия.	1

Табл. 2. Осложнения опухолей, отягчающие состояние больных и влияющие на ECOG-статус в предоперационном периоде	
Осложнение в предоперационном периоде	n
Желудочно-кишечное кровотечение	2
Обтурационная желтуха	13
Дуоденальная непроходимость	1
Внутренний гастроинтестинальный свищ	1
Рефрактерный болевой синдром	12
Портальный тромбоз	2
Сепсис	1
Анемия II ст. (по критерию CTCAE*) Hb <100 г/л	7
Анемия III ст. (по критерию CTCAE*) Hb <80 г/л	3

* CTCAE-Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03.

Табл. 3. Типы выполненных ТПЭ в зависимости от объема и показаний		
Классификация	Тип панкреатэктомии	n
Хирургические показания	Плановые	30
	Срочные	5
Объем вмешательства	Стандартные	17
	Комбинированные	18
	ТПЭ + правосторонняя гемиколэктомия	1
	ТПЭ + порто-мезентеральная резекция с реконструкцией	6
	ТПЭ + левосторонняя нефрэктомия	1
	ТПЭ + гастрэктомия (ГЭ)	9
	ТПЭ + левосторонняя адреналэктомия	1

А.И. Дронов, д.мед.н, профессор, С.В. Земсков, к.мед.н, Е.А. Крючина, кафедра общей хирургии.
№ 1 НМУ им. А.А. Богомольца

Тотальная панкреатэктомия при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы

Продолжение. Начало на стр. 9.

после операции. Трехлетняя выживаемость составила 40% (12 пациентов), 5-летняя выживаемость – 13,3% (4 больных). Медиана выживаемости – 18 месяцев.

Основными метаболическими последствиями ТПЭ является тяжелая экзокринная недостаточность с синдромом мальассимиляции, нутритивными нарушениями, сахарный диабет со склонностью к гипогликемии, стеатогепатоз и стеатогепатит.

Экзокринная функция ПЖ после операции отсутствовала у всех пациентов. Адекватной заместительной терапией является пероральный прием панкреатических ферментов до 400 тысяч ЕД (липазы) в сутки.

У всех больных после ТПЭ развился сахарный диабет 3 типа (по классификации ВОЗ), который характеризовался гликемической нестабильностью с частыми эпизодами постпрандиальной гипергликемии, с ночными гипогликемиями, редкими кетоацидозом, ангиопатиями и сравнительно невысокой потребностью в инсулине. На 4-й неделе послеоперационного периода при неосложненном течении доза инсулина составляла от 4 до 40 ЕД/сут. В среднем около 0,5 ЕД/кг/сут.

В случаях резкой гликемической нестабильности в послеоперационном периоде – 6,7% (2 пациента) – была использована система постоянного мониторинга гликемии (CGMS), которая дает возможность выявить скрытые эпизоды гипогликемии и более адекватно оценивать течение диабета. Использование этой технологии позволило существенно улучшить степень компенсации сахарного диабета.

Кроме дефицита инсулина у больных после ТПЭ в развитии эндокринных изменений активную роль также

играет дефицит глюкагона и панкреатического пептида (ПП). В этом заключается основное различие между панкреатогенным диабетом (ПД) и диабетом 1 и 2 типа. Считается, что больные ПД более склонны к тяжелым гипогликемиям и более резистентны к развитию кетоацидоза. В их плазме наблюдается более высокий уровень прекурсоров глюконогенеза, включая аланин и лактат, что связано с отсутствием глюкагона. В отношении ПП предполагают, что он играет ключевую роль в индукции чувствительности гепатоцитов к инсулину и регуляции инсулиновых рецепторов. При ПД происходит дерегуляция инсулиновых рецепторов в тканях, что обуславливает индивидуальную чувствительность пациентов к заместительной терапии инсулином, более высокий риск гипогипергликемий и, как следствие, приводит к сложностям в адекватном контроле гликемии. Предсуществующая патология ПЖ также может играть роль в контроле гликемии после ТПЭ. Недавние исследования показали, что у пациентов после ТПЭ по поводу хронического панкреатита диабет чаще имеет декомпенсированное течение.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) крови и частота гипогликемий наших пациентов после ТПЭ не отличались от таковых при диабете 1 и 2 типа и соответствовали таковым в других опубликованных наблюдениях. Все пациенты принимают продленный инсулин в сочетании с коротким инсулином препрандиально. Средняя суточная доза инсулина у таких больных составляет около 0,5 ЕД/кг.

Дискуссия

Первые ТПЭ были описаны еще в конце XIX века. Однако ТПЭ, после

которой пациент выжил, получая заместительную инсулинотерапию, была выполнена впервые в 1943 году [1]. Без малого 60 лет разделяют в истории первый опыт выполнения этой операции от успешного ее результата! В 1950-х годах бытовало мнение, что им присущ мультицентрический характер. Причиной тому была высокая частота локальных рецидивов в культе ПЖ после резекций. Это побуждало ученых того времени к более широкому внедрению ТПЭ в хирургическую практику [2]. Кроме того, они полагали, что эта процедура позволяет повысить онкологическую радикальность хирургического лечения, а также избежать на то время очень частых и тяжелых осложнений, связанных с несостоятельностью панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции.

Тем не менее «успех» операции оказался непродолжительным. Результаты ТПЭ были признаны неудовлетворительными из-за неприемлемого уровня послеоперационных осложнений и летальности. Основными проблемами, которые приводили к этому, были панкреатогенный диабет, характеризующийся гликемической нестабильностью со склонностью к гипогликемиям, и экзокринная панкреатическая недостаточность. С 60-х по 80-е годы прошлого века высококачественные ферментативные препараты, необходимые для купирования экзокринной недостаточности, были еще недоступны (в Украине они оставались малодоступными вплоть до конца 1990-х годов). Таким образом, прогрессирующая потеря массы тела, диарея и мальабсорбция способствовали формированию кахексии со значительным снижением качества жизни, физической и социальной активности этих больных. Кроме того, эти же изменения значительно осложняли контроль гликемии у пациентов после ТПЭ. Стеаторея приводила к дефициту жирорастворимых витаминов, в особенности витамина D, что служило причиной развития остеопороза и жирового гепатоза. Совокупность указанных факторов сменяла интерес, вызванный этой операцией в 1960 годах, на негативизм в 1980-1990 годах.

Кроме того, негативное отношение к ТПЭ было продиктовано отсутствием улучшения онкологической выживаемости больных РПЖ.

Тем не менее интерес к ТПЭ в последнее время усиливается благодаря многим факторам. Во-первых, развитие морфологии в последние десятилетия расширило наши представления о природе и биологических свойствах опухолей ПЖ. Инвазивная протоковая аденокарцинома ПЖ составляет от 85 до 90% всех злокачественных поражений ПЖ, является самой биологически агрессивной и, как следствие, ассоциируется с наихудшим прогнозом даже после радикальной резекции и адъювантной терапии. При этом диагнозе ТПЭ не приносит улучшения в выживаемости по сравнению с резекциями ПЖ. Однако такие опухоли, как внутритротоковая папиллярно-муцинозная неоплазия с генерализованным поражением протока ПЖ, мультицентрические нейроэндокринные опухоли и изолированные множественные метастатические поражения ПЖ, являются менее агрессивными и прогностически более благоприятными. Обеспечение адекватного локального контроля посредством ТПЭ является обязательным условием в протоколе онкологического лечения этих больных. Более того, даже при протоковой аденокарциноме, в случае ранней диагностики (путем эндоскопической эксфолиативной (браш) биопсии протокового эпителия ПЖ) рака «in situ»

или так называемой PanIN3-стадии дисплазии, а также генетически подтвержденных наследственных онкосиндромов (BRCA-синдром, синдром Пейтс-Егерса, наследственный аденоматозный полипоз, наследственный непиллозный колоректальный рак, наследственная атипичная множественная меланома и др.) ТПЭ может быть оправдана с точки зрения улучшения онкологической выживаемости [3].

Во-вторых, современные хирургические и анестезиологические технологии в комплексе с новыми подходами в диabetологии и заместительной энзимотерапией не только позволяют обеспечить более адекватный уход за больным в раннем послеоперационном периоде, но и обеспечивают ему достаточно высокое качество жизни в последующем.

Успех адекватного контроля гликемии после ТПЭ зависит от многих факторов. В первую очередь это раннее обучение и информирование пациента об особенностях ПД. Если вероятность ТПЭ в предоперационном периоде велика, то пациент должен иметь персональный глюкометр еще до операции. В состав мультидисциплинарной команды нашей клиники входит эндокринолог, имеющий опыт совместного с хирургами ведения пациентов после ТПЭ. Он консультирует больного перед операцией и сразу после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии или начала энтерального питания. К этому моменту у пациента уже должна быть его «история сахаров», мониторируемая персональным глюкометром, начиная с момента экстирпации ПЖ. В арсенал эндокринолога также входит CGMS. Особенностью данной системы является имплантируемый на 3-5-й день в подкожную клетчатку брюшной стенки датчик уровня глюкозы, соединенный с компьютерным чипом. Это позволяет с помощью соответствующего программного обеспечения отслеживать гликемические кривые пациента и их корреляцию с приемом пищи и введением инсулина, что значительно упрощает контроль гликемии в сложных случаях, особенно при гнойно-септических осложнениях. Однако на протяжении последних 5 лет в условиях раннего обучения пациента необходимости в применении CGMS у нас не было.

В отношении использования глюкагона на сегодняшний день четких рекомендаций не существует. В литературе есть данные об эффективности глюкагона в предотвращении постпрандиальной гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Заместительную терапию глюкагоном авторы проводили у малого количества пациентов после ТПЭ и сообщают, что при пропорциональном назначении глюкагона и инсулина у таких больных значительно улучшается утилизация гликогенных аминокислот, липидов и углеводов.

Еще одним довольно частым и серьезным осложнением после ТПЭ является стеатогепатит. Причина его развития является многофакторной, одним из основных патогенетических аспектов выступает снижение чувствительности гепатоцитов к инсулину, в том числе вследствие дефицита ПП. Сегодня продолжается активное изучение этой комплексной проблемы, а консенсус в отношении лечения стеатогепатита у больных после ТПЭ еще не выработан.

И все же сегодня ТПЭ выполняется довольно редко и число наблюдений пациентов после этой операции очень ограничено. Bhaayani в 2013 г. анализировал общенациональную базу

Табл. 4. Структура послеоперационной летальности				
№	Предоперационный статус		Тип операции	Послеоперационные осложнения
	ECOG	Особенности		
1	0	Инвазия опухоли в левую желудочную вену	Плановая ТПЭ	Некроз культи желудка
2	I	Анемия II ст. Инвазия опухоли в ЛЖВ	Плановая ТПЭ+ГЭ	Острая сердечная недостаточность
3	II	Инвазия опухоли в воротную вену. Порто-мезентериальный тромбоз.	Срочная ТПЭ Fortner I*	Тромбоз сосудистого трансплантата
4	II	Инвазия опухоли в селезеночную вену. Сплено-портальный тромбоз.	Срочная ТПЭ Fortner I	Тромбоз сосудистого трансплантата
5	II	Желудочно-кишечное кровотечение. Анемия III ст.	Срочная ТПЭ	Острая сердечная недостаточность
6	II	Желудочно-кишечный свищ. Сепсис.	Срочная ТПЭ+ГЭ	Острая печеночная недостаточность
7	II	Распад опухоли. Дуоденальное кровотечение. Анемия III ст.	Срочная ТПЭ	Острая печеночная недостаточность

* FORTNER I – панкреатэктомия с резекцией и реконструкцией порто-мезентериального сегмента.

Табл. 5. Послеоперационные осложнения	
Осложнение	n/%
Гастростаз	5/19,2%
Плевриты и пневмонии	4/11,4%
Сепсис	4/11,4%
Осложнения со стороны послеоперационной раны	5/14,3%
Острая печеночная недостаточность	2/5,7%
Тромбоз сосудистого трансплантата	2/5,7%
Острая сердечная недостаточность	2/5,7%
Некроз культи желудка	1/2,9%

данных Американского колледжа хирургов США с 2005 по 2011 гг. В результате из 6314 плановых онкологических резекций ПЖ только 198 (3%) припадали на долю ТПЭ. Современные публикации, посвященные ТПЭ, насчитывают 25-198 случаев и представляют собой опыт одной или нескольких клиник за более чем 5-летний период [4].

В последнее время в литературе ТПЭ принято разделять на elective (плановые, одноэтапные) и завершающие (completing) – выполняемые, как правило, по поводу осложнений со стороны культи уже оперированной ПЖ, либо при рецидивах в культе ПЖ. В силу малого количества наблюдений анализ результатов ТПЭ часто проводится на общей выборке пациентов, которая включает в себя как elective, так и завершающие ТПЭ. Это, с одной стороны, позволяет повысить силу статистического критерия за счет увеличения числа наблюдений в выборке, но с другой стороны, эта выборка становится менее однородной. Как следствие, часто неудовлетворительные результаты завершающих ТПЭ, выполняемых при панкреонекрозах культи ПЖ, на фоне уже существующих хирургических осложнений (панкреатический свищ, гастростаз, постгеморрагическая анемия и т.д.) экстраполируются на результаты elective ТПЭ. Это, на наш взгляд, способствует сохранению негативизма в отношении ТПЭ.

ТПЭ – это технически сложная хирургическая процедура. Однако для хирургов-панкреатологов, владеющих техникой дистальной и проксимальной резекции ПЖ и выполняющих не менее 25 этих вмешательств в год, ТПЭ не представляет особой сложности. При тщательном отборе пациентов

для этой операции уровень послеоперационных хирургических осложнений и летальности не значительно отличается от таковых после резекций ПЖ. Итальянский опыт 65 ТПЭ, представленный Ciprра [5], свидетельствует о 39% послеоперационных осложнений с нулевой летальностью. Клиника Мейо приводит свои данные о 99 ТПЭ с 32% осложнений и 5% летальности [6]. Muller сообщает о 124 elective ТПЭ, летальность не превышала 5%, а осложнения – 40%, хотя летальность после 23 завершающих ТПЭ, выполненных по поводу осложнений, достигала 39% [7].

Интересное, на наш взгляд, сообщение опубликовали американские коллеги [8]. Был проведен анализ послеоперационных осложнений у 64 пациентов после elective ТПЭ с летальностью 1,6%. Осложнения оценивались путем вычисления так называемого послеоперационного индекса морбидности (PMI). Этот интегральный показатель позволяет оценить не только частоту, но и степень тяжести и риски этих осложнений. Так, для их выборки риск осложнений после ТПЭ составляет 45,3%, при этом тяжесть осложнения составляет 33,3 по 100-бальной шкале. Необходимость выполнения сосудистой или мультивисцеральной резекции в ходе ТПЭ не оказывала влияния на PMI.

Последнее наблюдение противоречит данным Bhayani [9], которые свидетельствуют о 2-кратном увеличении частоты осложнений при расширении ТПЭ с вовлечением еще одного органа брюшной полости. Анализ осложнений проведен на 198 пациентах на протяжении 90 дней после операции. Летальность в этом исследовании составила 6,1%, а общий процент

осложнений – 44%. Наш опыт также указывает на тенденцию к увеличению частоты осложнений у больных с комбинированными ТПЭ.

К сожалению, на протяжении последних 20 лет, когда во всем мире возобновился интерес к ТПЭ, более того, эта операция уже заняла свою нишу в арсенале хирургического лечения внутрипротоковых папиллярно-муцинозных нейроэндокринных опухолей ПЖ, а также наследственных форм рака ПЖ и хронического панкреатита, социально-экономические условия в Украине не способствовали научно-практическому развитию хирургии. Как результат, несмотря на доступность практически всего необходимого спектра технологической и фармакологической поддержки для выполнения ТПЭ и адекватного послеоперационного ведения этих больных, сегодня упоминание об этой операции вызывает смятение и негодование многих ведущих украинских хирургов.

Мировой опыт доказал, что ТПЭ не только имеет право на существование, но и в ряде ситуаций является единственным средством лечения и продления жизни больному.

Выводы

Опыт нашей клиники показывает, что сегодняшний уровень развития хирургии в Украине позволяет внедрять эту процедуру в практику с удовлетворительными результатами, соответствующими мировым.

Для обеспечения успешной ТПЭ в наших условиях, что дает пациентам шанс на долгосрочную выживаемость с сохранением физической активности и социальной функции после ТПЭ, необходимо соблюдение следующих условий.

Тщательный предоперационный отбор пациентов, основанный не только на оценке основного диагноза, возраста, сопутствующей патологии, риска удаления соседних органов, но и психологической и финансовой готовности пациента и его родственников обеспечивать заместительную терапию и адъювантное лечение.

Обучение пациента особенностям панкреатогенного диабета, консультация опытного диabetолога в пред- и послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде обязательное совместное ведение больного мультидисциплинарной командой, включающей хирурга, гастроэнтеролога, эндокринолога, онколога, при необходимости психолога, диетолога и других специалистов + диспансерное наблюдение.

Литература

1. Rocky E.W. Total pancreatectomy for carcinoma: Case Report. Ann Surg 1943; 118: 603-611.
2. ReMine W.H., Priestley J.T., Judd E.S., et al. Total pancreatectomy. Ann Surg. 1970; 172: 595-604.
3. Bartsch D.K. Familial pancreatic cancer. Br J Surg 2003; 90: 386-387.
4. Bhayani N.H., Miller J.L., Ortenzi J., Kaifi J.T., Kimchi E.T., Staveley-O'Carroll K.F., Gusani N.J. Perioperative Outcomes of Pancreaticoduodenectomy Compared to Total Pancreatectomy for Neoplasia. J Gastrointest Surg (2014) 18: 549-554.
5. Crippa S., Tamburrino D., Partelli S., et al. (2011) Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. Surgery 149: 79-86.
6. Billings B.J., Christein J.D., Harmsen W.S., et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? J Gastrointest Surg. 2005; 9: 1059-1066.
7. Muller M.W., Friess H., Kleeff J., Dahmen R., Wagner M., Hinz U., Breisch-Girbig D., Ceyhan G.O., Buchler M.W. Is there still a role for total pancreatectomy? Annals of Surgery. 2007; 246(6): 966-74.
8. Datta J., Lewis Jr R.S., Drebin J.A. et al. Quantifying the Burden of Complications Following Total Pancreatectomy Using the Postoperative Morbidity Index: A Multi-Institutional Perspective J Gastrointest Surg (2015) 19: 506-515.
9. Bhayani N.H., Kimchi E.T., Kaifi J.T., Staveley-O'Carroll K.F., Gusani N.J. Pancreaticoduodenectomy-multivisceral resection adds morbidity: a NSQIP analysis. Surgery. 2013; in review.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – 49291
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com



**Впевнений шлях подолання
антибіотикорезистентності**

ГЕПАЦЕФ КОМБІ

Geracel comby

Склад: діючі речовини: *cefoperazone, sulbactam*;

1 флакон містить стерильної суміші цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон — 1,0 г та сульбактам — 1,0 г.

ПОКАЗАННЯ. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Застосування комбінованого препарату протипоказане пацієнтам із алергією на сульбактам, пеніциліни чи цефалоспорины в анамнезі.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Розчин препарату можна вводити внутрішньовенно та внутрішньом'язово. Дорослим застосовувати у середньодобовій дозі 2–4 г (введення кожні 12 годин). При тяжкому перебігу інфекцій дозу можна збільшити до 8 г на добу при співвідношенні діючих речовин 1:1 (тобто вміст цефоперазону 4 г).

МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Більшість побічних ефектів слабкі або помірно виражені і не потребують відміни препарату: діарея, нудота і блювання, псевдомембранозний коліт, суперінфекції, гіперестезія слизової оболонки порожнини рота; висипання, кропив'янка, еритема, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона та ін.

1. За даними ТОВ Моріон від 1 жовтня 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).
2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гепацеф комбі.
3. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия//Руководство для врачей, Москва, 2009, стр.62.
4. Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций// Фарматека.-2006.-№4 -С.4-9.

Міжнародне непатентоване найменування: *Cefoperazone, combinations*.
Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепацеф комбі. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 13.03.17 р.



**Гепацеф комбі 2.0 г №1 –
перший вітчизняний цефалоспорин
III покоління (цефоперазон), захищений
інгібітором β-лактамаз – сульбактамом¹**

- Сульбактам не тільки інактивує β-лактамази, але і потенціює бактерицидну активність цефоперазону²
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* і *Acinetobacter spp.*^{3,4}
- Природна активність проти синегнійної палички і неферментуючих бактерій²

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

В.В. Ващук¹, С.Д. Хіміч², Т.В. Хомченко³, О.М. Морозович⁴
¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
³Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу
⁴Львівський обласний клінічний перинатальний центр



В.В. Ващук

Механізми, які впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку антибіотиків при ожирінні, наведено в таблиці 1. Слід зауважити, що існують відмінності у зазначених показниках відповідно під час застосування гідрофільних (бета-лактами, аміноглікозиди, глікопептиди) і ліпофільних (фторхінолони, макроліди, тайгециклін) антибіотиків. Для перших характерний низький об’єм розподілу і низький рівень пенетрації у клітини й тканини, і для визначення дози застосовують схеми підрахунку за формулами ідеальної та корегованої маси тіла (табл. 2). Для ліпофільних препаратів – високий рівень розподілу, внутрішньоклітинна й тканинна пенетрація, варіабельність ефектів залежить від печінкового кліренсу, для визначення їх оптимальної дози рекомендовано визначати загальну масу тіла [7, 17].

Отже, об’єм розподілу антибіотиків суттєво змінюється за наявності ожиріння порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла. Це, у свою чергу, залежить від таких характеристик, як розмір молекули, ступінь іонізації, можливість розчинення в ліпідах, зв’язування з білками і проникнення крізь мембрану клітин [17]. Іще одним чинником, який впливає на абсорбцію антибіотиків, є внутрішньом’язова ін’єкція у пацієнтів з ожирінням, що фактично є глибоким введенням препарату в жирову тканину. Це доведено дослідженням С.Д. Хіміч і співавт. (2014), коли під час аналізу 40 комп’ютерних томограм у пацієнтів із нормальною масою тіла та ожирінням було встановлено повну невідповідність довжини голок до товщини жирової клітковини. Оскільки довжина голок для внутрішньом’язової ін’єкції у шприцах різних виробників становить від 2,7–3,8 см, то введення препаратів при зазначеній маніпуляції пацієнтам з ожирінням II і III ступеня стає некоректним, адже лікарський засіб не потрапляє до м’язової тканини (сідничний м’яз і м’язи стегна для пацієнтів III і вище ступеня ожиріння). Відтак ефективність застосованих препаратів значно зменшується [5].

На сучасному етапі для ефективного подолання різних типів інфекції у пацієнтів з ожирінням слід коректно визначати оптимальну дозу антибіотиків і ступінь ожиріння. Для цього існує низка методик, які наведені в таблицях 2 і 3.

Як відомо, під час визначення дози антибіотика слід враховувати масу тіла пацієнта. Дозу для дорослих не рекомендовано сприймати дуже точно за інструкцією, оскільки доросла людина може важити і 40, і 80 кг, і навіть більш як 100 кг. Відповідно препарат, який прийнятий в одній і тій самій дозі, досягне максимальної концентрації в зоні інфекції у пацієнта з найменшою масою

Продовження на стор. 14.

Сучасні аспекти антибіотикотерапії та антибіотикопрофілактики у пацієнтів із надлишковою масою тіла

Поширеність ожиріння в усьому світі незмінно зростає і стало глобальною проблемою сьогодення. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров’я, приблизно 1,4 млрд дорослих мають надмірну масу тіла. Незважаючи на стале збільшення кількості осіб, які страждають на ожиріння, фармакокінетичні дослідження різних медикаментів здійснюються із розрахунку маси тіла людини приблизно 70 кг. Водночас морбідне ожиріння пов’язане з патофізіологічними змінами в організмі, які суттєво змінюють розподіл лікарських речовин в організмі і в підсумку впливають на їх кліренс, а відтак – і на результати лікування. Так, ожиріння є серйозною проблемою у США, де 78 млн дорослого населення, або 35%, і 12,5 млн дітей та підлітків, або 16,9%, класифікують як таких, що мають ожиріння (індекс маси тіла – ІМТ дорівнює або >30) [24]. В Україні відсоток осіб, які страждають на ожиріння, сягає 30% [2].

На думку L.W. Riley (2013), протягом останніх 20 років швидке збільшення поширеності ожиріння у США є безпрецедентним і не має достатньо обґрунтованого пояснення. Автори висловлюють гіпотезу, що епідемія ожиріння може бути спричинена постійним впливом залишків антибіотиків, які містяться у продуктах. Гіпотеза базується на двох дослідженнях: по-перше, це широке застосування антибактеріальних препаратів у харчовій промисловості, по-друге, доведено вплив антибіотиків на мікрофлору кишечника та фізіологію людини. Вміст низьких залишкових концентрацій антимікробних препаратів у їжі може порушити баланс кишкової мікрофлори й призвести до дисбактеріозу, відтак – сприяти змінам у фізіології організму, в результаті чого настає ожиріння [11, 19, 20].

Приблизно кожен четвертий повнолітній британець потрапляє під класифікацію ожиріння. З 1993 року кількість людей, що страждають ожирінням у Великій Британії, зросла на 15%. Дослідники вважають, що об’єм тіла і пропорція жирових відкладень здатні вплинути на ефективність антибіотиків. На думку вчених із США та Греції, застосування стандартних доз антибіотиків для всіх хворих – застарілий підхід до лікування. Однак, як зазначають фахівці, збільшення доз для людей із надмірною масою тіла спричинить зростання вартості лікування, від чого пацієнти не будуть у захопленні.

Існує думка, що, можливо, пацієнтам доведеться призначати вищі дози антибіотиків, що і є одним із чинників тенденції виникнення ожиріння [10, 15].

Експерти вважають, що стандартні дози для повнолітніх пацієнтів, які страждають ожирінням, можуть виявитися недостатніми для подолання інфекції, крім того, такі дози підвищують ризик виникнення резистентності бактерій до антибіотиків, а також частоту токсичних проявів, асоційованих з цими лікарськими засобами. Тож необхідно й надалі проводити додаткові дослідження для визначення оптимально ефективних доз антибіотиків для повних людей [9].

Комісії з контролю за медичними засобами не вимагають у їхніх виробників внесення змін до рекомендацій стосовно оцінки дозування при ожирінні. Так, стандартні схеми обчислення доз при антибіотикотерапії на основі маси тіла не враховують того, що більшість протимікробних засобів істотно не проникають у жирову тканину. Такий підхід призводить до підвищення концентрації в сироватці крові у пацієнтів з ожирінням.

Фізіологічні зміни при ожирінні порушують імунну систему й підвищують ризик розвитку різноманітних інфекцій, у тому числі післяопераційних хірургічних, що сприяє збільшенню кількості пацієнтів, які потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Крім того, зміни фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей антимікробних препаратів у пацієнтів з ожирінням задокументовано в різних дослідженнях і корелюють із клінічним успіхом лікування та ризиком виникнення токсичності [16].

Науковці з Медичного центру Святого Вінсента в Джексонвіллі здійснили огляд літературних джерел стосовно альтернативних способів дозування антибактеріальних препаратів у людей з ожирінням. Автори навели кілька обґрунтованих рекомендацій, проте в цілому висновок полягає у відсутності достатньої кількості даних, які дозволили б урахувати зміни фармакокінетики лікарських засобів при ожирінні.

Наявні рекомендації щодо дозування антибактеріальних засобів у популяції зі значною часткою людей з ожирінням можуть бути неефективними. У таких пацієнтів вище ризик недосагнення терапевтичної ефективності та ризик передозування. В огляді наведено підходи до зміни доз антибактеріальних препаратів у хворих із надлишковою масою тіла. Науковці пропонують таку стратегію прийому антибактеріальних лікарських засобів, як застосування початкової навантажувальної дози, коли під час першого прийому препарату доза найбільша, а далі її знижують. Основним підсумком цієї роботи став висновок про недостатню кількість даних про фармакокінетику антибактеріальних препаратів у людей із надмірною масою тіла.

Таблиця 1. Механізми, які впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку антибіотиків при ожирінні	
Збільшення концентрації антибіотика в сироватці	Зменшення концентрації антибіотика в сироватці
Збільшення абсорбції в кишечнику ліпофільних антибіотиків Ниркова недостатність асоційована з ожирінням Зменшення метаболізму в печінці внаслідок жирового гепатозу Варіабельність ефекту ензиму цитохрому P450	Сповільнення звільнення шлунка призводить до зменшення абсорбції Зростання рівня клубочкової фільтрації Зростання об’єму розподілу Варіабельність ефекту ензиму цитохрому P450

Таблиця 2. Методики визначення маси тіла при ожирінні (модифіковано за B. Janson, 2012; H. Al-Dorzi, 2014; A.K. Polso, 2014; K. Addie, 2014)	
Назви методик	Формули для визначення
ІМТ	$IMT = \frac{ZMT}{\text{зріст}^2} (m^2)$
ІМТ	$IMT = 45,4 + (0,89 \times (\text{зріст} (cm) - 152,4)) (+4,5 \text{ для чол.})$
НМТ	$NMT = ZMT - IMT$
МТБЖ для чоловіків МТБЖ для жінок	$MTBJ = \frac{(9270 \times ZMT)}{(6680 + (216 \times IMT))}$ $MTBJ = \frac{(9270 \times ZMT)}{(8780 + (244 \times IMT))}$
МТБЖ для чоловіків МТБЖ для жінок	$MTBJ = (ZMT \times 0,285) + (12,1 \times \text{зріст} (cm^2))$ $MTBJ = (ZMT \times 0,287) + (9,74 \times \text{зріст} (cm^2))$
СМТ	$SMT = IMT + (ЧКДМТ \times (ZMT - IMT))$ $SMT = IMT + (ЧКДМТ \times NMT)$
ПНМТ для чоловіків ПНМТ для жінок	$PNMT = (ZMT \times 1,57) - (ZMT \times IMT \times 0,0183) - 10,5$ $PNMT = (ZMT \times 1,75) - (ZMT \times IMT \times 0,0242) - 12,6$
ППТ (за Dudois and Dubois) ППТ (за Masteller)	$PPT = ZMT^{0,425} \times \text{зріст} (cm)^{0,725} \times 0,007184$ $PPT = \sqrt{\text{зріст} (cm) \times \text{вага} / 3600}$

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ІМТ – ідеальна маса тіла; НМТ – надлишкова маса тіла; МТБЖ – маса тіла без жирової тканини; МТБЖ – маса тіла вільна від жирів (кістки, м’язи, органи, позаклітинна рідина); СМТ – скоригована маса тіла; ПНМТ – передбачена нормальна маса тіла; ЗМТ – загальна маса тіла; ППТ – площа поверхні тіла; ЧКДМТ – чинник корекції дози відповідно до маси тіла (для гідрофільних ліків 0,37–0,58; в середньому 0,4)

Таблиця 3. Класифікація і дефініції, які використовують для опису ожиріння (модифіковано за B. Janson, 2012 і H. Al-Dorzi, 2014)		
Класифікація і дефініції	ІМТ (кг/м²)	% ІМТ
Недостатня маса тіла	<18,5	<80
Нормальна маса тіла	18,5 < до 25	80–125
Підвищена маса тіла	≥25	126–190
Передожиріння	25 < до 30	126–190
Ожиріння	≥30	126–190
Ожиріння (клас I)	30 < до 35	126–190
Значне ожиріння (клас II)	35 < до 40	126–190
Морбідне ожиріння (клас III)	≥40	>190
Суперожиріння (super)	≥50	>190
Найвище ожиріння (super-super)	≥60	>200

В.В. Ващук¹, С.Д. Хіміч², Т.В. Хомченко³, О.М. Морозович⁴
¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
³Львівська обласна лікарня позалегеневого туберкульозу
⁴Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Сучасні аспекти антибіотикотерапії та антибіотикопрофілактики у пацієнтів із надлишковою масою тіла

Продовження. Початок на стор. 13.

тіла і мінімальної — у хворого з великою вагою [8]. Особливе значення має підбір дози з розрахунку на кілограм маси тіла пацієнта в педіатричній практиці [24]. Надмірна вага зменшує ефективність низки ліпофільних лікарських засобів. Ожиріння часто супроводжується стеатозом печінки, що також впливає на метаболізм деяких препаратів. Зазначені особливості створюють відповідні труднощі у клінічній практиці, адже традиційний розрахунок дози в пацієнтів з ожирінням не збігається у людей із нормальною масою тіла. Тим часом просте збільшення дози препарату — шлях до розвитку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і збільшення частоти токсичних проявів. Доведено, що ожиріння є одним із чинників зниження ефекту при лікуванні антибіотиками. Так, у роботі С. Longo і співавт. (2013) було з'ясовано зазначену проблему. Дослідження охоплювало 18014 пацієнтів, із яких 6179 були залучені до фінального аналізу, 39% пацієнтів мали надмірну масу тіла і 21,4% — морбідне ожиріння. Найчастіше призначали амоксицилін (16,0%), ципрофлоксацин (9,2%), феноксиметилпеніцилін (8,8%), триметоприм/сульфаметоксазол (8,6%) і кларитроміцин (8,2%). Відсутність ефекту лікування зафіксовано у 823 (13,4%) пацієнтів (співвідношення ризиків, СР 1,26; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,03-1,53). Встановлено, що ожиріння — один із важливих чинників, який призвів до зниження ефективності антибіотикотерапії і корелює зі старою стратегією «один розмір підходить усім» [22]. Інші дослідження антибіотикотерапії при ожирінні, які проводили декілька років тому (навіть десятиліть), втратили свою актуальність. З'ясовано вплив низки антибіотиків (аміноглікозиди, цефалоспорины, ванкоміцин, даптоміцин і лінезолід) при лікуванні хірургічної інфекції в пацієнтів з ожирінням [8, 9, 12, 14]. Особливості застосування основних груп антибіотиків при ожирінні наведені в таблиці 4.

Стосовно лінезоліду цікавим є таке дослідження. G.A. Richards і співавт. (2014), M. Zoller і співавт. (2014) висловили думку про наявність багатьох чинників, які перешкоджають досягненню оптимальних фармакокінетичних та фармакодинамічних показників, що насамперед асоціюється з високою смертністю та низьким рівнем успіху лікування. У недавньому дослідженні М. Цоллера та його колег із вивчення

рівнів накопичення лінезоліду в критичних хворих увага акцентується на цій точці зору. Так, 63% пацієнтів мали недостатній рівень і тільки 17% мали оптимальні концентрації препарату (між 2 і 10 мг/л) упродовж 4 днів дослідження. Вихід із цієї ситуації автори вбачають у постійному моніторингу препарату, а за неможливості його проведення — здійснення постійної інфузії лінезолідом або збільшення його дози. До чинників, які впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку лінезоліду, належать ожиріння, об'єм розподілу, рівні альбуміну, втрата рідини тощо, що в підсумку погіршує клінічний й бактеріологічний ефект лікування. Вільна фракція препарату відповідає за ефективність і токсичність і залежить від кліренсу креатиніну. Феномен зростання ренального кліренсу асоціюється з високою смертністю і низькою ефективністю, особливо при кліренсі креатиніну ≥ 150 мл/хв. Одним із підходів може стати безперервне вливання, яке надійно підтримує рівень >2 мг/л і дає змогу уникати різких коливань піку концентрації та мінімальних рівнів. На підтримку цієї гіпотези Boselli і його колеги продемонстрували, що навантажувальна доза з подальшим безперервним вливанням сприяє зростанню концентрації в два рази, мінімальної інгібувальної концентрації 4 мг/л у сироватці крові та рідині епітелію легень на 100% за час лікування хворих у критичному стані з вентиляційно-асоційованою пневмонією. Іще один шлях — збільшити дозу лінезоліду до 1800 мг/день, що надійно підвищить рівень препарату до терапевтичного діапазону, але разом із тим може й збільшити його токсичність. У наведеному дослідженні токсичні рівні фіксували в 7% пацієнтів без прогностичних чинників ризику. Тому подальші дослідження з оптимізації дози та способу введення як лінезоліду, так і інших антибіотиків при ожирінні мають важливе значення [18, 25].

На нашу думку, наведені рекомендації виявляються корисними і для визначення доз антибіотиків для лікування різних типів хірургічної інфекції, позаяк у джерелах літератури ця проблема повністю не висвітлена. Існують кілька відмінностей та особливостей лікування інфільтративних стадій гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у людей з ожирінням. Загальні підходи до лікування гострої гнійної інфекції містять три основні принципи: лікування необхідно

проводити відповідно до фази запалення; пріоритетним слід вважати хірургічне втручання в ділянці осередку; терапія має бути комплексною і спрямованою на всі ланки патогенезу хірургічної інфекції. Консервативне лікування гнійно-запальних захворювань (імобілізація, призначення протизапальних і знеболювальних засобів, місцеве застосування антибіотиків та антисептиків) застосовують лише на початковій стадії (фаза запального інфільтрату, серозного запалення). За відсутності позитивної динаміки перебігу запального процесу (ділянка запалення не зменшується, больовий синдром зберігається, температура тіла не знижується) слід схилитися в бік хірургічного втручання. На ґрунті ожиріння відбуваються помітні зміни в імунологічному стані пацієнтів, порушується імунна відповідь організму на патоген. Це спонукає до активного пошуку нових методів діагностики й лікування гнійно-некротичних процесів в осіб з ожирінням [3, 6].

Для оптимізації тактики лікування С.Д. Хіміч і співавт. (2012) провели дослідження за участю 102 хворих з ожирінням, яких поділили на чотири групи відповідно до ступеня ожиріння: ІнМТ — до 29,9 кг/м², ІнМТ — 30-34,9 кг/м², ІнМТ — 35-39,9 кг/м², ІнМТ >40 кг/м². Лікування пацієнтів проводили за традиційними схемами з додаванням нових методів і препаратів: антимікробного дренажу авторської конструкції, місцевого застосування антибіотика тиротрицину, який має високу активність щодо найбільш поширеної гнійної мікрофлори. Згідно з попередніми результатами дослідження в розвитку гнійно-некротичних процесів в осіб з ожирінням можна виділити декілька особливостей. Зі збільшенням ступеня ожиріння зростає бактеріальне забруднення шкіри, що є однією з важливих передумов розвитку гнійних захворювань м'яких тканин. У пацієнтів із ІІІ ступенем ожиріння часто реєстрували поєднання декількох фаз ранового процесу, коли в одному куті рани спостерігали наявність грануляцій, в другому — помірні гнійні виділення. У такому випадку доводилося одночасно на різних ділянках рани проводити лікування різних фаз ранового процесу із застосуванням різних препаратів. Із підвищенням маси тіла біопроникність антибіотика до вогнища зменшується, тому традиційне внутрішньом'язове введення препарату виявилось малоефективним. Перебіг гнійно-некротичних процесів в осіб із крайніми формами ожиріння часто мав замаскований характер зі стертою клінічною картиною і зменшенням больових відчуттів. Більшості гнійно-некротичних процесів у пацієнтів з ожирінням притаманний ширший і розлитий характер порівняно з особами з нормальною і надлишковою масою тіла. Враховуючи наведені особливості, стратегія лікувальної тактики гострих гнійних захворювань м'яких тканин у людей з ожирінням має включати повноцінний доступ, ревізію і дренування гнійника. Новим напрямом є використання пробіотиків з антибактеріальною та імуномодельною дією. Місцеве застосування антибіотиків дозволяє значно швидше очистити рану від

гнійно-некротичних тканин у перші 3-4 дні лікування порівняно з традиційним застосуванням антисептичних засобів. Слід зазначити, що для топічної діагностики вогнищ при тяжких гнійно-септичних захворюваннях у пацієнтів з ожирінням доцільно ширше використовувати комп'ютерну томографію [3, 5].

Профілактичне застосування антибіотиків при ожирінні також має свої особливості. Сам факт наявності ожиріння у хірургічних пацієнтів є одним із ризиків виникнення гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді [23]. Відомо, що післяопераційні інфекційні ускладнення частіше зустрічаються у людей з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла. Антибіотикопрофілактика є стандартним підходом і важливим чинником у запобіганні розвитку післяопераційної хірургічної інфекції [1, 2, 4, 13, 21]. Метою профілактики є забезпечення відповідної концентрації лікарського засобу при хірургічному втручанні з моменту розрізу й до закриття рани. Термін введення антибіотика має вирішальне значення. Рекомендовано вводити препарат за 30-60 хв (або 120 хв для ванкоміцину) до розрізу шкіри (препаратами вибору є цефалоспорины ІІ покоління). Як було зазначено вище, ожиріння є незалежним чинником ризику появи інфекційних ускладнень з боку післяопераційної рани, і цей чинник ризику зберігається навіть незважаючи на антибіотикопрофілактику, особливо у пацієнтів при операціях на колоректальній зоні (ризик післяопераційної інфекції у 2,5-5 разів вищий у пацієнтів з ожирінням). Ймовірно це пов'язано зі змінами фармакокінетики антибіотиків та їх розподілом у тканинах (субтерапевтичні концентрації антибіотиків у тканинах корелюють із підвищеною частотою післяопераційних інфекцій) [14]. Основу профілактики в пацієнтів з ожирінням (особливо при лікуванні «чистих ран») становлять: а) бездоганне дотримання правил асептики і антисептики; б) мінімальна травматизація тканин із ретельним гемостазом і відповідним дренуванням; в) місцеве застосування сучасних антисептиків і коректна антибіотикопрофілактика [4].

Проблема антибіотикопрофілактики у пацієнтів з ожирінням висвітлена в роботі M.L. Swank і співавт. (2015) «Ожиріння як чинник збільшення дози антибіотика при цісарському розтині». Науковці вивчали концентрацію антибіотика цефазоліну в тканинах при призначенні профілактичної дози 3 г при цісарському розтині жінкам з ожирінням (ІнМТ >30 кг/м²) і порівнювали отримані дані з ефектом стандартної дози 2 г. За основу було взято досягнення мінімальної переважної концентрації (МПК) цефазоліну 8 мкг/мл. Також було виконано когортне дослідження впливу ожиріння на концентрації цефазоліну в тканинах після прийому 3 г антибіотика під час цісарського розтину. Отримані дані порівнювали з концентраціями препарату при призначенні 2 і 3 г цефазоліну, які вводили парентерально за 30-60 хв до початку операції. Зразки жирової тканини забирали на початку і наприкінці оперативного втручання. Концентрацію антибіотика визначали шляхом рідинної хроматографії високого розрішення.

Підвищення дози цефазоліну змінило ситуацію, поліпшивши можливість досягнення МПК до рекомендованих значень ≥ 8 мкг/л. У жінок з ІнМТ 30-40 кг/м² відзначалася середня концентрація цефазоліну 6,5 мкг/г (4,18-7,18) після отримання 2 г препарату проти 22,4 мкг/г (20,29-34,36) після введення 3 г препарату. В пацієток з ІнМТ >40 кг/м² середня концентрація цефазоліну становила 4,7 мкг/г (3,11-4,97) і 9,6 мкг/г (7,62-15,82) при введенні відповідно 2 і 3 г цефазоліну. Після

Таблиця 4. Рекомендації стосовно дозування основних груп антибіотиків при ожирінні в пацієнтів із пневмонією (модифіковано за H. Al-Dorzi, 2014)	
Клас антибіотиків	Рекомендації дозування у пацієнтів з ожирінням
Пеніциліни	Вищі дози (зокрема для піперациліну/тазобактаму з тривалою інфузією до 4 год)
Цефалоспорины	Верхня межа стандартної дози
Карбапенеми	Верхня межа стандартної дози з тривалою інфузією 3-4 год
Фторхінолони	Для левофлоксацину й моксифлоксацину корекція дози не потрібна. Для ципрофлоксацину — 800 мг кожні 12 год у разі морбідного ожиріння
Макроліди	Стандартна доза. Вищі дози і подовження терміну лікування в окремих випадках
Аміноглікозиди	Визначення дози базується на таких показниках, як маса тіла без жирової тканини й скоригованої маси тіла, інтервал введення — функція нирок і рівень препаратів
Ванкоміцин	Стартова доза — 25-30 мг/кг від загальної маси тіла у тяжких пацієнтів; підтримувальна доза — 15-20 мг/кг кожні 8-12 год (не перевищувати 2 г за одну добу). Моніторинг концентрації в сироватці на 4-5-те введення. Дозу $\geq 1,5$ г слід вводити $\geq 1,5$ год
Лінезолід	Рекомендовано як стандартну дозу, так і тривалість інфузії

введення 2 г антибіотика лише у 20% пацієнток з ІнМТ 30–40 кг/м² і у жодної пацієнтки з когорти з ІнМТ>40 кг/м² не було досягнуто МПК≥8 мкг/мл. При введенні 3 г цефазоліну в усіх жінок із когорти ІнМТ 30–40 кг/м² і у 71% з когорти з ІнМТ>40 кг/м² було досягнуто МПК.

Під час призначення підвищеної дози цефазоліну (3 г) для профілактики інфекційних ускладнень після операції у жінок з ожирінням спостерігалось підвищення його концентрації в жировій тканині. На відміну від групи з нормальною вагою у пацієнток з ожирінням стандартна доза 2 г цефазоліну не приводить до досягнення необхідної МПК. Отже, необхідна корекція дози відповідно до ІнМТ пацієнтки під час введення профілактичної дози цефазоліну перед оперативним втручанням [13, 21]. Подібний підхід ймовірно буде корисним для пацієнтів з ожирінням під час виконання оперативних втручань різної хірургічної патології.

Отже, ожиріння — це результат фізіологічних змін в організмі, які можуть вплинути на об’єм розподілу й кліренс багатьох антибіотиків. Ступінь цих порушень є змінною величиною і залежить від характеристик пацієнта (наприклад, ступінь ожиріння, який базується на функції органів) і хімічних властивостей антибіотика. Відтак концентрації антибіотиків, які застосовують у стандартних дозах, можуть значною мірою відрізнятись у пацієнтів з ожирінням і тих, які не страждають на ожиріння.

Зазвичай виробники препаратів не надають вказівок стосовно дозування препаратів при ожирінні. Наявні дані та рекомендації стосовно фармакокінетики, фармакодинаміки й дозування для переважної більшості антибіотиків при ожирінні є обмеженими, тому лікарям-практикам важко надати конкретні

рекомендації щодо дози для пацієнтів з ожирінням. Більша кількість рекомендацій існує для дозування аміноглікозидів, цефалоспоринів, ванкомицину, лінезоліду. Отже, наявність інформації про дозування антибіотиків при ожирінні в інструкції до препаратів є доречною та необхідною. На нашу думку, виробникам антибактеріальних препаратів, зокрема, корпорації Arterium, яка продукує широкий спектр антибіотиків різних класів, доречно було б вносити до розділу «Дозування і спосіб застосування» рекомендації стосовно пацієнтів із надмірною масою тіла.

Наявні дослідження свідчать про необхідність збільшення дози низки антибіотиків, у тому числі цефалоспоринів, що, на думку авторів, є необхідною для профілактики хірургічної інфекції у пацієнтів з ожирінням.

Наявні дані слід інтерпретувати обережно. Наприклад, невідомо, чи можна рекомендувати результати досліджень від здорових добровольців, які страждають ожирінням, хворим з ожирінням і як ступінь ожиріння впливає на інтерпретацію цих результатів. Тип і локалізація інфекції можуть вплинути на режим дозування у пацієнтів з ожирінням.

Де це можливо, слід застосовувати постійний моніторинг для корекції дози антибіотиків при ожирінні в поєднанні з моніторингом клінічної відповіді і токсичного впливу препаратів. Необхідні подальші дослідження в цій царині для опрацювання рекомендацій оптимальної дози антибіотиків при ожирінні задля досягнення максимальної ефективності та безпеки лікування.

Висновки

Ожиріння — це глобальна проблема сьогодення, яка асоціюється з патофізіологічними змінами в організмі, що суттєво змінюють розподіл лікарських

речовин (зокрема й антибіотиків) в організмі та в підсумку впливають на їх кліренс, відтак — і на результати лікування.

На сучасному етапі для ефективного подолання різних типів інфекції у пацієнтів з ожирінням слід коректно визначати оптимальну дозу антибіотиків і ступінь ожиріння. Адже традиційний розрахунок дози в пацієнтів з ожирінням не збігається в осіб із нормальною масою тіла.

Учені пропонують таку стратегію прийому антибактеріальних лікарських засобів, як застосування початкової навантажувальної дози, коли в перший прийом препарату доза найбільша, а потім її знижують. За наявності морбідного ожиріння слід застосовувати вищі дози антибіотиків із постійним моніторингом клінічної відповіді й токсичного впливу препаратів.

Література

- Інтраопераційна профілактика післяопераційних ранових ускладнень у хворих з вентральними грижами та супутнім ожирінням / Б.П. Лисенко, Р.Б. Лисенко, О.С. Осіпов [і ін.] // Хірургія України. — 2011. — № 4 (40). — С. 28–30.
- Лавренко Д.О. Профілактика післяопераційних ускладнень у хворих з вентральними грижами, поєднаними з ожирінням / Д.О. Лавренко // Світ медицини та біології. — 2015. — № 3(52). — С. 16–19.
- Лікування гострих гнійних захворювань м’яких тканин у людей з ожирінням та цукровим діабетом / С.Д. Хіміч, О.І. Калінський, І.В. Полішук [і ін.] // Медицина трансп. України. — 2012. — № 2. — С. 20–25.
- Профілактичне застосування антибіотиків: шлях до вилучення чи формування антибіотикорезистентності та розвитку внутрішньопіщальної інфекції / С.Д. Хіміч, О.І. Калінський, А.В. Фуніков [і ін.] // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2(53). — С. 97–99.
- Хіміч С.Д. Місцева та парентеральна антибіотикотерапія при лікуванні гнійно-некротичних уражень м’яких тканин у людей з ожирінням: традиційні підходи та їх недоліки / С.Д. Хіміч // Укр. мед. вісті, 2014. — Т. 11 (80–83). — С. 293.
- Хіміч С.Д. Клініко-морфологічні передумови гнійно-запальних ускладнень при гострому апендициті в осіб з ожирінням / С.Д. Хіміч // Галич. лікар. вісн. — 2002. — 9. — № 3. — С. 276–277.
- Al-Dorzia H.M. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery / H.M. Al-Dorzia, Sh. A.A. Harbic, Y.M. Arabia // Curr. Opin. Infect. Dis.— 2014; 27: 165–173.
- Bifulco M. Antibiotics exposure in obesity: an update of a complex relationship / M. Bifulco // Endocrine. — 2015; 48(1); 12–3.
- Broad-spectrum b-lactams in obese non-critically ill patients / M. Hites, F.S. Taccone, F. Wolff [et al.] // Nutrition & Diabetes. — 2014; 4: 1–7.
- Cox L.M. Antibiotics in early life and obesity / L.M. Cox, M.J. Blaser // Nat. Rev. Endocrinol. — 2015; 11(3): 182–190.
- Drug dosing and monitoring in obese patients undergoing allogeneic stem cell transplantation // C. Langebrake, F. Bernhardt, M. Baehr [et al.] // Int J Clin Pharm. 2011 Dec; 33(6): 918–24.
- Drug Dosing in Extremes of Body Weight in critically ill patients / K. Addie, A. Bell, M. Gall [et al.] // UKCPA: 1st Edition (v1.0). — 2013. — 47 p.
- Effects of maternal obesity on tissue concentrations of prophylactic cefazolin during cesarean delivery // L. Pevzner, M. Swank, C. Krepel [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2011; 117(4): 877–82.
- Janson B. Dosing of antibiotics in obesity / B. Janson, K. Thursky // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2012; 25(6): 634–49.
- Kelly J. Antibiotic Exposure in Infancy Can Be a factor of Increased Risk of Childhood Obesity / J. Kelly // School of Physician Assistant Studies. Paper. — 2015. — 530 p.
- Pharmacokinetics of Antimicrobials in Obese Children / M. Sampson, M. Cohen-Wolkowicz, D. Benjamin [et al.] // GaBI J. — 2013; 2(2): 76–81.
- Polso A.K. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review / A.K. Polso, J.L. Lassiter, J.L. Nagel // J Clin. Pharm. Ther. — 2014; 39(6): 584–608.
- Richards G.A. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? / G.A. Richards, A.J. Brink // Critical Care.— 2014, 18: 525.
- Riley L.W. Obesity in the United States — dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? / L.W. Riley, E. Raphael, E. Faerstein // Frontiers in Public Health, Epidemiology. — 2013; 1(69): 1–8.
- Selective Spectrum Antibiotic Modulation of the Gut Microbiome in Obesity and Diabetes Rodent Models / D.K. Rajpal, J.L. Klein, D. Mayhew [et al.] // PLoS One. — 2015, 28; 10(12): e0145499.
- Swank M.L. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women / M.L. Swank, D.A. Wing // AJOG, 2015. — 213(3): 415e1–415e8.
- The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study / C. Longo, G. Bartlett, B. Macgibbon [et al.] // Pharmacoevidemiol. Drug Saf. — 2013; 22(9): 970–6.
- Tipton A.M. Wound infection in the obese pregnant woman / A.M. Tipton, S.A. Cohen, D. Chelmonow // Semin Perinatol. 2011 Dec; 35(6): 345–9.
- Tucker C.E. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies / C.E. Tucker, A.M. Lockwood, N.H. Nguyen // Clin. Obes. — 2014; 4(6): 287–95.
- Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study / M. Zoller, B. Maier, C. Hornuss [et al.] // Crit. Care. — 2014; 18: 148.



ДАЙДЖЕСТ

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

FDA одобрило препарат для профилактики рецидива инфекции Clostridium difficile

Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) проголосовало в пользу инъекционного введения безлтоксумаба (Merck & Company, Inc) для профилактики рецидива клостридиальной инфекции (КДИ) у пациентов в возрасте ≥18 лет. Безлтоксумаб – моноклональное антитело IgG1/каппа, нейтрализующее токсин В Clostridium (C.) difficile, вероятно, предотвращая его связывание с клетками кишечника. Безлтоксумаб вводится внутривенно в виде однократной дозы 10 мг/кг в течение 1 ч. Положительное решение было принято после обсуждения результатов, полученных в нескольких испытаниях, в том числе в двух рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (P001 и P002). В испытании приняли участие пациенты в возрасте ≥18 лет с подтвержденным диагнозом КДИ. Основным критерием эффективности в обоих исследованиях служило сокращение частоты рецидивов КДИ в течение 12-недельного периода наблюдения. В качестве вторичной конечной точки было принято количество пациентов, достигших клинического выздоровления на начальном этапе исследования без последующих рецидивов заболевания.

В адаптивном факториальном исследовании P001 оценивались эффективность, безопасность и фармакокинетические свойства однократной внутривенной инъекции актоксумаба (n=232), безлтоксумаба (n=386), комбинации актоксумаб/безлтоксумаб (n=383) по сравнению с плацебо (0,9% раствор NaCl; n=395) для профилактики рецидивов КДИ у пациентов, ранее уже получивших антибактериальное лечение. Анализ результатов спустя 12 нед показал, что в группе комбинированной терапии частота рецидивов КДИ была значительно ниже таковой в группе плацебо (15,9 vs 27,6%; 95% доверительный интервал (ДИ) от –17,3 до –5,9%). При этом статистически значимых различий в частоте рецидивов между группами актоксумаба/безлтоксумаба и монотерапии безлтоксумабом не наблюдалось (p=0,5944). Относительно вторичной конечной точки достоверных различий в группах комбинированной терапии, безлтоксумаба и плацебо также не было зафиксировано: 58,7 vs 60,1 vs 55,2% соответственно. По соображениям безопасности испытания актоксумаба были прекращены досрочно: монотерапия препаратом не способствовала сокращению риска развития повторных эпизодов инфекции.

В испытании P002 пациенты были рандомизированы на 3 группы: актоксумаба/безлтоксумаба (n=390), безлтоксумаба (n=395) или плацебо (n=378) с последующим периодом наблюдения 12 мес. Рецидивы КДИ в группе комбинированной терапии были зарегистрированы в 14,9% случаев, монотерапии – в 15,7%, плацебо – в 25,7%. Скорректированное различие в частоте рецидива КДИ между группами актоксумаба/безлтоксумаба и плацебо равнялось 10,7% (95% ДИ от –16,3 до –5,1%) и 9,9% (95% ДИ от –15,5 до –4,2%) между группами безлтоксумаба и плацебо. Следует отметить, что различия между больными из группы монотерапии и участниками, получавшими актоксумаб/безлтоксумаб, не достигли статистической значимости (p=0,7483). Доля пациентов, достигших вторичной конечной точки, была значительно выше в группе безлтоксумаба (66,8%), чем в группе плацебо (52,1%) (разница 14,6%; 95% ДИ 7,8–21,4%; p<0,001). Различия между группами комбинированной терапии и плацебо в отношении вторичной конечной точки были статистически незначимыми (разница 5,2%; 95% ДИ от –1,7 до 12,2%; p=0,1386).

В сравнении с плацебо безлтоксумаб продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности, отсутствие серьезных побочных эффектов (ПЭ) на фоне терапии и случаев смерти.

Wilcox M. et al. FDA Panel Backs Bezlotoxumab for C. difficile Recurrence Prevention. Medscape, 09 June 2016.

Целесообразность назначения антибиотиков при неосложненном дивертикулите

У пациентов с первым эпизодом неосложненного дивертикулита применение антибиотиков не способствует улучшению клинического исхода. К таким выводам пришли ученые из Университета Амстердама в ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) DIABOLO (Diverticulitis: Antibiotics or Close Observation).

В данном испытании больные (n=528) с первым эпизодом левостороннего неосложненного острого дивертикулита (модифицированные стадии 1a-b по классификации Hinchey, легкое течение заболевания по критериям Ambrosetti) были рандомизированы на 2 группы: группу контроля и группу антибиотикотерапии (в соответствии с рекомендациями Комиссии по определению чувствительности к антибактериальным препаратам Нидерландов и Американского общества колоректальных хирургов). В условиях стационара участники группы лечения (n=266) получили 10-дневный курс антибиотикотерапии амоксициллином / клавулановой кислотой, начиная с внутривенного введения в дозе 1200 мг 4 р/сут на протяжении минимум 48 ч с последующим переключением на пероральный прием 625 мг препарата 3 р/сут. Больные с аллергической реакцией перорально получали комбинацию ципрофлоксацина и метронидазола. В группе контроля 262 пациента получали симптоматическое лечение в амбулаторных условиях, если температура их тела не превышала 38 °С, а оценка боли по визуальной аналоговой шкале – 4 баллов (для облегчения симптомов разрешался прием парацетамола).

Среднее время восстановления в течение 6-месячного периода наблюдения – первичная конечная точка – составило 14 дней (межквартильный диапазон 6–35 дней) для пациентов группы контроля и 12 дней (межквартильный диапазон 7–30 дней) для тех, кто получал лечение антибиотиками. В отношении вторичных конечных точек не было зафиксировано достоверных различий. Осложненный дивертикулит имел место в 3,8% случаев среди пациентов группы наблюдения и в 2,6% случаев в группе антибиотикотерапии (p=0,377), сохраняющийся дивертикулит был отмечен у 19 (7,3%) и 11 (4,1%) больных соответственно. Доля пациентов, перенесших рецидив заболевания, была схожей в обеих группах (3,4 против 3,0%; p=0,494). Частота проведения резекции сигмовидной кишки была одинаковой в двух группах (3,8 vs 2,3%; p=0,323), как в случае urgentного (0,8 vs 1,1%; p=0,553), так и планового (3,1 vs 1,1%; p=0,254) хирургического вмешательства. Наиболее распространенными причинами резекции сигмовидной кишки были кишечная непроходимость (3 из 10 пациентов в группе контроля и 2 из 6 в группе лечения) и перфорация (2 и 2 участника соответственно). Исследователями не были зафиксированы существенные различия в частоте возникновения легких (p=0,086) или тяжелых (p=0,354) ПЭ.

Эксперты отмечают, что полученные данные актуальны лишь у пациентов с 1а стадией дивертикулита по классификации Hinchey, до завершения аналогичных исследований в крупных выборках пациентов с дивертикулитом в стадии 1b. Кроме того, отказ от применения антибактериальных препаратов не может быть рекомендован больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или воспалительными процессами в кишечнике, а также беременным женщинам и лицам с ослабленным иммунитетом.

Daniels L., de Korte N. Unlu et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. Skip Antibiotics in Uncomplicated Diverticulitis, RCT Shows. Medscape, 07 Oct 2016.

Подготовил Вячеслав Килимчук

Хирургическое лечение перфоративной пилородуоденальной язвы с применением видеолапароскопических технологий

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2, 3, 4]. Несмотря на эффективное консервативное лечение больных с ЯБ желудка и ДПК, процент осложнений этого заболевания вообще и перфораций в частности практически не уменьшается [5, 6, 7, 8].

Постулатом является то, что при перфорации язвы показано неотложное хирургическое вмешательство, направленное на спасение жизни пациента. При этом минимальным обязательным объемом вмешательства является санация брюшной полости и закрытие перфоративного отверстия. Часть хирургов, опираясь на достаточную фармакотерапию ЯБ в послеоперационном периоде, а также с целью уменьшения операционной травмы при развитии перитонита выполняют минимальный объем вмешательства (ушивание дефекта, укрытие его салынком) [9, 10, 11, 12]. Другая часть хирургов предлагают более радикальный подход при оперативном лечении перфоративной пилородуоденальной язвы (ППДЯ) – ваготомия (ВТ) с пилоропластикой (ПП), резекция желудка [1, 13]. Камнем преткновения в данной ситуации является как наличие сопутствующего перитонита, так и отсутствие возможности в экстренном порядке определить объем необходимого радикального вмешательства с точки зрения лечения ЯБ. Именно наличие перитонита останавливает многих врачей от патогенетического хирургического воздействия на ЯБ, склоняя их к малотравматичным вмешательствам, к так называемым операциям во спасение жизни [14, 15].

Таким образом, объем оперативного вмешательства при ПЯ желудка и ДПК однозначно не определен [14, 16]. В то же время появление в 1990-е годы новых эффективных ингибиторов желудочной секреции (ИПП) позволяет пересмотреть хирургическую тактику и сократить показания для ВТ, особенно в группах повышенного риска [17, 18].

На практике ВТ, даже стволовая (СтВ), селективная (СВ) и особенно селективно-проксимальная (СПВ), применялись не часто (до 20-30%) и до появления эффективных ИПП (сложность освоения методики, послеоперационные нарушения моторики и другие постваготомные осложнения); с появлением же современных ИПП указанный метод стал применяться еще реже. В связи с этим появилась необходимость объективной научной оценки сравнения эффективности ВТ с современной ингибирующей медикаментозной терапией, чтобы дать реальные научно обоснованные рекомендации практическому хирургу для urgentных операций при ППДЯ без ВТ [16, 19].

Оперирующий urgentный хирург должен знать о всех преимуществах и недостатках современных операций при ППДЯ и проводить с участием гастроэнтеролога профилактику возможных последствий этих вмешательств с целью избежать или минимизировать послеоперационные рецидивы заболевания.

В работе представлены результаты лечения 204 больных с ППДЯ, оперированных в urgentном порядке на клинических базах кафедры эндоскопии и хирургии с 2005 по 2015 г. Для объективизации обследования больных были выделены две группы.

I группа (группа сравнения) – 103 (50,5%) пациента с ППДЯ, которым было произведено иссечение язвы с дренирующими желудок операциями и обязательным выполнением ВТ традиционным лапаротомным доступом.

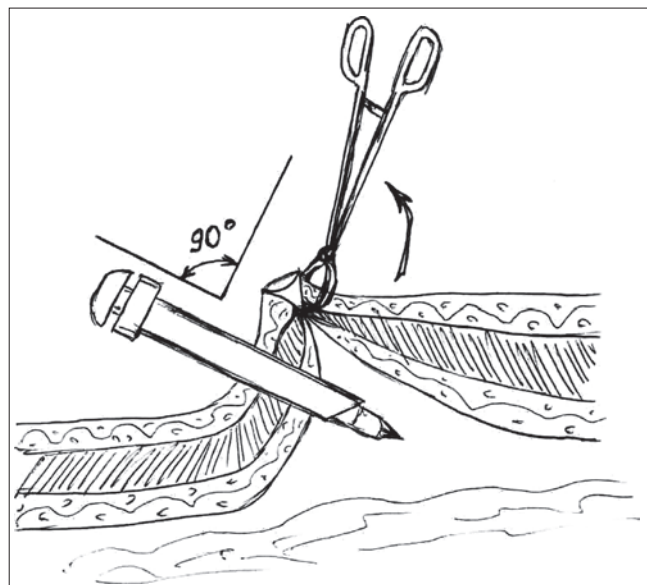


Рис. 1. Способ троакарного доступа в брюшную полость

II группа (основная группа) – 101 (49,5%) больной, которым были выполнены оперативные вмешательства по поводу ППДЯ без ВТ с применением лапароскопического доступа у 56 (27,5%) больных – I-я подгруппа, иссечением язвы с ПДП без ВТ у 26 (25,7%) больных – 2-я подгруппа, ушиванием язвы с применением традиционного лапаротомного доступа в 19 случаях (18,8%) – 3-я подгруппа.

Мужчин было 151 (74,3%), женщин – 53 (25,7%). Большинство больных – 177 (86,8%) – прооперированы в наиболее трудоспособном возрасте. Также у большинства пациентов – 160 (79,4%) – имелся язвенный анамнез.

У большинства больных – 162 (79,4%) – операция была выполнена в сроки до 6 часов с момента перфорации, у остальных 42 (20,6%) пациентов – в сроки от 6 до 12 часов.

После операции 123 (60,3%) больных были обследованы в различные сроки с использованием критериев качества жизни по Високу, а также критериев риска рецидива ЯБ ДПК.

Всем 103 пациентам группы сравнения с ППДЯ выполнены органосохраняющие операции (ОСО) с ВТ.

Из разновидностей ВТ предпочтение отдавали СтВ – в 38 случаях (36,9%) и СВ – 34 пациентам (33,1%). СПВ выполнена в 21 (20,4,5%) случае, КСПВ – в 10 (9,7%) случаях. Из дренирующих желудок операций чаще всего использовали пилородуоденопластику (ПДП) по методике Н.Н. Велигоцкого в 3 вариантах, а также по Джадду-Хорсли, Гейнеке-Микуличу, Финнею.

В группе сравнения у больных выделены специфические (постваготомные) послеоперационные осложнения – гастростаз, эрозивный гастродуоденит (ЭГД), рефлюкс-гастрит (РГ), диарея, демпинг-синдром, которые, в свою очередь, разделены на ранние (проявлялись на 1-7-е сутки после операции) и поздние (10-е сутки – несколько месяцев после операции) послеоперационные осложнения.

Кроме того, в раннем послеоперационном периоде в группе сравнения выявлены обобщенные осложнения, потребовавшие в 5 (4,9%) случаях проведения повторных оперативных вмешательств.

Специфические постваготомные послеоперационные осложнения у больных группы сравнения в значительной степени зависели от вида выполненной ВТ и в большинстве случаев имели длительное течение, требовавшее длительной медикаментозной коррекции.

Наибольшее количество специфических послеоперационных осложнений у больных группы сравнения было отмечено после выполнения СтВ – 37 (35,9%) пациентов и СВ – 15 (14,6%) больных.

Наиболее часто в результате постваготомного нарушения моторики желудка у больных группы сравнения наблюдались: гастростаз в 15 (14,6%) и РГ в 18 (17,5%) случаях. Последний, в отличие от других ранних послеоперационных осложнений, имел длительное упорное течение и к 5-му году исследований встречался у 14 (13,6%) пациентов.

Несмотря на проводимую у данных пациентов антирефлюксную и профилактическую противоязвенную терапию, в 5 (4,9%) случаях наблюдалось развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и в 3 (2,9%)



Рис. 2. Видеолапароскопическая ревизия брюшной полости: 1 – ППДЯ диаметром 7 мм передней стенки луковицы ДПК; 2 – отделяемое желудка (эндофот)



А.Н. Велигоцкий



Н.Н. Велигоцкий

случаях – рецидив ЯБ ДПК, что потребовало проведения повторных оперативных вмешательств у 5 (4,9%) пациентов на 3-5-м году после оперативных вмешательств по поводу ППДЯ.

Всем больным основной группы (101 пациент) произведены urgentные оперативные вмешательства по поводу ППДЯ без ВТ.

При этом 61 (60,4%) больному выполнено ушивание ППДЯ без ВТ, из них 42 (20,6%) пациентам – лапароскопическим доступом, 19 (18,8%) больным – открытым традиционным доступом.

Иссечение язвы без ВТ выполнено 40 (7,1%) пациентам, из них 14 (13,9%) больным – лапароскопическим доступом, 26 (25,7%) – традиционным лапаротомным доступом с ПДП.

В зависимости от выбора вида оперативного вмешательства у больных основной группы были выделены 3 подгруппы пациентов, у которых не выполнялась ВТ.

В I-ю подгруппу было включено 56 (55,4%) больных, которым были произведены лапароскопические оперативные вмешательства, показания к которым одновременно являлись показаниями к необязательному выполнению ВТ у данных пациентов.

У больных I-й подгруппы ВТ была нецелесообразной из-за низкого риска рецидива ЯБ на фоне адекватной противоязвенной терапии, короткого язвенного анамнеза, незначительного локального язвенного дефекта, адекватного поведения больных с соблюдением диеты, щадящего режима, динамического наблюдения у гастроэнтеролога.

При выполнении лапароскопических вмешательств использовали стандартные троакарные доступы в брюшную полость. Учитывая urgentность операции при ПЯ, для ускорения оперативного доступа в брюшную полость был разработан способ введения троакара с предварительным разрезом кожи непосредственно над пупком по верхнему краю пупочного кольца (рис. 1). Последнее выделяли для взятия на держалку с помощью цапок по бокам пупочного кольца с поворотом (выворачиванием) его кпереди и вверх перпендикулярно брюшной стенке, что давало возможность ввести троакар в брюшную полость в самом тонком месте брюшной стенки и параллельно ей без опасности повреждения органов брюшной полости и без предварительного использования травмоопасной иглы Вереща для создания пневмоперитонеума.



Рис. 3. Видеолапароскопическая интраоперационная pH-метрия – олива вакуумотсоса диаметром 5 мм с pH-электродом через перфоративное отверстие введена в полость желудка (эндофот)

После введения лапароскопа в брюшную полость всем больным проводилась ревизия органов брюшной полости. У больных 1-й подгруппы подтвердилась локализация ПЯ на передней стенке луковицы ДПК (рис. 2).

У всех больных имелся свободный серозный выпот в брюшной полости (отделяемое желудка) в количестве от 200,0 до 300,0 мл (рис. 2). У 5 (10,9%) больных были отмечены характерные признаки кислотного ожога серозной оболочки органов брюшной полости.

После эвакуации выпота из брюшной полости с помощью вакуумотсоса и санации раствором декасана производилась интраоперационная рН-метрия по оригинальной методике (рис. 3, 4).

У 42 (41,6%) больных 1-й подгруппы рН желудка была выше 2,0, что давало право ограничить объем оперативного вмешательства данным пациентам только лапароскопическим ушиванием перфоративного отверстия, которое прошивали двухрядным 8-образным швом в поперечном направлении по оригинальной методике (рис. 5, 6, 7).

У 14 (13,9%) больных 1-й подгруппы края перфоративного отверстия были уплотнены на протяжении до 10 мм, в связи с чем данным пациентам производили иссечение язвенного субстрата под видеоконтролем по разработанной методике, которая отличалась тем, что во время лапароскопического вмешательства выполняли прошивание перфоративного отверстия z-образным швом, используя его в качестве держалки (рис. 8), осуществляли введение видеоэндоскопа в желудок и ДПК до ПЯ с подсвечиванием ее изнутри подобно диафаноскопии, что давало возможность установить размер и границы язвенного поражения стенки кишки вокруг перфоративного отверстия и под контролем изнутри видеоэндоскопа провести полное иссечение язвенного субстрата (рис. 9) с дальнейшим ушиванием дефекта стенки кишки двухрядным 8-образным швом в поперечном направлении (рис. 10).

Во 2-й подгруппе – 26 (25,7%) больных – выполнение ВТ считали нецелесообразным, поскольку у данных пациентов на фоне интоксикации, длительных сроков перфорации (свыше 6 ч), длительного язвенного анамнеза, осложненного течения ЯБ выполняли иссечение язвенного субстрата и расширяющей ПДП по методикам Н.Н. Велигоцкого с экстирпацией язвы в 12 (11,9%) случаях.

В 3-й подгруппе – 19 (18,8%) больных – ВТ не выполнялась вынужденно, поскольку оперативное вмешательство производилось на фоне тяжелого состояния пациентов, когда большое значение имели длительность операции и минимальность оперативной травмы, объем вмешательства ограничивался ушиванием перфорации лапаротомным доступом, санацией и дренированием брюшной полости.

Осложнения раннего послеоперационного периода у 8 (7,9%) больных основной группы носили общехирургический характер, свойственный для любых операций на органах брюшной полости. У 27 (26,7%) больных послеоперационные осложнения были специфическими, связанными с выполнением расширяющей ПДП.

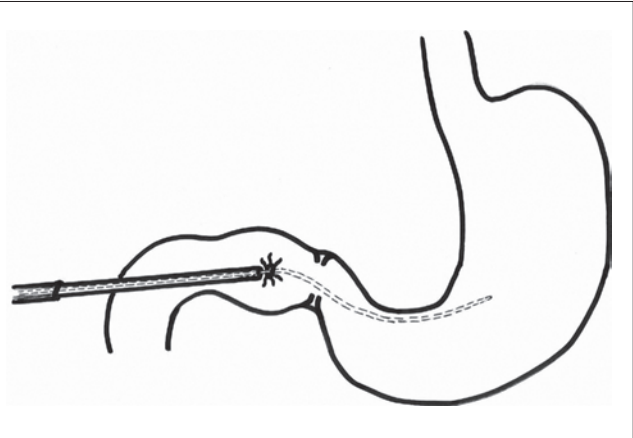


Рис. 4. Схема видеолапароскопической трансдуоденальной интрагастральной рН-метрии

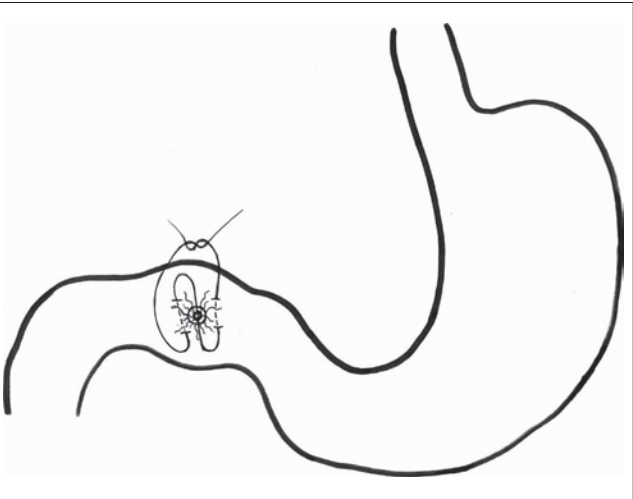


Рис. 5. Способ лапароскопического ушивания ПЯ двухрядным 8-образным швом

Таблица 1. Осложнения отдаленного послеоперационного периода у больных основной группы и группы сравнения (n=204)										
Осложнения	Группа сравнения				Основная группа					
	Вид ВТ				Подгруппы (без ВТ)					
	СПВ, КСПВ		СтВ, СВ		1		2		3	
	К-во	%	К-во	%	К-во	%	К-во	%	К-во	%
Гастростаз	-	-	1	0,5	-	-	-	-	1	0,5
Дуоденостаз	-	-	2	0,9	-	-	-	-	-	-
Диарея	-	-	2	0,9	-	-	-	-	-	-
ЭГД	1	0,5	3	1,5	-	-	-	-	3	1,5
РГ	3	1,5	11	5,4	-	-	2	0,9	3	1,5
ГЭРБ	-	-	5	2,5	-	-	-	-	-	-
ГПОД	-	-	3	1,5	-	-	-	-	-	-
ЖКБ	-	-	2	0,9	-	-	-	-	-	-
Рубцовое сужение ПДП	-	-	1	0,5	-	-	-	-	2	0,9
Рецидив ЯБ	-	-	5	2,5	-	-	1	0,5	2	0,9
Повторные операции	-	-	5	2,5	-	-	1	0,5	2	0,9
Всего	4	1,9	33	16,2	-	-	3	1,5	11	5,4

Примечание. Расхождения между группами статистически недостоверны ($p>0,05$; относительно критерия χ^2).

Из специфических осложнений послеоперационного периода, характерных для ПДП, необходимо отметить гастростаз – в 5 (4,9%) случаях, ЭГД – в 12 (11,9%), РГ – в 8 (7,9%), демпинг-синдром – в 2 (1,9%) случаях.

Несмотря на проводимую противоязвенную терапию (ИПП – пантопрозол, рабепразол), у 2 (1,9%) больных 3-й подгруппы и у 1 (0,9%) пациента 2-й подгруппы развился рецидив ЯБ ДПК. При этом у 2 (1,9%) больных 3-й подгруппы в результате прогрессирования язвенной деформации пилорoduоденальной зоны развился стеноз желудка, что потребовало проведения повторного оперативного вмешательства.

Таким образом, в основной группе из послеоперационных осложнений в отдаленный период преобладали нарушения, связанные с наличием неудаленной язвы пилорoduоденальной зоны у больных 3-й подгруппы, а также с сохранением язвенных симптомов на фоне невыполненной ВТ у больных 2-й и 3-й подгруппы.

То есть в отличие от больных группы сравнения, у которых в отдаленном периоде преобладали постваготомные моторно-эвакуаторные нарушения функционального характера, у пациентов основной группы 2-й и 3-й подгрупп в отдаленном периоде отмечались органические осложнения, связанные с прогрессированием язвенного процесса (табл. 1).

В то же время, несмотря на этиопатогенетическое различие послеоперационных осложнений, количество

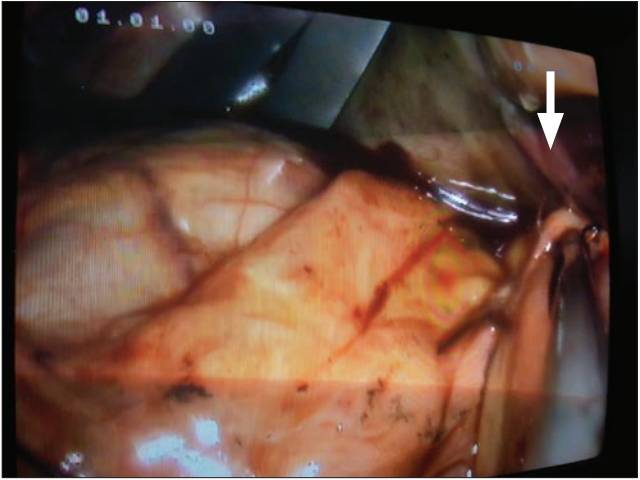


Рис. 6. Видеолапароскопическое ушивание ППДЯ: первый ряд 8-образного шва (эндофото)

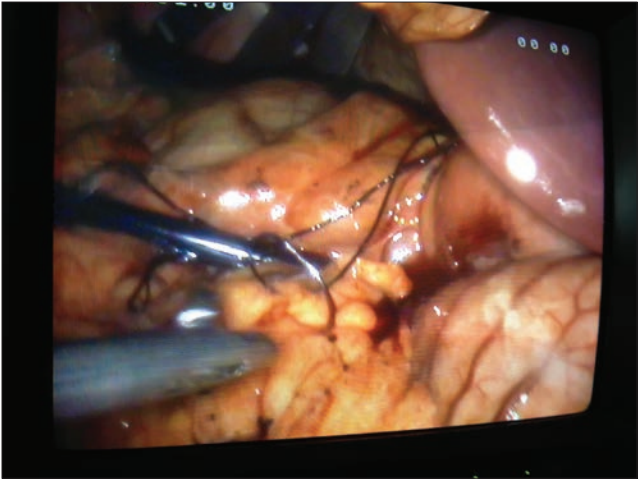


Рис. 7. Видеолапароскопическое ушивание ППДЯ: второй ряд 8-образного шва (эндофото)

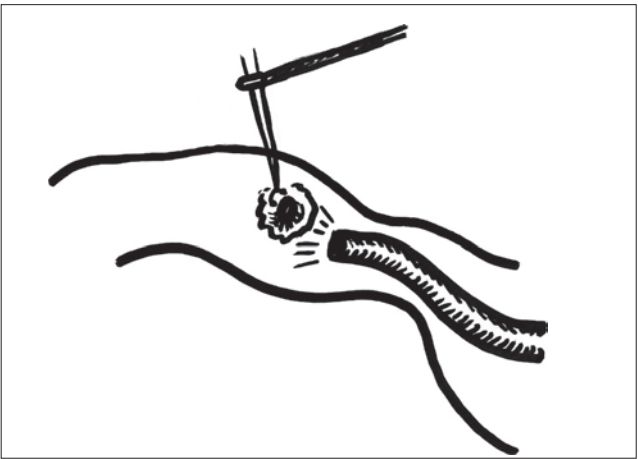


Рис. 8. Методика лапароскопического иссечения ПЯ ДПК: 1-й этап – наложение z-образного шва с целью герметизации перфоративного отверстия и использования его в качестве держалки

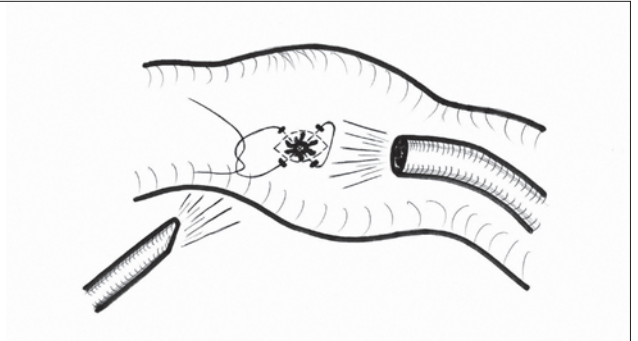


Рис. 9. Методика лапароскопического иссечения ПЯ ДПК: 2-й этап – полное иссечение язвенного субстрата под контролем изнутри видеоэндоскопа, наложение 8-образного шва в поперечном направлении

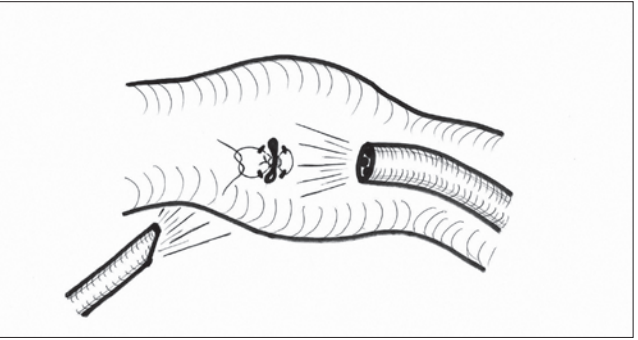


Рис. 10. Методика лапароскопического иссечения ПЯ ДПК: 3-й этап – наложение двухрядного 8-образного шва в поперечном направлении

Продолжение на стр. 18.

Хирургическое лечение перфоративной пилородуоденальной язвы с применением видеолaparоскопических технологий

Продолжение. Начало на стр. 16.

которым выполнялось ушивание ППДЯ без ВТ. При этом у 2 (0,9%) больных данной подгруппы произошел рецидив язвы ДПК.

На третьем месте по количеству послеоперационных осложнений в отдаленном периоде – 4 (1,9%) – находятся больные группы сравнения, которым выполнены ОСО с СПВ и КСПВ. Рецидивов ЯБ ДПК у данных больных в отдаленном периоде не наблюдалось.

Наименьшее количество послеоперационных осложнений в отдаленном периоде – 3 (1,5%) – отмечено у больных 2-й подгруппы основной группы, которым выполнялась ПДП без ВТ. Однако в 1 (0,5%) случае у данных больных наблюдался рецидив ЯБ ДПК. Не было отмечено ни одного осложнения в отдаленном периоде у пациентов 1-й подгруппы основной группы, которым было произведено лапароскопическое ушивание или иссечение ППДЯ без ВТ.

Проведенные обследования, которые включали исследование моторики желудка (электрогастрография, рентгенконтрастное исследование пассажа), секреции (рН-метрия), хеликобактериоза (иммуноферментный анализ), морфологических изменений (электронная

микроскопия, иммуногистохимическое исследование факторов пролиферации), позволили систематизировать ранние и отдаленные послеоперационные осложнения при выполнении ВТ и без ВТ (табл. 2).

На основании проведенного исследования ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения больных с ППДЯ нами был разработан алгоритм оперативной тактики при данной патологии.

Анализ послеоперационных осложнений позволил выработать показания к различным оперативным вмешательствам при ППДЯ.

Наиболее эффективным, радикальным, а также щадящим оперативным вмешательством с наименьшим количеством послеоперационных осложнений, постоперационных нарушений и плохих отдаленных результатов являлось ОСО в виде иссечения ППДЯ, последующей ПДП в сочетании с СПВ или КСПВ.

Однако выполнение каждого этапа данного оперативного вмешательства требует особой тщательности и технической подготовки хирургической бригады для минимизации времени операции и операционной травмы. Это является важным условием для данного хирургического вмешательства, поскольку оно выполнялось по жизненным показаниям в ургентных условиях на фоне болевого

шока и неподготовленного к какому-либо оперативному вмешательству организма больного: 1) отсутствие подготовленного кишечника; 2) отсутствие адекватной инфузионной терапии; 3) отсутствие коррекции каких-либо соматических и сопутствующих патологических нарушений; 4) наличие интоксикации, вызванной попаданием гастродуоденального содержимого в свободную брюшную полость.

Учитывая вышесказанное, многие хирурги предпочитали выполнять СтВ и СВ, что значительно сокращало время и тяжесть оперативного вмешательства.

В то же время помимо этого существовали противопоказания к выполнению СПВ и КСПВ, при наличии которых для сокращения времени операции выполняли СтВ и СВ: 1) время перфорации более 12 часов; 2) разлитая форма фибринозно-гнойного перитонита; 3) инфильтрация и ожирение малого сальника; 4) тяжелые сопутствующие заболевания; 5) высокий операционный риск (тяжесть состояния больного); 6) пожилой возраст пациентов (старше 70 лет).

Однако на основании проведенных исследований постоперационных послеоперационных осложнений наилучшие отдаленные результаты были нами получены именно после данных операций с СтВ и СВ.

Меньшее количество полученных послеоперационных осложнений у исследуемых больных, которым в аналогичных условиях и сходных обстоятельствах выполнялись ОСО с ПДП без ВТ, позволило отказаться от выполнения СтВ и СВ. Поэтому при составлении алгоритма хирургического лечения ППДЯ у больных с наличием противопоказаний к выполнению СПВ и КСПВ было решено полностью отказаться от выполнения ВТ, однако обязательным считалось выполнение дренирующей ОСО в виде иссечения язвенного субстрата с ПДП.

У больных с крайне тяжелым состоянием, обусловленным следующими факторами: 1) сроками перфорации свыше 12 ч с признаками фибринозно-гнойного разлитого перитонита и синдрома эндогенной интоксикации с угрозой или с развитием ПОН; 2) возрастом старше 75 лет; 3) наличием тяжелых осложнений ЯБ – кровотечение, пенетрация в ткань поджелудочной железы с нарушением витальных функций; 4) наличием тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, показано выполнение ушивания ППДЯ без ВТ.

Выполнение ВТ, в том числе СПВ и КСПВ, также, на наш взгляд, нецелесообразно у больных с ППДЯ, которым не нужна длительная стандартная противоязвенная терапия, а назначение современных блокаторов протонной помпы фактически заменяет ВТ в ближайшем послеоперационном периоде. К такой категории относились пациенты с ППДЯ с такими факторами: 1) сроки перфорации были менее 12 ч; 2) возраст до 60 лет; 3) отсутствовал длительный язвенный анамнез свыше 1 года; 4) отсутствовали другие осложнения ЯБ ДПК; 5) отсутствовал разлитой и/или гнойный перитонит; 6) отсутствовали нарушения витальных функций; 7) отсутствовал или имелся незначительный (до 10 мм) каллезный язвенный процесс в зоне перфорации; 8) интраоперационная интрагастральная рН-метрия >2,0; 9) локализация ПЯ была на передней стенке луковицы ДПК; 10) отсутствовали дополнительные язвенные процессы в ДПК и желудке.

При наличии перечисленных показаний больным с ППДЯ показано выполнение видеолaparоскопического ушивания перфорации без ВТ (рис. 11).

Как показал наш опыт, практикующие ургентные хирурги быстрее освоили иссечение краев ПЯ, чем ВТ, и многие стали проводить операцию иссечения ПЯ передней стенки ПБЗ, где расположено большинство перфораций, без выполнения ВТ. Это, безусловно, более прогрессивный вариант операции, чем обычное ушивание, так как позволяет удалять патологически измененные стенки ПЯ с участками прилегающей инфильтрации, а также производить ревизию задней стенки с возможным прошиванием второй пенетрирующей (часто кровоточащей) язвы и выполнением РПДП.

В последние годы нами стала применяться методика видеолaparоскопического ушивания некаллезных, без инфильтрата, перфоративных пилоробульбарных язв, а также видеолaparоскопическая методика экономного иссечения краев таких язв с ревизией задней стенки, интракорпоральным прошиванием язвы задней стенки (в том числе пенетрирующей и/или кровоточащей) и наложением герметичных швов на переднюю стенку в виде расширяющей дуодено- или пилородуоденопластики.

Такие операции лишены негативных последствий ВТ, легко переносятся пациентами, а в сочетании с современными ИПП и антихеликобактерной терапией дают хорошие отдаленные результаты.

Таблица 2. Систематизация послеоперационных осложнений при выполнении ВТ и без ВТ при ППДЯ						
Операции	с ВТ		без ВТ		без ВТ + ИПП	
	ушивание	иссечение	ушивание	иссечение	ушивание	иссечение
Желудочная секреция	стойкое снижение		нет снижения		снижение на прием ИПП	
Моторика	замедлена		нормальная		нормальная	
			со снижением	без снижения		
Морфологические изменения	значительные		незначительные		незначительные	
	часто стенозирование		возможно стенозирование		возможно стенозирование	
Репаративные процессы	замедлены значительно	нормальные	замедлены	нормальные	замедлены	нормальные
Рецидивы 1-5 лет	нередко	очень редко	часто	редко	редко	очень редко

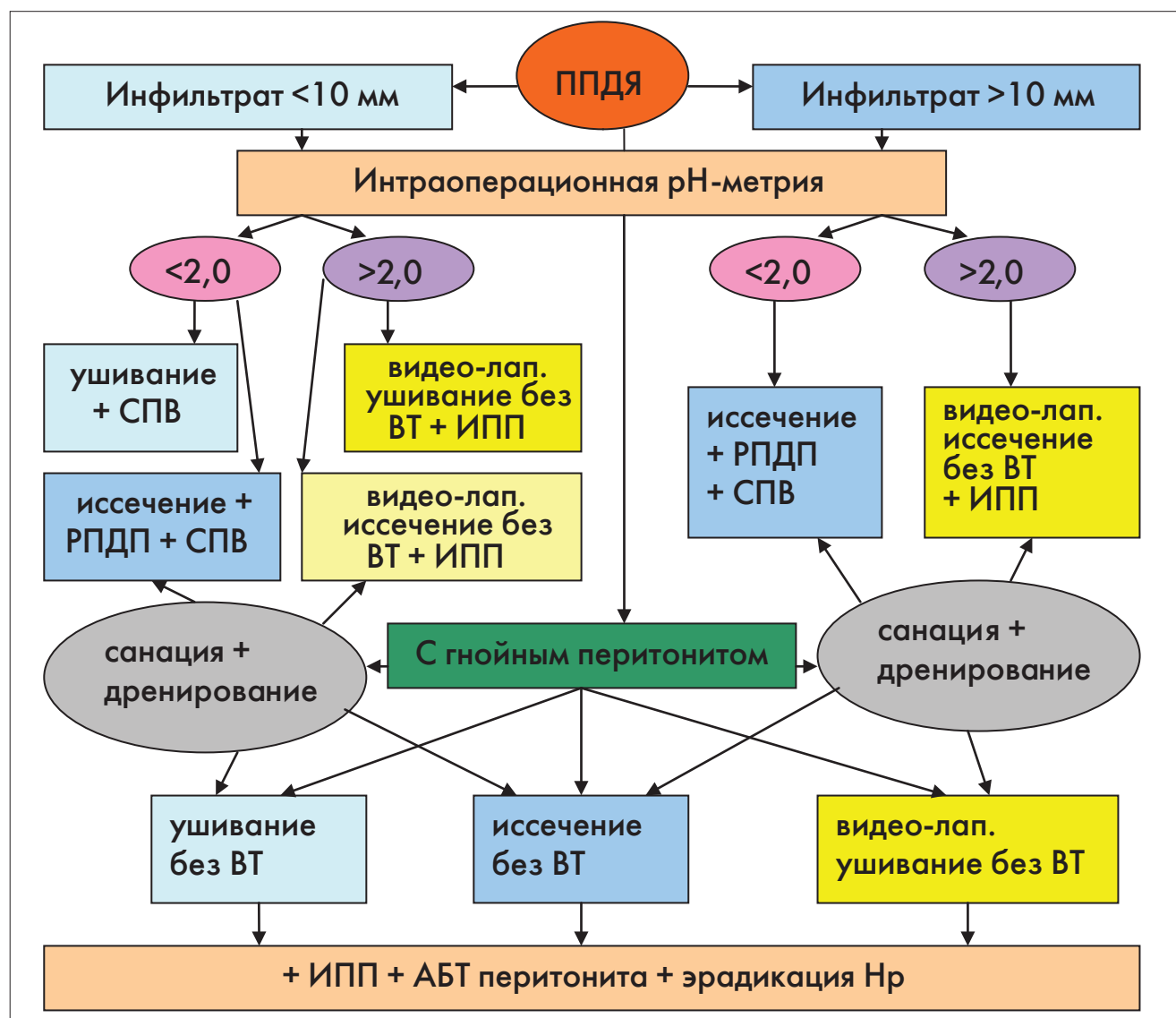


Рис. 11. Алгоритм хирургического лечения ППДЯ без ВТ и с ВТ

Роль нестероїдних протизапальних препаратів в періопераційному знеболюванні в онкохірургії

21-23 вересня 2016 року в м. Дніпрі відбувся VII Національний конгрес анестезіологів України. В рамках цього наукового форуму провідними вітчизняними та зарубіжними спікерами були прочитані цікаві доповіді та проведено чимало симпозіумів з проблемних питань інфузійної терапії, терапії сепсису, трансплантології тощо. Традиційно багато уваги було приділено особливостям періопераційного знеболення, від якого суттєво залежить частота післяопераційних ускладнень та швидкість подальшого відновлення пацієнтів. Особливо це стосується хірургічних втручань з приводу онкологічної патології, оскільки на сьогодні добре відомо про зв'язок знеболювання з перебігом онкологічного процесу. Про особливості періопераційного знеболення в онкохірургії розповів у своїй доповіді завідувач науково-дослідного відділення анестезіології і інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Іван Іванович Лісний.

Професор зазначив, що в останні роки було виконано чимало досліджень, результати яких доводять вплив застосовуваних для періопераційного знеболювання анагетиків на віддалені результати лікування онкологічних хворих. На думку науковців, зазначені ефекти реалізуються перш за все через їх вплив на імунну систему, пригнічення якої сприяє виникненню і прогресуванню раку.

Наразі доведено, що такі препарати, як кетамін, тіопентал, морфін та фентаніл, знижують кількість та активність клітин натуральних кілерів (NK), послаблюючи один з основних механізмів імунного захисту при пухлинних захворюваннях. Крім того, на експериментальних моделях було чітко показано, що морфін посилює ангіогенез, порушує бар'єрну функцію ендотелію, сприяючи дисемінації пухлини через судинну стінку.

Місцеві анестетики, трамadol, інгібітори циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2), навпаки, стимулюють активність NK на моделях тварин, посилюючи клітинний імунітет. Зокрема, було показано, що місцевий анестетик лідокаїн блокує EGF-рецептори (The epidermal growth factor receptor) та пухлинні клітини in vitro. Інгібітори ЦОГ-2 продемонстрували антиангіогенний та протипухлинний ефекти на моделях тварин.

Звичайно, ми не можемо повністю відмовитись від опіоїдних анагетиків, які продовжують знаходитись в основі операційного знеболення, проте нескладно знизити сумарну дозу цих препаратів, зменшуючи тим самим їх негативний вплив. Цього можна досягти, застосовуючи мультимодальну аналгезію, яка передбачає використання лікарських засобів з різними механізмами дії, а також технік регіонарного знеболення. На сьогодні мультимодальна аналгезія в онкології має принципово важливе значення. Особливо це стосується застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та нейроаксіальних блоkad. Група експертів Американського товариства з вивчення болю (APS) рекомендує рутинне призначення НПЗП і ацетамінофену в складі мультимодальної аналгезії. Доповідач зазначив, що застосування НПЗП у онкологічних пацієнтів в складі мультимодальної аналгезії не тільки дозволяє знизити дозу опіоїдів, але й забезпечує певний протипухлинний ефект.

Наприклад, за даними R.-B. Cristina і співавт. (2002), додавання до схеми знеболення морфіном таких препаратів, як ацетамінофен, ацетилсаліцилова кислота і селективний інгібітор ЦОГ-2, в різних лініях пухлинних клітин карциноми яєчників супроводжувалося дозозалежним зменшенням кількості клітин пухлини порівняно з контрольною групою. Гальмування росту пухлинних клітин було продемонстровано на всіх лініях пухлинних клітин.

В іншому дослідженні F. Rhonda і співавт. (2000) було показано, що додавання інгібітора ЦОГ-2 значно сповільнює ріст клітин пухлини в лінії пухлинних клітин FLO, SEG-1 та стимулює апоптоз пухлинних клітин. Цей ефект мав концентраційно-залежний характер. Однак додавання інгібіторів ЦОГ-1 не мало подібного впливу на пухлинні клітини.

Також були проведені роботи, які свідчать і про клінічні переваги певних препаратів та виду аналгезії в мультимодальному знеболенні. Так S. Kurosawa (2012) на основі власних клінічних спостережень робить висновок, що тотальна внутрішньовенна анестезія з пропофолом, антагоністами ЦОГ та регіонарна анестезія можуть зменшувати негативні наслідки, пов'язані з періопераційною імносупресією.

В систематичному огляді та метааналізі R. Carlijn і співавт. (2015) було продемонстровано здатність НПЗП знижувати метастазування в експериментальних моделях раку у тварин.

Згідно з даними P. Forget і співавт. (2010) передопераційне призначення кеторолаку (до розрізу) хворим, оперованим з приводу раку грудної залози, супроводжувалося значним зниженням ризику метастазування та, відповідно, збільшувало післяопераційну виживаність. В цьому немає нічого дивного, адже значно раніше було показано, що передопераційне призначення НПЗП (за добу до планового втручання) суттєво знижує рівень простагландину E2 (PGE2) — одного з найбільш важливих факторів ангіогенезу пухлини (S.C. O'Riain et al., 2005).

Приведені результати свідчать про доцільність застосування попереджувальної аналгезії за допомогою НПЗП у онкологічних пацієнтів.

Переваги періопераційного знеболення за допомогою селективних НПЗП вивчалися у дослідженні, проведеному на базі Національного інституту раку. Його метою було порівняти вплив періопераційного знеболювання комбінованим опіоїдним анагетиком, що містить морфін гідрохлорид, наркотин, папаверину гідрохлорид, кодеїн та селективним інгібітором ЦОГ-2 парекоксибом (препарат Династат) на низку показників, що характеризують стан клітинної ланки імунної системи у хворих на рак нирки.

Всього у дослідження було включено 38 хворих на рак нирки І-II стадії, яким проводилася резекція нирки. Хворі були розподілені на дві групи: пацієнтам першої групи (n=20) для премедикації ввечері і вранці перед операцією застосовували 2% розчин комбінованого опіоїдного анагетика в об'ємі 1 мл внутрішньом'язово, який продовжували вводити для післяопераційного знеболювання в дозі 1 мл 4 рази на добу протягом 3 діб. У другу групу (n=18) були включені хворі, яким для премедикації ввечері і вранці використовували нестероїдний анагетик для післяопераційного знеболювання призначали парекоксиб в дозі 40 мг 2 рази на добу.

Оцінку імунної відповіді проводили на основі значень наступних маркерів: CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (цитотоксичні Т-лімфоцити), CD16 (NK-клітини), внутрішньоклітинна продукція інтерферону гамма (INF-γ) Т-лімфоцитами. Визначення цих показників здійснювали тричі: 1) за добу до операції; 2) наприкінці оперативного втручання; 3) на третю добу після операції.

При дослідженні популяційного складу лімфоцитів у хворих після оперативного втручання було відмічено зменшення кількості Т-клітин в обох досліджуваних групах. Динаміка цих змін у кількісних показниках не відрізнялася між групами пацієнтів, що отримували для знеболення комбінований опіоїдний анагетик або парекоксиб, і, найімовірніше, була зумовлена переважно хірургічною травмою, ніж медикаментозним впливом.

Впродовж періоду спостереження у групі парекоксибу відмічено тенденцію до зростання кількості INF-γу Т-клітинах після хірургічного втручання, тоді як при аналгезії комбінованим препаратом, навпаки, відмічалось зменшення їх кількості.

Вже на третю добу після операції кількість INF-γCD3+ клітин у хворих, що отримували парекоксиб, була в 2,2 рази вищою порівняно з першою групою. Можливо, зростання кількості INF-γCD3+ клітин у післяопераційному періоді пов'язане зі здатністю парекоксибу інгібувати синтез PGE2, який чинить негативний вплив на секрецію INF-γТ-клітинами.



I.I. Лісний

менш виразний характер, ніж при використанні комбінованого опіоїдного анагетика. Це проявляється більшою кількістю циркулюючих INF-γТ-клітин, ПКТ та їх вищою цитотоксичною активністю. Враховуючи, що клітинна ланка імунної системи відіграє ключову роль у реалізації протипухлинної імунної відповіді, застосування парекоксибу як альтернативи опіоїдним анагетикам при періопераційному знеболюванні у онкологічних хворих є цілком обґрунтованим.

Підготував В'ячеслав Килимчук

WUKDYN0317028

Стаття напечатана при піддержці
представництва «Файзер Ейч.Си.Пи.
Корпорейшн» в Україні.

Список літератури знаходиться в редакції.



Представляємо
єдиний ін'єкційний
парекоксиб в Україні!

Сучасне знеболення
Набагато
сильніше за біль

Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.

- Потужний анальгетичний ефект:**
40 мг перевищує за силою дії 6 мг морфіну та дорівнює 12 мг морфіну в/м (при операції гінекологічної лапаротомії)¹
- Швидка і тривала дія:**
Аналгезія за 7-13 хвилин в/в або в/м введення тривалістю від 6 до більше ніж 12 годин в залежності від дози²
- Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:**
Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі^{3**}
Перевершує традиційні НПЗП* за гастродуоденальною безпекою^{5,6}

ДИНАСТАТ (парекоксиб натрію), порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №10.
Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №1, №5 у комплекті із розчинником в ампулах.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання: короткотривале лікування післяопераційного болю. **Спосіб застосування та дози:** Стандартна рекомендована одноразова (стартова) доза 40 мг в/в або в/м, потім 20 або 40 мг кожні 6-12 годин, при потребі, однак не більш 80 мг/добу. **Протипоказання:** підвищена чутливість до парекоксибу або до будь-якого з компонентів препарату. Алергічні реакції в анамнезі, токсичний епідермальний некроз, мультиформна еритема, гіперчутливість до сульфонамідів, ацетилсаліцилової кислоти, НПЗП. Бронхоспазм, кропив'янка, гострий риніт, поліпи носової порожнини, активна печінкова дисфункція, тяжкі порушення функцій печінки, запальні захворювання кишечника, запальні захворювання нирок, ІХС. Лікування болювого синдрому в післяопераційному періоді після проведення аортотомічного шунтування (АКШ). Третій тримістр вагітності та період годування груддю, діти до 18 років. **Побічні реакції:** післяопераційна анемія, гіпокаліємія, ажитация, гіпестезія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, диспальна недостатність, біль у спині, альвеолярний остіт, свербіж. **Особливості застосування:** тривале застосування інгібіторів ЦОГ-2, у тому числі парекоксибу, супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних і тромботичних побічних явищ. У пацієнтів, які приймають парекоксиб, можуть виникати перфорції, виразки або кровотечі у верхніх відділах травного тракту. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Опіоїдні анагетичні засоби застосовувати одночасно з парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу з іншими інгібіторами СУР341 (СУР2С) може збільшувати АДС парекоксибу. Терапія пероральними антикоагулянтами потребує контролю протромбінного часу. НПЗП можуть послаблювати дію діуретиків та гіпотензивних лікарських засобів. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб натрію - профарма вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення: № UA2286/01/02, UA2525/01/01 від 17.10.2014.

*НПЗП - нестероїдні протизапальні засоби; **дослідження на здорових добровольцях.

За додатковою інформацією зверніться у
Представництво «Файзер Ейч.Си.Пи. Корпорейшн» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Азовська, 12, Бізнес-Центр "Horizon Park"
Тел. (044) 291-60-50.

Список літератури:
1. Mullen TG, Gordon S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after general anesthesia. *Anesthesiology*. 2005;103:654-660. 2. Инструкция для медицинского застосування препарату. Династат. Інформаційна пам'ятка МЗС України №490 від 08.08.2011. 3. Регістраційне посвідчення номер UA2286/01/02, UA2525/01/01 від 17.10.2014. 4. Kurosawa S, Lambert A, Kato M, et al. Parecoxib sodium does not impair Myofibrillar Function in Healthy, Elderly and Non-Elderly Individuals. *Two randomized controlled trials*. *On Drug Invest*. 2002;22(7):465-476. 5. Додатковий респект лікарського засобу. Парексид. Доступно за адресою: <http://www.fda.gov/cder/rdmt/oa/2005/05/2005r0144.htm>. 6. Kato M, Kurosawa S, Lambert A, et al. Parecoxib sodium demonstrates GI safety comparable to placebo in healthy subjects. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2004;38(7):755-758.

АКТОВЕГИН

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



- Улучшение микроциркуляции и метаболизма в зонах ишемии¹
- Ускорение заживления язвенных дефектов при ХВННК²
- Увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов с ХИНК³
- Доказанная эффективность в лечении пациентов с диабетической полинейропатией⁴



6 премий
ПАНАЦЕЯ

2006, 2010, 2011,
2012, 2014, 2015

ХВННК — хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

1. Учин И.Г. и соавт. Справочник поликлинического врача, 2014; 1:4–11. 2. Учин И.Г. и соавт. РМЖ, 2007, 15(12):981–985. 3. Müller-Bühl U. et al. Therapiewoche 1991; 41(4):188–196. 4. Ziegler et al. Diabetes Care 2009;32:1479–1484.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин. Действующее вещество. Депротеинизированный гемодериват из крови телят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС А16АХ10. **Показания.** Заболевания головного мозга сосудистого и метаболического генеза (в том числе деменция). Нарушения периферического (артериального, венозного) кровообращения и их осложнения (артериальная ангиопатия, венозная трофическая язва). Диабетическая полинейропатия. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Такэда Австрия ГмбХ», Австрия). Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Такэда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Особливості лікування пацієнтів зі змішаними виразками

Серед численних гнійно-некротичних захворювань нижніх кінцівок трофічні виразки займають особливе місце з огляду на їх значне поширення і складність лікування. Згідно з статистичними даними у країнах Європи і Північної Америки лише на венозні виразки нижніх кінцівок страждають щонайменше 0,8-1,5% населення, а у віковій групі старше 65 років цей показник становить близько 3,6% [1]. Тривалий перебіг захворювання та розвиток ускладнень часто призводять до довгострокової втрати працездатності та інвалідності. Особливу актуальність представляють змішані трофічні виразки артеріальної та венозної етіології, для яких характерні певні труднощі як в діагностиці, так і в терапії. Адекватна хірургічна корекція порушень венозного та артеріального кровоплину та локальні пластичні втручання є загально визнаними та найбільш ефективними методами лікування змішаних виразок, однак це далеко не весь арсенал терапевтичних заходів, здатних підвищити вірогідність загоєння виразки. Однак широкому колу практичних хірургів невідомі деякі дієві методи лікування венозних та змішаних виразок, ефективність яких було підтверджено даними доказової медицини. В межах VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сухаревські читання», яка проходила минулого року в м. Києві, ці питання детально розглянув у своїй доповіді завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Гудз.

Згідно з визначенням хронічна виразка кінцівки — це виразка, яка не дає позитивної реакції на лікування протягом 3 місяців або не загоїлася протягом 12 місяців [2]. Трофічні виразки нижніх кінцівок можуть бути наслідком різних захворювань, що порушують локальну гемодинаміку на рівні артеріальної, венозної, а також лімфатичної систем. Найчастіше зустрічаються венозні виразки, зумовлені хронічною венозною недостатністю внаслідок варикозу вен або посттромботичної хвороби. Артеріальні виразки виникають на тлі облітеруючих захворювань артеріального русла.

За етіологічним чинником 50-70% виразок є венозного походження, 10-15% — артеріального та 15-30% — змішаного [3]. Змішані трофічні виразки виникають в результаті впливу кількох етіологічних чинників на процес виразкоутворення.

В діагностиці захворювань, що призводять до розвитку трофічних виразок нижніх кінцівок, надзвичайно важливо визначити стан місцевого кровотоку та оксигенації. З цієї метою застосовують ультразвукове ангіосканування, ультразвукову доплерографію, рентген-контрастну ангіографію, визначення плече-гомількового індексу, транскутанне визначення напруження кисню в тканинах тощо.

Ультразвукове ангіосканування вен нижніх кінцівок вважається золотим стандартом діагностики при венозних трофічних виразках. Це дослідження дає вичерпну інформацію про стан поверхневих, глибоких і перфорантних вен, а також їх клапанного апарату. На підставі результатів цього дослідження можна виконати картування неспроможних вен, визначити необхідність оперативного лікування та його об'єм. Вирішальним чинником розвитку трофічних виразок є статична і динамічна венозна гіпертензія, зумовлена клапанною недостатністю. Без її усунення застосування консервативних методів лікування не матиме бажаних результатів. Тому радикальним методом лікування венозної гіпертензії вважається хірургічне лікування.

Іншою важливою лікувальною складовою венозних виразок є компресійна терапія, яку проводять за допомогою медичного трикотажу. У разі наявності венозного рефлюксу компресія додатково забезпечує значне зменшення ретроградного кровотоку, усунення патологічної венозної ємності, зменшення набряку, поліпшує мікроциркуляцію. Доцільно призначати консервативне лікування веноактивними препаратами. Серед усіх наявних на сьогодні венотоніків (простий діосмін, рутозид, гідроксигетилрутозид, екстракт мускусу, гінкго білоба тощо) лише оригінальна мікроіонізована очищена фракція флавоноїдів характеризується сильною обґрунтованістю рекомендацій та найвищим ступенем доказовості (1B) у лікуванні венозних виразок.

Формування артеріальних виразок відбувається в результаті тяжкої ішемії тканини кінцівки, особливо в дистальних

її відділах. Основною причиною ураження магістральних артерій кінцівки є облітеруючий атеросклероз. Клініка облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок досить інформативна. Характерними є скарги на відчуття похолодання кінцівки, підвищену втомлюваність при ходьбі, наявність постійного симптому «переміжної кульгавості».

У комплекс обстеження входять ультразвукове визначення різниці тиску на різних рівнях артерій нижніх кінцівок і плечової артерії; дуплексне дослідження аорто-клубово-стегново-підколінного сегмента; контрастна рентгено-ангіографія перерахованих сегментів кінцівок.

У випадку артеріальної виразки доцільно проводити реконструктивні втручання, ендovasкулярні втручання, консервативну терапію, спрямовану на усунення місцевої гіпоксії.

Досить часто у пацієнтів з трофічними виразками спостерігається поєднання венозної та артеріальної недостатності (змішані виразки). Зрозуміло, що лікування змішаних виразок має бути спрямоване на корекцію всіх ланок патогенезу, які призводять до формування виразки.

Ефективною опцією місцевого лікування трофічних виразок є shave-терапія, яка демонструє високу ефективність незалежно від етіології виразки. Принцип методу полягає в висіченні трофічної виразки спеціальним інструментом до здорових тканин. Після цього проводиться забір тонкого шкірного клаптя (0,3 мм) з іншої ділянки з його подальшою пересадкою на підготовлену рану. Загоєння складних трофічних виразок у такий спосіб відбувається протягом 2-3 тижнів.

При застосуванні цієї методики частка випадків успішного лікування венозних виразок може сягати 80% [4]. На жаль, методика shave-терапії поки що не набула значного поширення у нашій країні, оскільки багато центрів, що займаються зазначеною проблемою, не мають досвіду її проведення.

Системний аналіз, проведений в 2016 році, чітко вказує на те, що артеріальні та венозні виразки (а також виразки різного походження: діабетичні, травматичні тощо) можуть успішно лікуватися за допомогою аутодермопластики.

Особливо актуальним питанням є підхід до лікування виразок у тому випадку, коли корекція кровотоку є неможливою. Доцільність застосування компресійної терапії, яка демонструє гарний ефект при венозних виразках, у разі змішаних та артеріальних виразок є сумнівною. Але це стосується передусім постійної компресії, яка дійсно може призводити до погіршення артеріального кровоплину, особливо при порушенні прохідності артерій нижньої кінцівки. В той же час певні техніки компресії демонструють гарний результат навіть при вираженій ішемії.

H. Partsch запропонував у лікуванні венозних та змішаних виразок використовувати

специфічну переміжну пневматичну компресію [5]. Зазначена методика полягає у швидкому підвищенні тиску в манжеті до рівня 130 мм рт. ст., що змінюється подовженою фазою розслаблення.

Як не дивно, але метод пневматичної компресії успішно застосовують навіть у пацієнтів з критичною ішемією. За даними судинного хірурга W.A. Tawfik і співавт. (2013), застосування біомеханічних пристроїв для створення послідовної компресії у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок призвело до значного покращення оксигенації тканин [6]. Так, середній артеріальний тиск на великому пальці стопи ураженої кінцівки зріс з 19,9 до 35,42 мм рт. ст. При цьому середнє значення швидкості кровотоку в підколінній артерії збільшилося з 35,44 до 55,91 см/с. В результаті протягом 5 років спостереження лише у 6% хворих довелося виконати ампутацію нижньої кінцівки. У 63,5% пацієнтів захворювання протікало без виражених клінічних ускладнень.

Далі доповідач навів цікавий клінічний випадок лікування виразки нижньої кінцівки з власної клінічної практики.

Пацієнт 1952 року народження, людина творчої професії, в анамнезі паління та вживання алкоголю. В 2004 р. було встановлено діагноз: «Облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок». З цього часу було проведено кілька оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок:

2004 — стегново-підколінне (до III сегмента) аутовенозне шунтування зліва;

2008 — тромбоемдартеректомія із поверхневої стегнової артерії справа;

2010 — стегново-підколінне (до III сегмента) аутовенозне шунтування справа;

2012 — аутологічна реконструкція проксимального анастомозу справа з причини стенозу (взята велика підшкірна вена діаметром 3 мм);

2014-2015 — неодноразове стаціонарне консервативне лікування з приводу трофічних розладів та ішемії спокою обох нижніх кінцівок. Від подальших реконструктивних оперативних втручань хворий відмовляється, не дивлячись на наявність показів до їх виконання та можливості проведення.

У лютому 2015 пацієнта госпіталізували з приводу ішемії спокою та трофічних розладів на обох нижніх кінцівках. Дані КТ-ангіографії та дуплексного сканування глибоких вен свідчать про виражений рефлекс по підколінній вені. При поступленні хворого в стаціонар відмічалися виражені трофічні розлади, а саме: виразки великих розмірів на тильній поверхні правої стопи та на внутрішній поверхні лівої стопи.

Для загоєння виразок було вирішено провести shave-терапію. Передопераційна підготовка включала постановку перидурального катетера, внутрішньовенну інфузію Актотегіну та низькомолекулярний гепарин (еноксапарин) для профілактики венозного тромбоемболізму. Перелічені препарати були призначені не випадково.



І.М. Гудз

Низькомолекулярні гепарини призначаються не лише з метою тромбопрофілактики. Доведено, що вони покращують загоєння виразок. Зокрема, M. Kalani і співавт. (2003) при проведенні рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження продемонстрували, що призначення дальтепарину прискорює загоєння хронічних виразок стопи та некрозів у хворих на цукровий діабет з оклюзією периферичних артерій [7].

Необхідність корекції місцевої гіпоксії робить доцільним призначення препаратів, здатних покращувати транспорт кисню до клітин. До таких препаратів належить Актотегін, на тлі прийому якого зростає поглинання кисню тканинами та покращується його утилізація, підвищується стійкість до гіпоксії. Також відомо, що препарат чинить інсуліноподібну дію — збільшує надходження глюкози до клітини, активує процеси її аеробного та анаеробного окислення, посилює обмін високоенергетичних фосфатів (АТФ, АДФ, фосфокреатиніну) [8].

Ефективність Актотегіну щодо загоєння виразок було неодноразово доведено у рандомізованих дослідженнях. Показовим є мультицентрове рандомізоване дослідження з подвійним осліпленням L. Biland і співавт., в якому взяли участь хворі на хронічну венозну недостатність із трофічними виразками [9].

Тривалість лікування становила від 28 до 42 днів. Найкращі результати терапії було отримано в групах із застосуванням ін'єкційної форми Актотегіну, де загоєння чи виражене покращення спостерігалось у 40-48% пацієнтів. Найгірші результати терапії відмічалися у групі плацебо. Автори зробили висновок, що застосування препарату Актотегін у складі комплексної терапії суттєво покращує результати лікування хворих з трофічними виразками венозного походження.

Таким чином, після виконання описаної вище передопераційної підготовки хворому було виконано shave-терапію. За словами доповідача, прикладання до очищеної поверхні виразки серветки, змоченої слабким розчином адреналіну, перед її закриттям шкірним клаптом суттєво зменшує крововтрату за рахунок судинного спазму та створює сприятливі умови для подальшого загоєння шкірного лоскута (що, власне, і було виконано в цьому клінічному випадку).

Після виписки пацієнт продовжив прийом таблетованого Актотегіну. Через місяць відбулося повне загоєння шкірного лоскута по внутрішній поверхні стопи та загоєння на 80% лоскута по зовнішній поверхні стопи.

Таким чином, обґрунтоване застосування консервативної терапії та хірургічних методик дозволяє досягти гарних результатів заживлення виразки. Саме така тактика дає змогу зберегти кінцівку у тому випадку, коли реконструктивні судинні втручання виконати неможливо або пацієнт відмовляється від їх проведення.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Список літератури знаходиться в редакції.

UA/AVG/0317/0017

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»



Лікування гемороїдальної хвороби: індивідуальний комплексний підхід — найкраща відповідь на складний виклик

За матеріалами IV З'їзду колопроктологів України, 26-28 жовтня, м. Київ

Хронічний геморої (гемороїдальна хвороба) є дуже неприємною для хворого і в той же час досить непростюю у лікуванні патологією. Нерідко це захворювання настільки погіршує якість життя пацієнта, що потребує хірургічного лікування. Та навіть радикальні методи не виключають можливості рецидиву, не говорячи вже про те, що операція може мати певні ускладнення. Чи можна якимось чином покращити ситуацію — попередити прогресування геморою, мінімізувати ризик ускладнень та рецидиву після хірургічного втручання? Найліпшою відповіддю на цей непростий виклик є індивідуальний та комплексний підхід до кожного пацієнта, про що свідчить дослідження, проведене під керівництвом професора Миколи Івановича Тутченка. Результатами цієї роботи з учасниками IV З'їзду колопроктологів України поділився кандидат медичних наук Володимир Савич Андрієць.



В.С. Андрієць

На початку свого виступу доповідач зазначив надзвичайно високу актуальність проблеми геморою. Так, за даними епідеміологічних досліджень, захворюваність на геморої сягає 130-150 випадків на 1 тис. дорослого населення. Отже, приблизно кожна 7-8 доросла людина стикається з цією проблемою. У структурі колопроктологічних захворювань на геморої, за даними різних авторів, припадає 32-42%. На особливу увагу також заслуговує той факт, що близько 80% хворих на геморої знаходяться у найбільш працездатному віці — 25-55 років. Через це гемороїдальна хвороба завдає людству значних економічних збитків. Висока захворюваність на геморої, що спостерігається в останні десятиліття, напевно, пов'язана з особливостями життя сучасної людини (нераціональне харчування, тривале перебування у сидячому положенні тощо).

Що стосується етіопатогенезу, то тригерами розвитку геморою можуть бути часті закрепи, тривале сидіння, статичні фізичні навантаження тощо. Також є точка зору щодо спадкового характеру цієї патології, принаймні наявності спадкового дефекту сполучної тканини в ділянці анального каналу. Так, гемороїдальні сплетення разом зі слизовою оболонкою фіксовані до стінок анального каналу

зв'язкою Паркса і/або м'язом Трейца. При фрагментації і розтягуванні їх волокон (внаслідок зазначених вище причин) відбувається опущення анальної слизової оболонки, погіршення відтоку крові, стазу, гіперплазії кавернозної тканини.

Коли ж виникає потреба у лікуванні і в якому саме? Збільшена у розмірах кавернозна тканина анального каналу, що безпосередньо і має назву геморою, не є показом до лікування, тим більш для хірургічного. Профілактичній гемороїдектомії немає місця в арсеналі проктолога. Показанням до терапії є наявність клінічних симптомів, тобто гемороїдальна хвороба.

Залежно від тяжкості захворювання прийнято виділяти 4 ступені випадіння гемороїдальних вузлів:

I — внутрішні гемороїдальні вузли дещо збільшені, вибухають в просвіт анального каналу, періодично кровоточать;

II — випадіння гемороїдальних вузлів під час дефекації, самостійно вправляються в анальний канал;

III — випадіння гемороїдальних вузлів під час натужування, вправляються рукою;

IV — постійне випадіння гемороїдальних вузлів з неможливістю їх вправлення в анальний канал.

Лікування гемороїдальної хвороби, як підкреслив доповідач, є мистецтвом, що не має шаблонів й вимагає індивідуального підходу до кожного хворого. Та в цілому вважається, що на I-II стадії захворювання достатнім є консервативне чи мініінвазивне лікування (кріодеструкція, лігування латексними кільцями, перев'язка гемороїдальних артерій під контролем ультразвуку, склерозування, лазерна та інфрачервона коагуляція тощо), а ось на III-IV стадії варто вдаватися до хірургічного втручання.

Найчастішою операцією з приводу геморою є відкрита гемороїдектомія за Міліганом-Морганом, що передбачає видалення трьох груп гемороїдальних вузлів без ушивання післяопераційної рани. Вона є одним з радикальних втручань при геморої, але асоціюється з досить високою частотою ускладнень та довгим періодом реконвалесценції. Її модифікацією є закрита гемороїдектомія Фергюсона, коли післяопераційні рани після видалення вузлів зашиваються. Процес загоєння відбувається швидше, інтенсивність болю та частота ускладнень є меншими. Ще одним варіантом хірургічного лікування, що широко використовується за кордоном, є операція Лонго. При цьому проводиться кругова резекція слизової оболонки прямої кишки (вище зубчастої лінії) з подальшим підтягуванням і ушиванням, без видалення кавернозної тканини. У результаті цього гемороїдальні вузли підтягуються догори, зменшується їх кровопостачання, вони зменшуються в об'ємі. Та результати порівняльних клінічних досліджень демонструють досить високу частоту залишкових симптомів і рецидивів при використанні цієї методики.

Питання вибору тактики хірургічного лікування є досить непростим, зокрема

через те, що у багатьох пацієнтів можна водночас спостерігати вузли на різних стадіях. Чи варто в таких випадках видалити всі вузли за Міліганом-Морганом чи тільки ті, що збільшені до III-IV ст.? Оптимальним підходом, на думку авторів, є видалення вузлів, що збільшені до III-IV ст., та проведення деартеріалізації (з можливою мукопексією) вузлів I-II ст. Видаляти гемороїдальні вузли необхідно з максимальним збереженням анодерми і зашиванням післяопераційної рани, що прискорює загоєння. Деартеріалізацію можна проводити під візуальним контролем (ligation under vision, LUV). Не обов'язково для цього використовувати дороговартісне ультразвукове обладнання із доплером, адже в клінічних дослідженнях доведено схожу ефективність цих двох підходів.

Ще одним важливим аспектом лікування гемороїдальної хвороби є необхідність комплексного системного підходу. Лікування не може обмежуватися лише симптоматичними засобами під час загострення чи навіть оперативним лікуванням, яке, на жаль, не завжди виявляється достатньо радикальним. Так, за даними Т.К. Haussen та співавт. (1999), частота рецидиву після проведення операції Фергюсона у 1-2 квадрантах протягом 7 років спостереження становила 29%, у 3 квадрантах — 34%. За даними деяких досліджень (S.W. Arberman et al., 2000; D. Reinhard et al., 1995; S.W. Johansson et al., 2006), частота рецидивів після операції

Параметри	Основна група (n=153)	1-ша контрольна група (n=110)	2-га контрольна група (n=122)
Термін загоєння рани	20±0,5 дня	28±0,9 дня	18±0,8 дня
Рецидив захворювання	відсутній	відсутній	22 (18%)
Максимальна інтенсивність болювого синдрому (за 10-бальною ВАШ)	5 балів	8 балів	5 балів

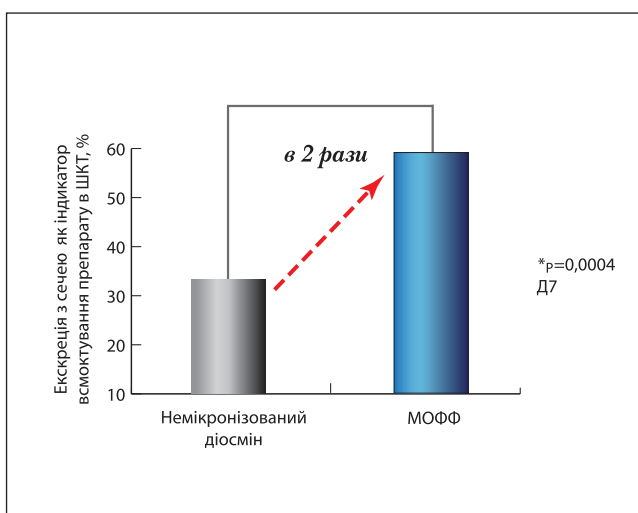


Рис. 1. Біодоступність очищеної мікронізованої фракції флавоноїдів (МОФФ, Детралекс®) та немікронізованого діосміну

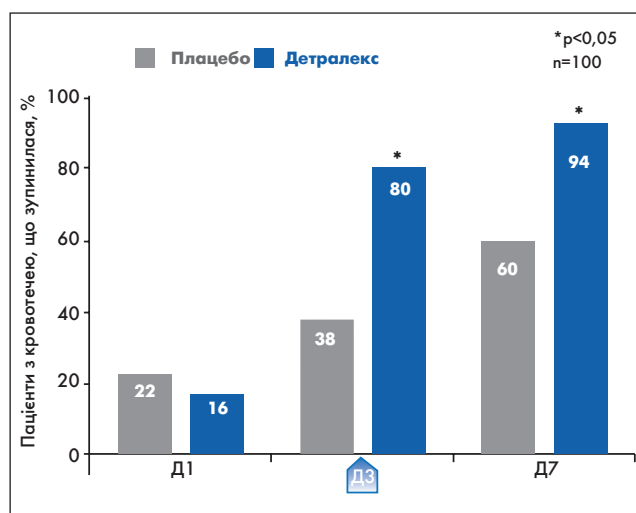


Рис. 2. Детралекс® дозволяє зупинити гемороїдальну кровотечу на третій день терапії у більшості пацієнтів

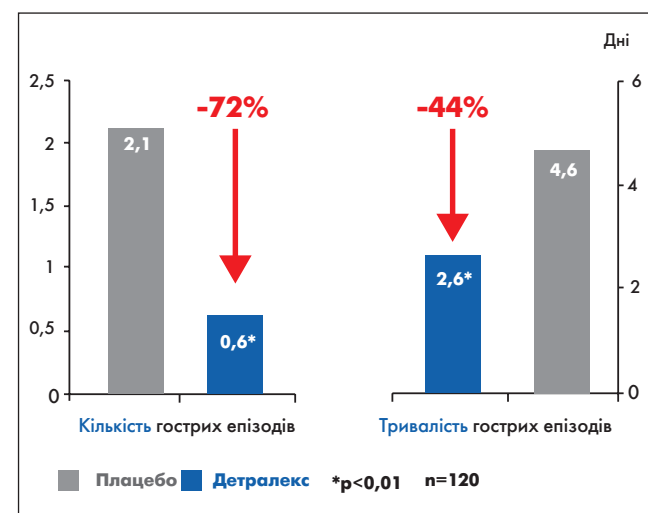


Рис. 3. Ефективність Детралексу у пацієнтів з гострими епізодами геморою

Мілігана-Моргана може сягати 15-25%, а частота ускладнень коливається в межах 2-12%. Ризик рецидиву пов'язаний з тим, що певна кількість кавернозної тканини залишається навіть після досить радикального втручання, отже, необхідно максимально виключити ті фактори, що будуть сприяти її збільшенню в майбутньому.

Комплексний системний підхід необхідний на всіх стадіях захворювання. На ранніх стадіях гемороєм він дозволяє зупинити прогресування патології чи навіть подолати її, а у поєднанні з хірургічним втручанням зменшує ризик ускладнень та рецидиву.

Такий системний підхід до лікування має включати:

- раціональне харчування (достатнє споживання рідини та клітковини);
- оптимальні фізичні навантаження та руховий режим (уникати тривалого статичного навантаження та тривалого сидіння, особливо на унітазі);
- нормалізацію акту дефекації (використання послаблювальних препаратів та інших лікарських засобів для корекції процесів травлення у випадку недостатньої ефективності раціонального харчування);
- венотоніки (Детралекс®).

На думку авторів, серед венотоніків особливої уваги заслуговує Детралекс® як препарат, що має унікальні фармакологічні характеристики та перевірений часом. Детралекс® містить цілий комплекс флеботропних речовин з групи флавоноїдів — діосмін, гесперидин, ізоройфолін, лінарин, діосметин. У препараті Детралекс® вони знаходяться у мікронізованому стані, що значно підвищує його біодоступність. Так, розмір частинок флавоноїдів становить 1,8 мкм, що приблизно в 20 разів менше, ніж у звичайних флеботоніках на основі флавоноїдів. R.C. Garner та співавт. (2002) показали, що всмоктування Детралексу в 2 рази краще, ніж немікронізованого діосміну (рис. 1). Крім того, серед усіх венотоніків саме Детралекс® має найпотужнішу доказову базу ефективності та безпеки при геморої.

Ефективність Детралексу в лікуванні гострого геморою продемонстрована в рандомізованому дослідженні M.C. Misra (2000) за участю 100 пацієнтів із гемороїдальною кровотечею. У 80% пацієнтів на 3-й день прийому Детралексу по 2 таблетки 3 рази на добу відзначено повне припинення кровотечі (рис. 2). Середній термін зупинки кровотечі в групі пацієнтів, які приймали Детралекс®, становив 4,9 доби, тоді як в контрольній групі цей показник відповідав 7 добам.

Докази ефективності призначення Детралексу до та після операції були отримані в дослідженнях L. LaTorre (2004) та Y.H. Ho (1995), котрі довели, що Детралекс® значно знижує ризик розвитку вторинної постгеморойдектомічної кровотечі — до >1 %, зменшує біль, тенезми і свербіж порівнянно з плацебо. Крім того, в цих дослідженнях було продемонстровано, що Детралекс® скорочує час післяопераційного відновлення і зменшує періанальний набряк. На додаток до швидкої й потужної захисної дії в післяопераційному періоді призначення Детралексу курсом більше двох місяців у дозі 2 таблетки на день знижує ризик розвитку рецидивів і зменшує їх кількість.

У дослідженні P. Godeberge показано, що прийом Детралексу в дозі 2 таблетки 1 раз на день протягом 2 місяців зменшував кількість гострих епізодів геморою на 72%, а їх тривалість — майже удвічі (рис. 3).

Щоб перевірити ефективність описаного вище індивідуального підходу до хірургічного втручання у поєднанні з комплексом системних заходів у пацієнтів з гемороїдальною хворобою, професор М.І. Тутченко з колегами провели відповідне дослідження. До нього включили 385 пацієнтів з хронічним гемороєм III-IV ст., що були прооперовані з 2010 по 2013 рік. Співвідношення жінок та чоловіків становило 1:1, середній вік пацієнтів — 34 роки (94,6% були особами працездатного віку).

Учасники дослідження були розподілені на три групи залежно від підходу до лікування. В основній групі (n=153) використовували індивідуальний підхід з видаленням гемороїдальних

вузлів III-IV ст., деартерилізацією вузлів I-II ст. (LUV) та комплексом системних заходів, що включав прийом Детралексу. Пацієнтам першої контрольної групи (n=110) виконували геморойдектомію за Міліганом-Морганом за наявності хоча б одного гемороїдального вузла, збільшеного до III-IV ст. Учасникам другої контрольної групи (n=122) проводили видалення лише вузлів III-IV ст.

Запропонована авторами методика індивідуального підходу відповідає сучасним тенденціям мініінвазивності і збереження малозмінених тканин. Завдяки використанню комплексу системних заходів, що включав прийом Детралексу, в основній групі отримані кращі результати ніж в обох

контрольних (табл. 1). Так, порівняно з I контрольною групою на 30% скорочується термін загоєння післяопераційних ран, на 3 бали зменшується інтенсивність післяопераційного болювого синдрому за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). У порівнянні з II контрольною групою, в основній групі рецидиви захворювання були відсутні.

Використання індивідуального системного підходу в лікуванні геморою дозволяє зменшити післяопераційний біль, скоротити тривалість післяопераційного періоду, та зменшити вірогідність розвитку рецидивів, але зберегти при цьому радикальність втручання.

Підготувала **Наталія Міщенко**



ДЕТРАЛЕКС® 500 МГ
Мікронізована очищена флавоноїдна фракція
60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

НАЙПОТУЖНІШИЙ ВЕНОТОНІК^{1,2}

*** ЛІДЕР В УКРАЇНІ І В СВІТІ**

Висновок зроблено на підставі даних досліджень: 1. Albert F.A. Мета-аналіз досліджень ефективності основних венотонічних препаратів щодо впливу на венотонічний набряк циклоток. // Int Angiol. — 2012. — 31 (4). — P. 310-315. 2. Cospi M., Dominici A. Подвійне сліпе дослідження фармакокінетики та клінічної ефективності 5682 SE в лікуванні венотонічної недостатності. Переваги нової форми мікронізованої фракції. // Int Angiol. — 1989. — 8. — P. 61-65. * Лідер в Україні у роздрібних продажах згідно аналітичних даних Proxima Ukraine, MAT Dec 2016. 16 Products registered as medical drugs (no zaput); лідер в світі згідно аналітичних даних IMS Worldwide 53 countries. Top Product CSC. units MAT Q1 2016. Products registered as medical drugs (no zaput).
Інформація про препарат. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. Код АТХ C05C A53. Показання. Симптоматичне лікування венотонічної недостатності (важкість у ногах, біль, нінні судини, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Призначається дорослим. Венотонічна недостатність. Рекомендована доза становить 2 таблетки на добу: 1 таблетка — вдень та 1 таблетка — ввечері під час їди. Після тижня застосування можна приймати 2 таблетки на добу одноразово під час їди. Гемороїдальна хвороба. Лікування епізодів гострого геморою: по 6 таблеток на добу упродовж 4 днів, потім по 4 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Приймаючи під час їди. Добову кількість таблеток розподілити на 2-3 прийоми. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини. Особливості застосування. Застосування цього лікарського засобу при гострому геморої не замінює специфічної терапії та не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. У разі якщо упродовж короткого курсу лікування симптоми не зникають швидко, слід провести проктологічне обстеження та переглянути терапію. При порушеннях венозного кровообігу більш ефективним є поєднання терапії з дотриманням таких рекомендацій щодо способу життя: уникати надто довгого знаходження на сонці, тривалого перебування на ногах, надлишкової маси тіла; ходити пішки та у деяких випадках носити спеціальні панчохи для покращення кровообігу. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Вагітним жінкам Детралекс® слід застосовувати з обережністю. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем. Дослідження не виявили тератогенної дії препарату, про побічні ефекти не повідомлялося. Годування груддю. Через відсутність даних щодо його проникнення у грудне молоко застосування у період годування груддю необхідно уникати. Побічні реакції. Часто: діарея, диспепсія, нудота, блювання. Рідко: запаморочення, головний біль, нездужання, свербіж, висипання, кропив'янка. Нечасто: копіт. Частота невідома: зольований набряк обличчя, губ, повік. У виняткових випадках — набряк Квінке. Біль в абдомінальній ділянці. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження щодо впливу флавоноїдної фракції на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводились. Однак, відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції Детралекс® не впливає або має незначний вплив на цю здатність. Передозування*. Упаковка. По 15 таблеток у блистері; по 2 або 4 блистери в коробці. Категорія відпуску. Без рецепта. Заявник. ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВІ/LES Laboratoires Servier.
¹ Детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату від 11.01.2016, №6, P/n № UA/4329/01/01.
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна» 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.

www.varicosu-net.com

SERVIER
www.servier.ua

С.О. Дубров, д.мед.н, професор, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; О.Ю. Сорокіна, д.мед.н, професор, ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія»; К.А. Дуброва, Г.Б. Славути, Київська міська клінічна лікарня № 17

Актуальність проблеми сепсису у світі та в Україні

Сепсис на сьогоднішній день лишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної охорони здоров'я в світі. Згідно з даними офіційної статистики США щороку від сепсису помирають близько 200 тис. осіб. В Україні адекватна статистика та оцінка частоти виникнення сепсису, на жаль, відсутня. Важливість проблеми сепсису та септичного шоку (СШ) зумовлена високою частотою та значною поширеністю цього захворювання. Високий відсоток захворювання припадає на післяопераційні ускладнення, що, в свою чергу, пов'язано зі збільшенням питомої ваги інвазивних лікувальних та діагностичних методик, зростанням частоти проведення складних оперативних втручань, збільшенням поширеності хронічних захворювань, що ускладнюють перебіг хвороби (цукровий діабет, вірусні гепатити В, С, ВІЛ-інфекція, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), ревматизм тощо), проведенням променевої та хіміотерапії, поширенням вживання системних кортикостероїдів, відсутністю заходів інфекційного контролю та, найважливіше, неконтрольованим призначенням та вживанням антибіотиків і, як наслідок, зростанням питомої ваги резистентної флори, як госпітальної, так і в позалікарняних умовах.

Незважаючи на значні успіхи сучасної медицини, летальність пацієнтів внаслідок сепсису та СШ лишається вкрай високою та становить від 20-40% при сепсисі до 60-80% — при СШ.

Визначення сепсису, тяжкого сепсису та СШ були сформульовані у 2001 році, однак, зважаючи на низку суперечливих визначень та діагностичних критеріїв, за ініціативою Європейського товариства інтенсивної терапії та медицини надзвичайних станів (European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine), Європейського товариства анестезіологів (European Society of Anesthesiology) та інших 30 професійних товариств було ініційовано скликання цільової групи експертів з досвідом роботи в цій області з метою перегляду визначення та термінів сепсису і СШ, а також сприяння більш ранній та максимально доступній для клініцистів діагностиці сепсису. Результати цього консенсусу були опубліковані в журналі JAMA в березні минулого року «The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)» [1].

Патогенез сепсису є досить складним, однак його можна описати простими словами, як прогресування та генералізацію «локальної» інфекції, що пов'язано з неконтрольованим розмноженням мікроорганізмів, вивільненням екзотоксинів у вогнищі інфекції в поєднанні зі зниженням власних факторів захисту організму. Внаслідок прогресування запального процесу, викликаного мікроорганізмами, відбувається масивна продукція медіаторів запалення, активація специфічних та неспецифічних ланок імунного захисту. Оскільки головною мішенню цих медіаторів є ендотелій судин, пряме або опосередковане пошкодження ендотелію призводить до порушення проникності судин, зменшення інтенсивності кровотоку і, як наслідок, ішемії органів і тканин, розвитку та прогресування поліорганної недостатності.

СШ визначається як пов'язаний з сепсисом стан, що проявляється крайнім ступенем циркуляторних, клітинних та метаболічних порушень з більшим ризиком смерті порівняно з власне сепсисом.

Пацієнти з СШ можуть бути клінічно ідентифіковані за потребою в вазопресорній підтримці (з метою досягнення цільового середнього артеріального тиску (САТ) ≥ 65 мм рт. ст.), рівнем лактату сироватки більше 2 ммоль/л (>18 мг/дл) за умови відсутньої гіповолемії.

Основні збудники сепсису

Раннє визначення патогенного збудника у хворого на сепсис є вкрай важливим та відповідальним завданням

клініциста з огляду на ефективність та своєчасність призначення адекватної антибактеріальної терапії (АБТ). Зрозуміло, що в більшості випадків лікар не має можливості отримати данні щодо збудника інфекції в перші години і навіть дні від початку захворювання, отже, АБТ слід призначати емпірично. Слід зауважити, що емпірична АБТ не означає призначення антибактеріального препарату «в сліпу», при виборі антибіотика лікар повинен брати до уваги ймовірність потенційного збудника або збудників залежно від умов виникнення захворювання (госпітальна або позалікарняна інфекція), локалізації первинного вогнища, тривалості захворювання, попереднього прийому антибактеріальних препаратів, супутньої патології тощо.

Від правильного вибору та своєчасного застосування антибактеріального препарату значною мірою залежить результат лікування пацієнта з сепсисом. Так, в дослідженні Kumar було показано, що затримка з призначенням адекватного антибактеріального препарату пацієнтам з сепсисом та СШ на 1 годину призводить до зростання ризику смерті хворого на 7,6% [2]! Більшість дослідників вказують на вирішальне значення вибору адекватного антибактеріального препарату стосовно виживання хворих з сепсисом та СШ.

При «позалікарняному» сепсисі збудниками з високою ймовірністю будуть штами умовно патогенних мікроорганізмів, в багатьох випадках чутливих до більшості антибактеріальних препаратів (захищені пеніциліни, фторхінолони, захищені цефалоспориноли тощо). За умови виникнення «нозокоміального» сепсису в ролі збудників найчастіше виступають штами полірезистентних госпітальних мікроорганізмів; в такому випадку при виборі антибактеріального препарату слід орієнтуватись на мікробний пейзаж відділення та результати попередніх бактеріологічних досліджень цього відділення з урахуванням первинної локалізації запального вогнища. Часто клініцисту доводиться призначати комбінацію антибактеріальних препаратів з метою «перекриття» всіх ймовірних збудників, з наступною деескалацією, тобто корекцією АБТ відповідно до результатів антибіотикограми.

Діагностика сепсису та септичного шоку

Критерії синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), прийняті в попередніх рекомендаціях (International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012), не обов'язково вказують на зміни, небезпечні або загрозливі для життя хворого. За новими критеріями, сепсис — це загрозлива для

життя органа дисфункція, що виникає внаслідок порушення відповіді хазяїна на інфекцію.

Септичний шок — гіпотензія на тлі адекватної інфузійної терапії та підтримки вазопресорами та рівень лактату ≥ 2 ммоль/л. Термін «тяжкий сепсис» в нових рекомендаціях виключено, оскільки поліорганна недостатність, на думку експертів, повинна розглядатися як складова сепсису, а не його ускладнення.

Також експертами було прийнято нову шкалу для оцінки підозри на сепсис в ранньому періоді: шкала qSOFA, що включає лише три прості для оцінки клінічні критерії, не потребує додаткових інструментальних досліджень та досвіду лікаря, а саме: зміна стану свідомості, зниження артеріального тиску, наявність тахіпное понад 22 за 1 хвилину. Наявність 2 або більше балів за цією шкалою може бути розглянуто як початкова стадія розвитку сепсису за наявності вогнища інфекції.

При підозрі на сепсис, за умови позитивної відповіді при оцінці за шкалою qSOFA, слід оцінити хворого за шкалою SOFA, в яку входить лабораторна діагностика, спрямована на визначення органної дисфункції. Важливий показник — рівень лактату, збільшення якого більше 2 ммоль/л у поєднанні з прогресуючою гіпотензією на тлі адекватної інфузійної та вазопресорної підтримки є підставою для встановлення діагнозу СШ [1].

В січні 2017 року в журналі Intensive Care Medicine представлено оновлені рекомендації щодо діагностики і лікування сепсису та СШ, ключові положення яких ми приводимо нижче [3].

Початкова інфузійна терапія

Інфузійну терапію рекомендовано розпочинати негайно з внутрішньовенного введення розчинів кристалічних (перевага віддається збалансованим розчинам), щонайменше 30 мл/кг протягом перших 3 годин, після чого слід провести переоцінку об'єму інфузійної терапії, ґрунтуючись на показниках моніторингу гемодинаміки. Початковим цільовим показником у пацієнтів з СШ, які потребують вазопресорної підтримки, є САТ 65 мм рт. ст.

Для початкової ресусcitaції також рекомендоване використання розчину альбуміну в доповнення до кристалічних, а також для подальшого заміщення внутрішньосудинного об'єму у випадку, коли пацієнти потребують значного об'єму кристалічних. Згідно з даними протоколів не рекомендовано застосування розчинів гідроксигетилкрохмалю для відновлення об'єму циркулюючої крові у хворих з сепсисом та СШ.

Рівень лактату сироватки крові є маркером гіперперфузії тканин, а його



С.О. Дубров

нормалізація — критерієм ефективності проведення інтенсивної терапії [3, 4].

Антибактеріальна терапія

Авторами настанов рекомендовано якнайшвидше внутрішньовенне введення антибактеріальних препаратів після встановлення діагнозу сепсису та/або СШ (протягом 1 години).

Емпірична АБТ повинна призначатись з урахуванням всіх ймовірних збудників, одним або декількома антибактеріальними препаратами (в тому числі, враховуючи вірогідність грибкової та вірусної етіології). Комбінована емпірична АБТ передбачає призначення щонайменше двох антибактеріальних препаратів різних класів, спрямованих на найбільш вірогідних бактеріальних збудників.

Після ідентифікації збудника слід зв'язати емпіричну АБТ відповідно до чутливості виділеного збудника/збудників (деескалація).

Тривалість АБТ, навіть для серйозних інфекцій, пов'язаних з сепсисом та СШ, в більшості випадків не повинна перевищувати 10 діб. Більш тривалі курси АБТ можуть мати місце у хворих з уповільненою клінічною відповіддю; наявністю вогнища інфекції; бактеріємії, що спричинена резистентними до оксациліну штамами золотистого стафілококу; деякими грибковими та вірусними інфекціями; у хворих з імуносупресією (в тому числі нейтропенії).

Визначення рівня прокальцитоніну може використовуватися з метою прийняття рішення щодо припинення АБТ та скорочення її тривалості.

Вазоактивні засоби

Норадреналін (norepinephrine) є препаратом першого вибору вазопресорів у хворих з СШ. З метою підтримки цільового показника САТ та зниження дози норадреналіну можливе використання вазопресину (до 0,03 од/хв) або адреналіну. Застосування дофаміну як альтернативного вазопресорного препарату може мати місце у пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахіаритмій та/або абсолютною брадикардією. Використання дофаміну рекомендоване у пацієнтів, які мають явні ознаки стійкої гіперперфузії, за умови адекватної інфузійної та вазопресорної терапії.

Кортикостероїди

Експерти не рекомендують рутинне застосування доведеного гідрокортизону для лікування пацієнтів з СШ, якщо адекватна рідинна ресусcitaція та вазопресорна терапія здатні стабілізувати гемодинаміку. Якщо цього досягти неможливо, допустимим є доведення застосування гідрокортизону в дозі 200 мг/добу.

Препарати крові

Трансфузія еритроцитарної маси рекомендована за умови зниження концентрації гемоглобіну $<7,0$ г/дл у дорослих

пацієнтів за відсутності ішемічної хвороби серця, ХОЗЛ, тяжкої гіпоксемії та гострої крововтрати. Еритропоетин не рекомендовано для лікування анемії у хворих з сепсисом та СШ. Свіжозаморожену плазму не рекомендовано використовувати для корекції порушень системи згортання крові за відсутності ознак кровотечі або запланованих інвазивних процедур.

Профілактична трансфузія тромбоцитів показана, якщо їх кількість $<10 \times 10^9/\text{л}$, за відсутності явної кровотечі і при кількості $<20 \times 10^9/\text{л}$, якщо пацієнт має суттєвий ризик кровотечі. Більш високий рівень тромбоцитів ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) рекомендується при активній кровотечі, операції або інвазивних процедурах.

Імуноглобуліни

Автори рекомендацій не радять застосування доведеного імуноглобуліну у хворих з сепсисом та СШ.

Антикоагулянти

Експерти не рекомендують застосування антитромбіну, немає даних щодо ефективності призначення тромбомодуліну та гепарину для лікування сепсису та СШ.

Штучна вентиляція легень

Рекомендовано застосування цільового дихального об'єму 6 мл/кг порівняно з 12 мл/кг для дорослих пацієнтів з сепсис-індукованим гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), верхня межа тиску плато повинна становити не більше 30 см вод. ст. У хворих з тяжкою формою сепсис-індукованого ГРДС, при співвідношенні $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ рекомендовано застосування рекрутмент-маневру та вентиляції в положенні на животі.

Не рекомендовано проведення високочастотної штучної вентиляції легень (ШВЛ) у дорослих пацієнтів з сепсис-індукованим ГРДС, а також тривале застосування м'язових релаксантів (понад 2 доби).

Седація

Автори рекомендацій звести до мінімуму подовжену та періодичну седацію пацієнтів з сепсисом, яким проводять ШВЛ.

Контроль глікемії

Починати введення інсуліну слід при рівні глюкози крові (після двократного визначення) понад 180 мг/дл (>10 ммоль/л). Рекомендовано контролювати глікемію кожні 1-2 години до того часу, поки рівень глюкози крові та швидкість інфузії інсуліну не будуть сталими, після чого контроль глікемії проводиться кожні 4 години. Якщо у хворого встановлено артеріальний катетер, проби крові рекомендовано брати саме з нього (не капілярну кров).

Введення соди (натрію гідрокарбонату)

Автори не рекомендують рутинне застосування розчину бікарбонату натрію з метою покращення показників гемодинаміки та/або зменшення потреби в вазопресорній підтримці за умови рівня $\text{pH} \geq 7,15$.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень

У хворих з сепсисом та СШ рекомендують проведення фармакологічної тромбoproфілактики шляхом застосування нефракціонованого (НФГ) або низькомолекулярного гепарину (НМГ) за умови відсутності протипоказань до застосування, перевагу віддають НМГ перед НФГ. За умови протипоказання до застосування фармакологічної профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) рекомендоване застосування механічних заходів профілактики (переміжна компресія нижніх

кінцівок), оптимальним методом профілактики ВТЕ є комбінація фармакологічних та механічних засобів.

Профілактика стресових виразок ШКТ

Настанови рекомендують проводити профілактику стрес-індукованих виразок у пацієнтів з сепсисом та СШ за умови наявності факторів ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі (ШКК). З метою профілактики ШКК рекомендоване застосування препаратів групи інгібіторів протонної помпи та антагоністів H_2 -гістамінових рецепторів. Не рекомендовано проводити профілактику стресових виразок у пацієнтів без факторів ризику розвитку ШКК.

Нутритивна підтримка

Слід віддавати перевагу ентеральному харчуванню пацієнтів з сепсисом та СШ, якщо це можливо. Автори рекомендацій пропонують застосування раннього трофічного/низькокалорійного ентерального харчування у пацієнтів в критичному стані з сепсисом та/або СШ залежно від переносимості харчування хворим.

Не рекомендовано використання омега-3 жирних кислот, аргініну та глутаміну в якості імунного додатку до нутритивної підтримки у пацієнтів в критичному стані. Також настанова не рекомендує проведення постійного моніторингу залишкового об'єму шлунка (застою) у пацієнтів з сепсисом та СШ. Контроль залишкового шлункового об'єму може мати місце у хворих з високим ризиком аспірації (для пацієнтів з нехірургічним сепсисом та СШ).

Хворим з порушенням моторики шлунка рекомендоване застосування прокінетиків (метоклопрамід, еритроміцин) або проведення постпілоричного харчування шляхом встановлення інтестинального зонду.

Після останніх публікацій щодо визначення поняття сепсису та СШ, рекомендацій щодо проведення заходів інтенсивної терапії в профільних медичних часописах активно продовжуються обговорення та наукові дискусії, особливої уваги заслуговують питання обґрунтування об'єму та складу інфузійної терапії сепсису та СШ. L. Byrne, F. Van Haren роблять висновок, що новітня історія інфузійної терапії вчить нас тому, що агресивно надмірні спроби «нормалізувати фізіологію», зосередивши увагу на цифрах, можуть бути шкідливим для хворого, найбільш важливим внеском, спрямованим на покращення лікування пацієнтів інтенсивної терапії, було вилучення неефективних та потенційно небезпечних методів лікування сепсису та СШ [5]. Станом на 2017 рік ми маємо нові визначення та протоколи лікування пацієнтів з сепсисом та СШ, однак дискусія та пошук нових ефективних методів лікування продовжуються.

Література

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. — 2016. — Т. 315. — N. 8. — P. 801-810.
2. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // Crit Care Med. 2006 Jun; 34(6): 1589-96.
3. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. [et al] // Intensive Care Med. — 2017. — P. 1-74. Онлайн версія DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
4. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? / L. Byrne, F. Van Haren // Ann Intensive Care. 2017; 7: 4. Published online 2017 Jan 3. doi: 10.1186/s13613-016-0231-8.
5. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? / L. Byrne, F. Van Haren // Ann Intensive Care. 2017; 7: 4. Published online 2017 Jan 3. doi: 10.1186/s13613-016-0231-8.



Уважаемые коллеги!

Одесский национальный медицинский университет, Ассоциация анестезиологов Украины, Ассоциация анестезиологов Одесской области и Одесское научно-практическое общество гемостазиологов, анестезиологов и реаниматологов приглашают Вас принять участие в Курсе лекций № 6 Комитета Европейского образования в анестезиологии «Специальные вопросы периоперационной медицины» «Specific Domains of Perioperative Medicine» 22-24 мая 2017 года, а также в IV Международном конгрессе по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl» 23-25 мая 2017 года.

В работе Конгресса примут участие известные европейские и украинские ученые и лекторы, такие как:

Ph. Scherpereel (Лилль, Франция),
P. Pelosi (Варезе, Италия),
A. Иоскович (Израиль),
A. Злотник (Израиль),
M. Дубилет (Израиль),
D. Duda (Майнц, Германия),
P. Pittermann (Майнц, Германия),
T. Kerz (Майнц, Германия),
B. Tuysakov (Краков, Польша),
E. Чумаченко (Париж, Франция),
K.M. Лебединский (Санкт-Петербург, РФ),
E.M. Шифман (Москва, РФ),
A.H. Кондратьев (Санкт-Петербург, РФ),
Ю.С. Александрович (Санкт-Петербург, РФ),
B. Кузьков (Архангельск, РФ),
Е.А. Кондратьева (Санкт-Петербург, РФ),
И.И. Тютрин (Томск, РФ),
Л.В. Усенко-Новицкая (Днепр),
B.B. Сулов (Киев),
С.А. Дубров (Киев),
B.И. Черний (Киев),
Л.А. Мальцева (Днепр),
Е.Ю. Сорокина (Днепр),
Е.Н. Клигуненко (Днепр),
B.И. Снисарь (Днепр),
С.Н. Гриценко (Запорожье),
Ю.Ю. Кобеляцкий (Днепр),
A.H. Нестеренко (Краматорск),
P.A. Ткаченко (Киев),
Я.М. Пидгирный (Львов) и многие другие.

Местом проведения Курса лекций СЕЕА, как и всегда, будут Университетские клиники Одесского национального медицинского университета. А местом проведения Конгресса будет уже полюбившийся всем конференц-комплекс на берегу Черного моря (санаторий «Аркадия»), располагающий 3 секционными залами, залом для выставки медицинских компаний, а также уютными номерами для проживания.

Регистрационный взнос для участников Конгресса составит:

- 800 грн. до 01.04.2017,
- 900 грн. до 01.05.2017,
- 1000 грн. при оплате на месте.

Просим пройти предварительную регистрацию, заполнив анкету участника Конгресса: <https://goo.gl/forms/tPjnpLd23S47yiN1l>.

Анкета участника Курса лекций СЕЕА — <https://goo.gl/forms/qaavp47sBopTgLGq1>.

По вопросам участия в Курсе лекций СЕЕА обращаться на e-mail: ceea.odessa@gmail.com

По вопросам участия в Конгрессе обращаться на e-mail: hotelbsp@gmail.com

Для участников Конгресса действуют специальные цены на размещение в санатории «Аркадия» и близлежащих гостиницах. Просим обращаться заранее по причине большой загруженности отелей.

Контакты:

e-mail: hotelbsp@gmail.com
тел.: (093) 448 18 28.

С уважением, заслуженный деятель науки и техники, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии с последипломной подготовкой, председатель Ассоциации анестезиологов Одесской области, председатель Одесского научно-практического общества гемостазиологов, анестезиологов и реаниматологов, директор Украинского центра СЕЕА в г. Одессе, член Комитета Европейского образования в анестезиологии, доктор медицинских наук, профессор Олег Александрович Тарабрин.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ЦЕФОБОЦИД

Цефоперазон



ЦЕФОБОЦИД:

- висока ефективність лікування інфекцій жовчовивідних шляхів та органів черевної порожнини;
- безпечне використання при нирковій патології, особливо в умовах зниження фільтраційної здатності нирок.

ЦЕФОПЕКТАМ:

- виражена дія на штами, чутливі до цефоперазону;
- запобігання деструкції цефоперазону дією β -лактамаз стійких мікроорганізмів;
- синергізм дії (зниження приблизно в 4 рази мінімальних концентрацій, що пригнічують мікроорганізми, в комбінації, порівняно з такими концентраціями для кожного компонента окремо).

ЦЕФОПЕКТАМ

Цефоперазон + Сульбактам



ЦЕФТРАКТАМ

Цефтріаксон + Сульбактам



ЦЕФТРАКТАМ:

- виражена дія на штами, чутливі до цефтріаксону;
- зниження в декілька разів МІК у порівнянні з цефтріаксоном;
- найтриваліший період напіввиведення з усіх відомих цефалоспоринов III покоління.

БХФЗ  bcrr

www.bcrr.com.ua

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
вул. Миру, 17, м.Київ, Україна, 03134
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФОБОЦИД. Р.п. МОЗ України № UA/9239/01/01 від 06.09.2013. Склад: 1 флакон містить 1 г цефоперазону. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринові III покоління. Цефоперазон. Код АТС J01D D12. Показання. Інфекції дихальних шляхів; інфекції сечовивідних шляхів; перитоніт, холецистит та інші інтраабдомінальні інфекції. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Звичайна добова доза становить 2-4 г/добу, розподілена на рівні частини, що вводяться кожні 12 годин. Побічні реакції: анафілактичні реакції, лейкопенія, анемія, подовження протромбінового часу, псевдомембранозний коліт. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФОПЕКТАМ Р.п. МОЗ України № UA/13412/01/01; UA/13412/01/02 від 20.01.14. Склад: 1 флакон містить: (500 мг цефоперазону + 500 мг сульбактаму) або (1 г цефоперазону + 1 г сульбактаму). Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринові III покоління. Код АТС J01D D62. Показання. Інфекції дихальних шляхів; перитоніт, холецистит, холангіт; запальні захворювання органів малого тазу. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Звичайна доза препарату становить 2-4 г на добу в /в або в /м, в еквівалентно розділених дозах кожні 12 годин. Побічні реакції: лейкопенія, зниження рівня гемоглобіну та /або гематокриту, дефіцит вітаміну К, анафілактичні реакції, кандидамікоз. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕФТРАКТАМ Р.п. МОЗ України № UA/13736/01/01; UA/13736/01/02 від 10.07.2014. Склад: 1 флакон містить 500 мг цефтріаксону + 250 мг сульбактаму або 1000 мг цефтріаксону + 500 мг сульбактаму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринові III покоління. Код АТС J01D D54. Показання. Інфекції дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції нирок та сечовивідних шляхів; гонорея; профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях. Спосіб застосування та дози. Добова доза для дорослих і дітей віком від 12 років становить 1,5-3 г препарату 1 раз на добу. Дозу 3 г рекомендується вводити у вигляді в /в інфузії. Побічні реакції: діарея, нудота, панкреатит, шлунково-кишкова кровотеча, преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі, підвищення білірубіну. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Ефективність та безпечність цефалоспоринів у терапії нозокоміальних інфекцій

Створення та впровадження в клінічну практику антибіотиків класу цефалоспоринів справедливо вважається однією з найважливіших подій в історії хіміотерапії бактеріальних інфекцій. На сьогодні за низкою таких важливих параметрів, як спектр антибактеріальної активності, фармакокінетика, безпека, цефалоспори́ни перевершують антибіотики багатьох інших класів. Ось чому цефалоспори́ни посідають одне з перших місць за частотою клінічного використання серед усіх антимікробних препаратів. Важлива роль належить цефалоспори́нам у лікуванні та профілактиці хірургічних інфекцій. Передусім це стосується представників цефалоспори́нів III і IV поколінь, які характеризуються більш широким спектром дії та підвищеним рівнем антимікробної активності щодо грамнегативних бактерій. Показання до застосування цих препаратів залежать від особливостей їхньої антимікробної активності і фармакокінетичних характеристик, які ми докладно розглянемо в цьому огляді.

Відкриття цефалоспори́нів справедливо пов'язують з іменем науковця Джузеппе Бротцу (G. Brotzu), який на початку 40-х років XX століття висловив припущення, що періодичне самоочищення стічних вод на Сардинії зумовлене інгібуючою активністю певних мікроорганізмів. У 1945 р. йому вдалося виділити гриб *Serphalosporium ascremonium*, що мав виражену антибактеріальну активність стосовно грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Надалі з продуктів обміну цього гриба вдалося виділити бактеріцидну субстанцію — цефалоспорин С, що стала вихідною речовиною для отримання 7-аміноцефалоспоронової кислоти — структурної основи всіх цефалоспори́нів. У 1962 р. у клінічну практику був введений перший антибіотик класу цефалоспори́нів — цефалоридин, проте широке клінічне застосування цефалоспори́нів розпочалося тільки наприкінці 70-х років.

Цефалоспори́ни являють собою біциклічні сполуки, які складаються з бета-лактамних і дигідротіазинового кілець. Обидва кільця утворюють 7-аміноцефалоспоронову кислоту — загальне ядро молекули цефалоспори́нів. При цьому модифікація хімічної структури 7-аміноцефалоспоронової кислоти супроводжується суттєвими змінами властивостей (антибактеріальної активності, параметрів фармакокінетики тощо) відповідного з'єднання.

Антибактеріальна активність цефалоспори́нів, як і інших бета-лактамних антибіотиків, насамперед зумовлена гальмуванням синтезу пептидоглікану — структурної основи мікробної стінки. Тобто цефалоспори́ни чинять бактерицидну дію. Вони найбільш ефективні стосовно тих бактеріальних клітин, що активно ростуть і розмножуються. Саме тому спостерігається істотне зниження ефективності цефалоспори́нів під час поєднання з препаратами бактериостатичної дії.

На сьогодні відомо близько 50 цефалоспори́нів, і це спричиняє чималі труднощі під час вибору потрібного препарату в тому чи іншому клінічному випадку. Водночас їм притаманні деякі спільні властивості.

Так, цефалоспори́ни легко проникають у різні тканини й середовища організму, включаючи легені, органи малого тазу, перикард, очеревину, плевру, синовіальні оболонки. Здатність долати гематоенцефалічний бар'єр і створювати терапевтичні концентрації в спинномозковій рідині найбільшою мірою виражена у цефалоспори́нів III покоління — цефотаксиму, цефтріаксону і цефтазидиму, а також цефепіму, що належить до цефалоспори́нів IV покоління.

Більшість цефалоспори́нів практично не метаболізуються і виводяться нирками, створюючи високі концентрації цих препаратів у сечі, які можуть у кілька разів перевищувати мінімальну

інгібуючу концентрацію для більшості актуальних збудників інфекцій сечових шляхів. Ось чому цефалоспори́ни в середньотерапевтичних дозах є препаратами вибору в лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів.

Водночас при зниженні клубочкової фільтрації швидкість елімінації цефалоспори́нів падає. Тому в пацієнтів із нирковою недостатністю необхідне відповідне зменшення дози антибактеріального препарату. Винятком із цього правила є цефтріаксон і цефоперазон, які екскретуються переважно із жовчю. Також ці препарати не видаляються при гемодіалізі, тому в разі проведення цієї процедури не потрібно додаткового підвищення дози антибіотика.

На відміну від фторхінолонів і аміноглікозидів бактеріцидна дія цефалоспори́нів не є дозозалежною. Тобто для забезпечення максимальної ефективності препарату необхідно, щоб його концентрація у крові тривалий час перевищувала мінімальну інгібуючу. У зв'язку з цим слід сувородотримуватися рекомендацій щодо періодичності введення цефалоспори́нів.

Цефалоспори́ни також відрізняються за часом збереження терапевтичної концентрації у плазмі крові, тому кратність їх введення в організм є різною. Так, час збереження терапевтичної концентрації у цефалоспори́нів I покоління становить 3-4 год (їх вводять 6 разів на добу), у препаратів II покоління — 6-8 год (вводять 3 рази на добу), у цефалоспори́нів III покоління — 12-24 год (вводять 1-2 рази на добу), у препаратів IV покоління — 8-12 год (вводять 2-3 рази на добу).

Використання цефалоспори́нів I і II поколінь у хірургічній практиці сьогодні обмежується періопераційною профілактикою інфекційних ускладнень і лікуванням інфекцій шкіри та м'яких тканин. Це пояснюється їхнім достатньо вузьким спектром активності — переважно стосовно грам-позитивних коків.

Цефалоспори́ни III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефтизоксим, цефіксим і цефтибутен) мають високу природну активність стосовно практично всіх представників сімейства *Enterobacteriaceae*, включаючи мікроорганізми, які продукують β-лактамази широкого спектра. Стійкість *E. coli* і *Klebsiella spp.* найчастіше зумовлена продукцією β-лактамаз розширеного спектра дії. Також ці препарати активні щодо менінгококів, респіраторних патогенів (*H. influenzae* і *M. catarrhalis*), у тому числі щодо штамів зі зниженою чутливістю до пеніциліну. Сьогодні цефалоспори́ни III покоління посідають важливе місце в лікуванні госпітальних інфекцій. Зокрема, цефалоспори́ни III покоління зарекомендували себе як ефективні препарати при лікуванні нозокоміальних інфекцій, викликаних чутливими до них збудниками (ранева

інфекція, ускладнена інфекція сечовивідних шляхів, тяжкі інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів). Однак якщо лікування нозокоміальної інфекції проводять емпірично (тобто за відсутності мікробіологічного діагнозу), то необхідно пам'ятати про можливу участь у розвитку інфекційного процесу мікрофлори, резистентної до цефалоспори́нів III покоління (синьогнійна паличка, метицилінрезистентні стафілококи). У зв'язку з цим під час проведення емпіричної терапії тяжкої нозокоміальної інфекції, як правило, призначають цефалоспорин у комбінації з аміноглікозидом. Водночас такі препарати, як цефтазидим і цефоперазон, проявляють високу активність проти *P. aeruginosa*. Їх рекомендують призначати при тяжких позалікарняних і нозокоміальних інфекціях різної локалізації у разі підтвердженої або ймовірної етіологічної ролі *P. aeruginosa* та інших неферментуючих мікроорганізмів.

Високу ефективність цефалоспори́нів III покоління демонструють у лікуванні інтраабдомінальних інфекцій та інфекцій малого тазу. Ці препарати також часто призначають з метою лікування гострого неускладненого циститу та пієлонефриту.

Цефалоспори́ни IV покоління характеризуються більш широким спектром дії, аніж препарати I-III поколінь. При цьому вони однаково високоактивні стосовно грамнегативної і грампозитивної флори. Цефалоспори́ни IV покоління впливають на мультирезистентні мікроорганізми, стійкі до дії бета-лактамаз розширеного спектра дії й ефективні стосовно анаеробів. Це пов'язано з високою спорідненістю зазначених препаратів із пеніциліноподібними білками, що дозволяє їм легко проникати крізь мембрану бактеріальної клітини й створювати високі внутрішньоклітинні концентрації.

Цефалоспори́ни IV покоління насамперед показані для емпіричної терапії тяжких госпітальних інфекцій: пневмонії з тяжким перебігом, у тому числі вентилятор-асоційованої, сепсису, ітраабдомінальних та гінекологічних інфекцій (у поєднанні з антианаеробними засобами), інфекцій у відділенні інтенсивної терапії, інфекцій в онкологічних хворих, у хворих з агранулоцитозом (у поєднанні з аміноглікозидом амікацином).

На вітчизняному фармацевтичному ринку цефалоспори́ни III і IV покоління представлені лінійкою препаратів Борщівського хіміко-фармацевтичного заводу.

Зацеф (цефтазидим) — цефалоспорин III покоління, що характеризується високою активністю стосовно широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи штами, резистентні до гентаміцину та інших аміноглікозидів. Дуже стійкий до дії більшості бета-лактамаз, що продукуються як грампозитивними, так і грамнегативними мікроорганізмами. Цефтазидим

виявляє високу активність *in vitro* та діє в межах вузького діапазону МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) проти більшості збудників інфекцій. Важливою особливістю цефтазидиму є високий бактерицидний потенціал щодо *P. aeruginosa*, що дає змогу призначати саме цей препарат як емпіричну терапію нозокоміальних інфекцій. Якщо цефтазидиму не діє, можна з великою вірогідністю передбачити, що решта цефалоспори́нів III покоління виявляться неефективними й починати їх застосування в такому разі не варто.

Зацеф не метаболізується в організмі. Після парентерального введення досягається висока та стійка концентрація цефтазидиму в сироватці крові. Період напіввиведення становить приблизно 2 год. Препарат виводиться в незміненому вигляді, в активній формі із сечею шляхом гломерулярної фільтрації та створює високі концентрації в сечі. Це забезпечує високу ефективність цефтазидиму при інфекціях сечовивідних шляхів. Також препарат широко використовують з метою профілактики інфекційних ускладнень при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція).

Зацеф показаний для лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами: тяжкі інфекції (сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт); інфекції у пацієнтів зі зниженим імунітетом, у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, наприклад з інфікованими опіками; інфекції дихальних шляхів, включаючи інфекції легенів у пацієнтів із муковісцидозом; інфекції ЛОР-органів; інфекції сечовивідних шляхів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчних шляхів і черевної порожнини; інфекції кісток і суглобів; інфекції, пов'язані з гемато-перитонеальним діалізом і неперервним амбулаторним перитонеальним діалізом.

У пацієнтів із порушенням функції нирок елімінація цефтазидиму знижується, тому дозу слід зменшувати. Менш як 1% препарату виводиться з жовчю, що значно обмежує ту його кількість, яка потрапляє у кишечник. Цефтазидим характеризується низькою гепатотоксичністю, тому його можна призначати хворим із порушенням функції печінки.

Добова доза для дорослих становить від 1 г до 6 г за 2-3 введення шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції. Рекомендованими ділянками для внутрішньом'язового введення є верхній зовнішній квадрант великого сідничного м'яза або латеральна частина стегна. Розчини цефтазидиму можна вводити безпосередньо у вену або в систему для внутрішньовенних інфузій, якщо пацієнт отримує рідини парентерально.

Цефтазидим виводиться нирками у незміненому вигляді. Тому для пацієнтів з порушенням функції нирок дозу слід зменшити. Початкова доза має становити 1 г. Визначення підтримувальної дози має ґрунтуватися на швидкості гломерулярної фільтрації.

Цефобоксид (цефоперазон) — ін'єкційний цефалоспорин III покоління, що активний стосовно більшості грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Продовження на стор. 28.

Ефективність та безпечність цефалоспоринов у терапії нозокоміальних інфекцій

Продовження. Початок на стор. 27.

Особливістю фармакокінетики Цефободу є його паралельне виведення печінкою і нирками в незміненому вигляді. При цьому від 60 до 80% дози препарату виводиться жовчю, створюючи в ній високі концентрації антибіотика. Максимальна концентрація в жовчі після внутрішньовенного введення 1 г препарату вже через 15 хв може перевищувати концентрацію в сироватці крові більш ніж у 50 разів. Ця особливість зумовлює високу ефективність Цефободу в лікуванні інфекцій жовчовивідних шляхів та органів черевної порожнини. Препарат є безпечним у пацієнтів із нирковою патологією, особливо в умовах зниження фільтраційної здатності нирок.

Цефобод показаний при перитоніті, холециститі, холангіті та інших інтраабдомінальних інфекціях, септицемії, інфекціях шкіри та м'яких тканин, кісток та суглобів, інфекціях верхніх і нижніх відділів сечовивідних шляхів, запальних захворювання органів тазу. Крім того, препарат часто застосовують для профілактики інфекційних післяопераційних ускладнень під час абдомінальних, гінекологічних, серцево-судинних та ортопедичних операцій.

Звичайна добова доза становить 2-4 г, яку розподіляють на рівні частини, що вводять кожні 12 год. Для інфекцій із тяжким перебігом добову дозу можна збільшити до 8 г (по 4 г кожні 12 год).

Цефалоспоринов III покоління — потужні антибактеріальні препарати, однак в останні роки дедалі частіше повідомляється про зростання резистентності низки мікроорганізмів до цих препаратів, особливо представників *Enterobacteriaceae*. До речі, це стосується будь-яких антибактеріальних препаратів, які застосовують у клінічній практиці. Дедалі частіше зустрічаються мікроорганізми з множинною стійкістю до антибіотиків — MDR (multidrugresistant) і панрезистентні мікроорганізми. Основним механізмом стійкості до β -лактамних антибіотиків є їх гідроліз за допомогою специфічних бактеріальних ферментів — β -лактамаз. Запобігти руйнуванню антибіотика β -лактамазами дозволяє його комбінація з інгібіторами β -лактамаз, до яких належить сульбактам. Це потужний, високоспецифічний інгібітор β -лактамаз розширеного спектра, які часто продукують грамнегативні аероби і анаероби. Формуючи протеїновий комплекс з β -лактамазами, сульбактам незворотно блокує їхню деструктивну гідролітичну активність.

Переважа комбінації цефалоспоринов із сульбактамом полягає у розширенні антимікробного спектра за рахунок грамнегативних бактерій і у появі додаткової активності проти госпітальних штамів *Acinetobacter* і анаеробів, зокрема *Bacteroides fragilis*. Крім того, сульбактам сам по собі активний щодо *Acinetobacter* і *Neisseriaceae*, що додатково підвищує ефективність такої комбінації. Сьогодні у своїй клінічній практиці лікарі часто використовують такі комбіновані препарати, як **Цефопектам** (цефалоспорин III покоління цефоперазон із сульбактамом у співвідношеннях 500 мг/500 мг або 1 г/1 г у флаконі) і **Цефтрактам** (цефалоспорин III покоління цефтріаксон із сульбактамом — 500 мг/250 мг або 1000 мг/500 мг у флаконі). Препарати Цефопектам і Цефтрактам випускають у формі порошку для приготування розчину для ін'єкцій та призначені для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення в умовах стаціонару.

Парентеральне введення цих препаратів дає змогу досягти максимальної концентрації антибіотиків у найкоротші терміни (до 30 хв), що забезпечує їх використання не тільки з метою невідкладної емпіричної антибіотикотерапії, а і як засобу ефективної антибіотикопрофілактики під час проведення оперативних втручань.

Цефопектам проявляє активність щодо всіх мікроорганізмів, чутливих до цефоперазону, а саме грампозитивних та грамнегативних бактерій, особливо *P. aeruginosa* і анаеробних мікроорганізмів. При цьому спостерігається синергізм дії: зниження приблизно в 4 рази мінімальних інгібуючих концентрацій у комбінації порівняно з такими концентраціями для кожного компонента окремо.

Фармакокінетика **Цефопектаму** відповідає цефоперазону, оскільки сульбактам ніяк не впливає на елімінацію цефалоспоринов. Тобто цефоперазон у складі **Цефопектаму** паралельно виводиться печінкою і нирками в незміненому вигляді, створює високі концентрації антибіотика в жовчі та сечі. Препарат є безпечним для пацієнтів із нирковою патологією, особливо в умовах зниження фільтраційної здатності нирок.

Звичайна доза препарату для дорослих становить 2-4 г на добу (тобто від 1-2 г на добу цефоперазону) внутрішньом'язового або внутрішньовенного, в еквівалентно поділених дозах кожні 12 год. При тяжких або рефрактерних інфекціях добову дозу можна підвищити до 8 г (тобто доза цефоперазону — 4 г) внутрішньовенно у рівномірному розподіленні дозах кожні 12 год.

Показами до застосування Цефопектаму є перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; септицемія; запальні захворювання органів малого тазу.

Цефтріаксон у складі препарату Цефтрактам виводиться у незміненому вигляді із сечею (50-60%) і з жовчю (40-50%). При нирковій недостатності або при патології печінки у дорослих фармакокінетика цефтріаксону майже не змінюється, період елімінації подовжується не набагато. При порушенні функції нирок збільшується виділення з жовчю, а якщо є патологія печінки, то збільшується виділення цефтріаксону нирками. Тобто Цефтрактам можна призначати пацієнтам із патологією печінки, а також нирковою недостатністю.

Добова доза препарату Цефтрактам для дорослих становить 1,5-3 г (залежно від типу і тяжкості інфекції), яку рекомендовано вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії. У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення цефтріаксону (8 год) препарат рекомендовано вводити 1 раз на добу. У тяжких випадках або при інфекціях, збудники яких мають знижену чутливість до цефтріаксону, добову дозу Цефтрактаму можна підвищувати до 6 г (4 г цефтріаксону). Максимальна добова доза не має перевищувати 6 г (4 г цефтріаксону і 2 г сульбактаму), розподілених на 2 введення в рівній кількості.

Для пацієнтів похилого віку дози відповідають таким для дорослих за умови задовільної функції печінки та нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок при нормальній функції печінки немає необхідності знижувати дозу препарату. Тільки у разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну <10 мл/хв) добова доза Цефтрактаму не має перевищувати 3 г (2 г цефтріаксону).

У пацієнтів із порушенням функції печінки при нормальній функції необхідності знижувати дозу також немає. При одночасній тяжкій нирковій та печінковій недостатності слід постійно визначати концентрацію цефтріаксону в плазмі крові.

Існують дані про синергізм цефтріаксону та аміноглікозидів стосовно багатьох грамнегативних мікроорганізмів при їхньому одночасному застосуванні. Незважаючи на те що підвищену ефективність таких комбінацій не завжди можна передбачити, її слід урахувувати за наявності тяжких, загрозливих для життя інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*. Через фізичну несумісність цефтріаксону та аміноглікозидів їх слід вводити окремо в рекомендованих дозах.

Показами до застосування Цефтрактаму в хірургічній практиці є інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції нирок та сечовивідних шляхів; інфекції кісток і суглобів; септицемія; інфекції органів черевної порожнини (у тому числі перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і травного тракту); профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях. Для профілактики післяопераційних ускладнень 1,5-3 г Цефтрактаму (1-2 г цефтріаксону) вводять одноразово за 30-90 хв до початку операції. При операціях на товстій і прямій кишці одночасно (але роздільно) вводять препарат групи імідазолу (наприклад, орнідазол).

Проблему зростаючої антибіотикорезистентності до цефалоспоринов III покоління частково вирішують і препарати наступної генерації. Представником цефалоспоринов IV покоління є **Цебопім** (цефепім). Цебопім за багатьма характеристиками близький до цефалоспоринов III покоління, проте завдяки деяким особливостям хімічної структури має підвищену здатність проникати через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій і відносно стійкість до гідролізу хромосомними β -лактамазами класу C. Відтак проявляє активність до багатьох штамів грамнегативних бактерій, стійких до цефалоспоринов III покоління, а також характеризується найбільш широким спектром антимікробної активності, що включає грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми.

Цебопім добре розподіляється в організмі й досягає терапевтичної концентрації в сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі. Період напіввиведення становить близько 2 год.

У пацієнтів із нирковою недостатністю період напіввиведення препарату збільшується. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок, які перебувають на діалізі, період напіввиведення становить 13 год для гемодіалізу і 19 год — для перитонеального діалізу. Фармакокінетика цефепіму у разі наявності порушення функції печінки не змінюється. Для таких пацієнтів також не потрібна корекція дози.

Цебопім призначають дорослим у дозі 1 г з інтервалом 12 год (внутрішньом'язово або внутрішньовенно). При загрозливих для життя тяжких інфекціях можна збільшити дозу до 2 г з інтервалом 8-12 год. Шлях введення препарату або доза можуть залежати від функціонального стану нирок, ступеня тяжкості інфекційного процесу та чутливості бактерій-збудників до препарату.

Цебопім насамперед показаний для емпіричної терапії тяжких госпітальних інфекцій, спричинених полірезистентною мікрофлорою. Це пневмонії

із тяжким перебігом, у тому числі вен-тилятор-асоційовані пневмонії, абсцес легені, емпієма плеври, сепсис, інтраабдомінальні інфекції, інфекції кісток і суглобів, інфекції у відділенні інтенсивної терапії, інфекції в онкологічних хворих, у хворих з агранулоцитозом (у поєднанні з аміноглікозидом амікацином). Окрім того, їх застосовують для терапії інфекцій на тлі нейтропенії та інших імунodefіцитних станів.

Цебопім використовують як профілактичний засіб при хірургічних втручаннях. Для цього за 1 год до початку операції призначають 2 г препарату внутрішньовенно (тривалість введення — 30 хв). Після закінчення інфузії вводять метронідазол внутрішньовенно (500 мг). Одночасно обидва препарати вводити не можна. Інфузійну систему перед введенням метронідазолу ретельно промивають. Якщо планується тривале (понад 12 год) хірургічне втручання, то препарат вводять повторно через 12 год після першого введення. Після повторної інфузії Цебопіму так само призначають метронідазол.

Загалом цефалоспоринов — безпечні препарати і добре переносяться пацієнтами. Проте слід урахувувати ризик розвитку алергічних реакцій, що трапляються у 2-18% пацієнтів. Найчастіше вони проявляються висипами на шкірі, лихоманкою. Рідше зустрічаються кропив'янка, сироваткоподібні реакції та анафілактичний шок, імунні цитопенії та гострий інтерстиціальний нефрит.

Порівняно з препаратами I і II покоління ймовірність генералізованих IgE-опосередкованих системних реакцій при застосуванні засобів III покоління нижча. Під час проведення терапії будь-яким цефалоспорином слід урахувувати можливість перехресної алергії з пеніцилінами, яка завдячує спільній хімічній будові (наявність β -лактамного кільця) антибіотиків цих двох груп. Перехресна алергія з пеніцилінами здебільшого спостерігається під час застосування цефалоспоринов I покоління і є мінімальною для засобів III і IV покоління. Не можна відкидати можливість виникнення перехресної алергічної реакції між цефалоспоринами та іншими β -лактамними антибіотиками: карбапенемами, монобактамами тощо.

До початку лікування цефалоспоринов обов'язково слід дізнатися у пацієнта про наявність реакції гіперчутливості до антибіотиків або інших ліків. Перед початком терапії рекомендовано виключити наявність у пацієнта підвищеної чутливості до антибіотика, виконавши шкірну пробу. У разі виникнення алергічної реакції на препарат необхідно негайно припинити його застосування. Тяжкі реакції гіперчутливості можуть потребувати застосування адреналіну, гідрокортизону, антигістамінних препаратів та інших засобів невідкладної допомоги.

При внутрішньом'язовому введенні цефалоспоринов можуть спостерігатися болючість і асептичне запалення у місці ін'єкції, при внутрішньовенному введенні — флебіт і тромбофлебіт. При застосуванні буферених розчинів і внутрішньовенному повільному (протягом 5-10 хв), а ще краще — краплинному введенні препаратів частота цього ускладнення зменшується.

Сьогодні антибіотики цефалоспоринового ряду посідають одне з провідних місць у лікуванні різних інфекцій в умовах стаціонару. В більшості випадків їм віддають перевагу у схемах початкової емпіричної терапії інфекцій різної локалізації. Крім того, їх можна ефективно поєднувати з іншими антибіотиками. Це дає змогу розширити спектр антибактеріальної активності, особливо у разі розвитку тяжких інфекційних процесів, спричинених асоціаціями полірезистентних мікроорганізмів.

Підготував В'ячеслав Килимчук



АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ЗАЦЕФ Цефтазидим



ЗАЦЕФ:

- високий бактерицидний потенціал щодо *P. aeruginosa*;
- висока ефективність при інфекціях сечовивідних шляхів;
- безпечне використання у хворих з порушенням функції печінки, низька гепатотоксичність.

ЦЕБОПІМ:

- найбільш широкий спектр антимікробної активності, що включає Гр(+) коки і Гр(-) бактерії (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*);
- активність до багатьох штамів Гр(-) бактерій, стійких до цефалоспоринов III покоління;
- лікування важких інфекцій, викликаних полірезистентною мікрофлорою.

ЦЕБОПІМ Цефепім



МЕРОБОЦИД Меропенем



МЕРОБОЦИД:

- високий рівень стійкості до β -лактамаз;
- підвищена активність щодо Гр(-) бактерій, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.;
- легке проникнення в різні тканини та рідини;
- хороший профіль безпеки, відсутність негативних реакцій з боку ЦНС.

БХФЗ  bcrr
www.bcrr.com.ua

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
вул. Миру, 17, м.Київ, Україна, 03134
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗАЦЕФ Р.п. МОЗ України № UA/8417/01/01 від 25.04.2013. Склад: 1 флакон містить 1 г цефтазидиму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринов III покоління. Код АТС J01D D02. Показання. Лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами: тяжкі інфекції (сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт). Профілактика: інфекції при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі. Спосіб застосування та дози. Добова доза для дорослих становить від 1 г до 6 г за 2-3 введення шляхом в /в або в /м ін'єкції. Побічні реакції: кандидоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анафілаксія, псевдомембранозний коліт. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕБОПІМ Р.п. МОЗ України № UA/10490/01/02 від 03.03.2015. Склад: 1 флакон містить 1 г цефепіму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринов IV покоління. Код АТС J01D E01. Показання. Дорослі. Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою: дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт; шкіри та підшкірної клітковини; інтраабдомінальні інфекції, у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів; гінекологічні; септицемія. Спосіб застосування та дози. Зазвичай дорослим слід вводити по 1 г в /в, в /м через кожні 12 годин. Побічні реакції: анафілактичні реакції, псевдомембранозний коліт, парестезії, нудота, ниркова недостатність, периферичні набряки, порушення функції печінки. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МЕРОБОЦИД Р.п. МОЗ України № UA/14640/01/01; UA/14640/01/02 від 21.09.2015. Склад: 1 флакон містить 500 мг або 1000 мг меропенему. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Карбапенеми. Код АТС J01D H02. Показання. Лікування інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців, таких як: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; гострий бактеріальний менінгіт. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям з масою тіла понад 50 кг 1-2 г кожні 8 годин у вигляді в /в інфузії або 1 г у вигляді в /в ін'єкції. Побічні реакції: еозинофілія, тромбоцитопенія, анафілактичні реакції, головний біль, діарея, псевдомембранозний коліт, підвищення рівня білірубину. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Место сбалансированных инфузионных растворов на основе лактата натрия в современной инфузионной терапии

Данный обзор посвящен проблеме использования сбалансированных полиионных растворов с носителем резервной щелочности – лактатом натрия, их месту в современной инфузионной терапии. Показано, что несмотря на относительно долгий период после открытия первых сбалансированных многокомпонентных солевых растворов с лактатом, они остаются актуальными и востребованными в клинической практике. Появление нового поколения полиионных многофункциональных растворов вызвало значительный интерес в среде клиницистов. Многие работы характеризуют их как эффективные и относительно безопасные лекарственные средства, нашедшие свое место в лечении критических и неотложных состояний.

Выдающиеся открытия в области теоретической и клинической медицины до неузнаваемости изменили и придали ей тот облик, к которому мы быстро привыкли за последние 20-30 лет.

Среди перечня громких побед очень редко упоминается инфузионная терапия, однако можно категорически утверждать, что без нее современной медицины не существовало бы.

Появление инфузионных сред в арсенале лекарственных препаратов дало мощный толчок и открыло новую эру в развитии медицины. Сбалансированные солевые среды берут свое начало с изобретения раствора Рингера в 1882 г. немецким фармакологом-гомеопатом Сиднеем Рингером. Среди созданных растворов с носителем резервной щелочности первый и на многие годы, вплоть до сегодняшних дней, снискавший славу как средство, спасающее жизни, – Рингера лактат (LR) [1].

Только благодаря развитию и доведению до совершенства принципов и методов инфузионной терапии удалось не только поднять до невиданных высот хирургию, но и создать принципиально новую медицинскую специальность – реаниматологию, а также добиться побед над многими заболеваниями, ранее считавшимися неизлечимыми [2].

Вместе с тем практически во всех других медицинских специальностях инфузионная терапия применяется как вспомогательный метод лечения, от которого тоже часто зависит его исход.

На сегодняшний день существует множество различных кристаллоидов, искусственных коллоидов и растворов альбумина, используемых для коррекции нарушений функционирования органов и систем как при критических состояниях, так и с целью профилактики нарушения гомеостаза в организме больного. Инфузионная терапия является агрессивным методом лечения с прямым вмешательством во внутреннюю среду организма. Правила ее проведения четко определены в Британском руководстве по жидкостной терапии 2013 г., что эквивалентно принятому в англоязычной литературе понятию четырех R – Resuscitation (жидкостная реанимация), Routine maintenance (рутинная поддержка), Replacement (восстановление патологических потерь), Redistribution (перераспределение жидкости) [3].

Какой должна быть оптимальная инфузионная среда? Trumble и соавт. заявили, что «...оптимальной жидкостью для проведения реанимации будет среда, сочетающая в себе свойство расширять и поддерживать внутрисосудистый объем, со способностью, как у крови, переносить кислород, не являясь передатчиком трансмиссивных заболеваний. Кроме того, она должна восстановить и поддерживать нормальный состав и распределение жидкости в компартментах организма». Следующий шаг – идеальная жидкость обязана

сочетать все вышеперечисленное с положительными иммунологическими и коагуляционными эффектами и быть стабильной, легко воспроизводимой, дешевой в производстве [4]. Все вышесказанное перекликается с современной концепцией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), согласно которой основные лекарственные средства – это препараты, которые удовлетворяют приоритетные потребности здравоохранения популяции. Данные лекарства отбираются на основании релевантности (необходимости) для общественного здоровья, наличия доказательств эффективности и безопасности, а также сравнительных преимуществ с точки зрения соотношения «затраты – эффективность». Согласно концепции основных лекарственных средств такие препараты должны быть доступны в необходимом количестве, соответствующих (установленных) дозировках и лекарственных формах при наличии гарантированного качества с предоставлением соответствующей (установленной) информации о лекарствах, об их цене, доступной для пациента и сообщества.

Существуют различные классификации инфузионных растворов. В практической медицине наиболее часто используется рабочая классификация, согласно которой все внутривенно инфузируемые среды подразделяются на кристаллоиды, коллоиды, препараты компонентов крови. В Украине современную классификацию препаратов для инфузионной терапии представили Ю.И. Фещенко и М.И. Гуменюк (2010). Она сохраняет функциональность классификации И.Н. Моисеева (1998) и охватывает основные средства для инфузионной терапии [5]. Несмотря на все разнообразие классификаций и обилие препаратов на рынке, стоит отметить, что основной перечень жизненно необходимых лекарственных средств (18-е издание, апрель 2013 г.), утвержденных ВОЗ, в пункте 26.2 указывает на следующие рекомендованные растворы для коррекции водно-электролитных и кислотно-основных нарушений: глюкозу, глюкозу с натрия хлоридом, калия хлорид, натрия бикарбонат, натрия хлорид 0,9% изотонический и сложные растворы натрия лактата, соответствующие формуле LR.

В последние годы четко обозначились современные тенденции в инфузионной терапии – появление новых препаратов и постепенный уход от применения «старых знакомых» – инфузионных средств, эффективность которых считается низкой, а уровень безопасности недостаточным. Так, в группе кристаллоидов все реже используют изотонические и популярные ранее несбалансированные солевые растворы: дисоль, трисоль, ацесоль. Наблюдается общая тенденция к ограничению введения изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида (Normal Saline) и растворов глюкозы. Однако шире используют многокомпонентные

сбалансированные растворы кристаллоидов – раствор LR, во многих исследованиях принятый как стандартный раствор, по отношению к которому идут все сравнения.

Избыточное применение солевых растворов для инфузии зачастую приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза. Этот вид ацидоза довольно подробно был описан в «British Consensus Guidelines» (2013), посвященном инфузионной терапии у хирургических больных. Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание бикарбонат, создают дилуционный ацидоз, поскольку вливание подобного раствора уменьшает концентрацию HCO_3^- (буферного основания) во всем внеклеточном пространстве, тогда как парциальное давление CO_2 (буферной кислоты) остается постоянным. Дилуционный ацидоз предсказуем, определяется как ятрогенное нарушение и логически описывается уравнениями кислотно-щелочного равновесия Хендерсона – Хасселбалха и Стюарта [7, 8]. Разбавление бикарбоната и слабых органических кислот, в том числе лактата, во всем внеклеточном пространстве приводит к гиперхлоремии или гипохлоремии – в зависимости от того, была ли гемодилюция вызвана вливанием гиперхлоремического или гипохлоремического раствора [8, 9].

В связи с тем, что бикарбонат с трудом можно поддерживать в стабильном состоянии в обычных инфузионных растворах или хранить во флаконах, в большинстве растворов он был заменен так называемыми предшественниками бикарбоната [10]. Кроме того, бикарбонат натрия нельзя использовать в инфузионных растворах, содержащих кальций, или смешивать с ним, поскольку быстро образуется осадок карбоната кальция. Дилуционный ацидоз можно предотвратить, используя адекватные концентрации предшественников бикарбоната – метаболизируемых анионов для замещения HCO_3^- . В качестве метаболизируемых оснований (носителей резервной щелочности) чаще всего используется анион молочной кислоты – лактат натрия, который, помимо всего прочего, является естественным метаболитом. Поглощая в процессе метаболизма ионы H^+ и кислород, он метаболизируется в неповрежденной печени с получением HCO_3^- . Из каждого моля лактата получается один моль бикарбоната [8, 13]. Преимуществами лактата по отношению к другим носителям резервной щелочности являются менее выраженная вазодилатация и, следовательно, лучшая переносимость. Как альтернатива лактата натрия применяется ацетат натрия. Но надо помнить, что, попадая в организм, ацетат метаболизируется в мышечных клетках, поэтому способность организма к метаболизму ацетата напрямую зависит от развитости и функционирования мышечной системы тела. Очевидно, что мышечная

масса у больных, длительно находясь без активного движения, снижается, что затрудняет метаболизм ацетата в организме. Как следствие, возможны гипотония, тошнота и рвота.

В «British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients» абсолютно четко указано, что следует применять сбалансированные растворы кристаллоидов, а не солевые. «Из-за риска развития гиперхлоремического ацидоза в обычной клинической практике целесообразно применять лактат/ацетат Рингера, которые должны заменить 0,9% NaCl, кроме ситуаций, способствующих развитию гипохлоремии (например, рвота или большое количество отделяемого по назогастральному зонду). Уровень рекомендаций – 1 b» [12].

Сбалансированные кристаллоиды также широко применяются и имеют такую же эффективность, как и NaCl 0,9%, с точки зрения увеличения объема плазмы. Тем не менее у них действительно есть теоретическое преимущество в том, что они содержат несколько меньшую концентрацию ионов натрия и хлора, в их состав входят ионы калия, кальция. Поэтому применение сбалансированных кристаллоидов имеет приоритет по сравнению с 0,9% натрия хлоридом при использовании в реанимации или рутинной практике. Сбалансированные растворы, содержащие лактат натрия или другие буферы, также могут иметь преимущество в ситуациях с выраженным ацидозом [3, 4, 12].

Такой же тактики придерживаются авторы современных руководств по лечению кровотечений у взрослых [3, 12]: «Мы рекомендуем агрессивную и своевременную стабилизацию сердечной преднагрузки (1B). ...Мы рекомендуем коррекцию pH для лечения и предупреждения ацидотической коагулопатии, хотя и коррекция pH самостоятельно не может немедленно исправить ацидозиндуцированную коагулопатию (1C). ...Если пациенты нуждаются в инфузионной терапии, целесообразно использование кристаллоидов, которые содержат натрий в диапазоне 130-154 ммоль/л, в виде болюса 500 мл в течение менее чем за 15 мин (LR, раствор Хартмана и др.)».

Исследования O'Malley и соавт. [9] эффективности LR по сравнению с NaCl 0,9% показали, что пациенты во время трансплантации почек, получавшие инфузию LR, не нуждались в дальнейшей коррекции метаболического ацидоза, гиперкалиемии, и такая инфузионная поддержка была более безопасна для пациента. Концентрация бикарбоната была на 3,02 мэкв/л больше (95% доверительный интервал, ДИ 2,00-4,05) в группе LR, pH в среднем был выше на 0,07 ед., уровень иона Cl^- в среднем на 9,93 ммоль/л был меньше (95%, ДИ 19,96-0,11), чем в группе NaCl 0,9%. Также было отмечено, что увеличение концентрации хлора на 12 ммоль/л выше нормы приводило к снижению клубочковой фильтрации на 20% и могло быть причиной гипотензии.

Руководство «Intravascular Volume therapy in Adult. Guidelines from the Association of the Scientific medical societies in Germany» (2016) [14] рекомендует использовать сбалансированные

кристаллоидные растворы для замещения объема в периоперационном периоде (рекомендация 4a-4) и с той же целью — в отделениях интенсивной терапии (рекомендация 4b-4). Изотонический солевой раствор не следует применять для волеимической поддержки у пациентов в отделениях интенсивной терапии (рекомендация 6b-1). Аргументация: применение несбалансированных солевых растворов согласно суррогатным точкам исследований способствует развитию гиперхлоремического ацидоза в течение

первых 48 ч после начала терапии (отношение опасности лечения — 0,28; 95% ДИ 0,11-0,70; p=0,006), возникновению смертности и других конечных точек, таких как инфекции и острое поражение почек (p<0,001), а также увеличивает потребность в заместительной почечной терапии (p=0,004). Высказывалось предположение, что гиперхлоремический ацидоз воздействует на гемостаз, функцию желудочно-кишечного тракта и когнитивный статус [8, 15].

LR и нормальные солевые растворы рекомендованы для проведения агрессивной жидкостной ресусцитации при лечении сепсиса у взрослых и детей [16, 17]. Большинство рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что внутривенная жидкостная терапия растворами, содержащими менее 120 ммоль/л хлорида, связана с более низкой смертностью, чем жидкостная поддержка растворами, содержащими более 120 ммоль/л хлорида. Рекомендовано использование кристаллоидов

без глюкозы с содержанием натрия в диапазоне 131-154 ммоль/л в виде болюса 20 мл/кг менее чем за 10 мин для детей и 10-20 мл/кг в течение 10 мин для доношенных новорожденных.

В зарубежной литературе приводятся указания по лечению травматических поражений, боевых травм и геморрагического шока: жидкостную реанимацию рекомендуется проводить только при систолическом артериальном давлении <80-85 мм рт. ст., продолжающемся кровотечении или угнетении сознания без признаков травмы головы. При геморрагическом шоке кристаллоиды должны быть использованы через два катетера большого диаметра (1A), немедленно (1B), предпочтение отдавать LR / раствору Хартмана в связи с низкой себестоимостью и доступностью во многих странах [18-23].

Начальное жидкостное восполнение (10-20 мл/кг — 300-600 мл/м²) при лечении диабетического кетоацидоза ряд руководств рекомендуют проводить с использованием изотонических нормальных солевых растворов или LR с последующим восполнением в течение 48 ч, эквивалентным 1500 мл/м² в сутки [24, 25]. «The management of diabetic ketoacidosis in adults (September 2013)» рекомендует для снижения риска развития гиперхлоремического ацидоза использовать сбалансированные инфузионные растворы с обязательным контролем уровня калия. Гиперхлоремический ацидоз вследствие больших объемов NaCl 0,9% может привести к почечной вазоконстрикции и стать причиной олигурии.

Мировое признание, безопасность, эффективность, широкий спектр использования в современных схемах лечения пациентов, нуждающихся во внутривенной инфузионной терапии, обеспечили высокую потребность в растворах, содержащих лактат. Многие мировые фармацевтические корпорации продолжают их выпуск (табл.).

В заключение можно сделать следующие выводы. Современная философия жидкостного восполнения привела к постепенному вытеснению рутинных простых инфузионных сред полиионными сбалансированными и многофункциональными растворами. Происходит переход от традиционного режима инфузионной терапии, основанного на использовании физиологического 0,9% раствора NaCl, к режиму, в котором применяются электролитные растворы, сбалансированные по составу и содержащие носители резервной щелочности. Эта тенденция отражает стремление минимизировать отрицательное влияние на гомеостаз пациента в процессе лечения основной патологии, что не может не находить положительного отклика у врачей любой специальности, так или иначе связанной с проведением инфузионной терапии.

Несмотря на почти что вековую историю, раствор LR остается актуальным и востребованным препаратом, доказавшим свою эффективность, безопасность и незаменимость. Отечественные сбалансированные лактатсодержащие полиэлектролитные растворы полностью отвечают требованиям ВОЗ к средствам, необходимым для жизнеобеспечения. Они демонстрируют в клинических исследованиях высокую эффективность по сравнению с другими кристаллоидами. Все это позволяет современному врачу качественно и дифференцированно подойти к интенсивной терапии экстренных ситуаций и критических состояний.

Список литературы находится в редакции.



Таблица. Лактатсодержащие инфузионные среды					
Название препарата	Фирма, страна-производитель	Осмолярность (мОсм/л)	pH	Состав	Ионный состав
Рингера лактат и 5% раствор декстрозы для инъекций	Baxter Healthcare, USA	525	5,0 (4,0-6,5)	Калия хлорид, хлорид натрия, натрия лактат, декстроза Кальция хлорид,	130 мэкв Na ⁺ , 4 мэкв K ⁺ , 2,7 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28 мэкв Lac, 50 г/л Dextrose
Рингера лактат	Baxter Healthcare, USA	273	6,5 (6,0-7,5)	Кальция хлорид, калия хлорид, хлорид натрия, натрия лактат	130 мэкв Na ⁺ , 4 мэкв K ⁺ , 2,7 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28 мэкв Lac, 50 г/л Dextrose
Соединения лактата натрия (раствор Хартмана) и 5% глюкоза для внутривенных инфузий	Baxter Healthcare PTY Ltd., USA	555	4,0-6,5	Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид, ангидрид глюкозы	102,7 мэкв Na ⁺ , 5,4 мэкв K ⁺ , 1,84 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28,72 мэкв Lac, 50 г/л Dextrose
Раствор Хартмана	Baxter Healthcare PTY Ltd., USA	280,6 (254,0)	5,0-7,0	Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид	102,7 мэкв Na ⁺ , 5,4 мэкв K ⁺ , 1,84 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28,72 мэкв Lac
Модифицированный раствор Хартмана	Baxter Healthcare PTY Ltd., USA	329,0 (304,0)	5,0-7,0	Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид	102,5 мэкв Na ⁺ , 29,5 мэкв K ⁺ , 1,84 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28,75 мэкв Lac
Рингера лактат	B. Braun, Germany	273	6,5 (6,0-7,5)	Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид	130 мэкв Na ⁺ , 4 мэкв K ⁺ , 2,7 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28 мэкв Lac
Соединения лактата натрия для внутривенных инфузий	B. Braun Melsungen AG, Germany	277	5,0-7,0	Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид	131 мэкв Na ⁺ , 5,4 мэкв K ⁺ , 1,8 мэкв Ca ⁺⁺ , 112 мэкв Cl ⁻ , 28 мэкв Lac
Рингера лактат	Pharmaceutical Co. Ltd., Hebei, China	273	6,5 (6,0-7,5)	Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид	130 мэкв Na ⁺ , 4 мэкв K ⁺ , 2,7 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28 мэкв Lac
Рингера лактат раствор для инфузий по 200 мл в бутылке	ЗАО «Инфузия», г. Киев, Украина	278	5,5-7,5	Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид	131 мэкв Na ⁺ , 5 мэкв K ⁺ , 2,0 мэкв Ca ⁺⁺ , 112 мэкв Cl ⁻ , 28 мэкв Lac
Рингера лактат раствор для инфузий по 200 мл в бутылке	ООО «Нико», г. Макеевка, Донецкая обл., Украина			Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид	
Рингера лактат	Hospira, Pfizer, USA Hospira Inc., USA	273	6,6 (6,0-7,5)	Натрия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид, калия хлорид	130 мэкв Na ⁺ , 4 мэкв K ⁺ , 3,0 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28 мэкв Lac
Ионосол® и 5% раствор декстрозы для инфузий	Hospira Inc., USA	352	5,0 (4,0-6,5)	Декстроза, хлорид магния, калия хлорид, калия монофосфат, натрия монофосфат, натрия лактат	25 мэкв Na ⁺ , 20 мэкв K ⁺ , 3 мэкв Mg ⁺⁺ , 22 мэкв Cl ⁻ , 3 мМ PO ₄ ⁻ , 23 мэкв Lac
Рингера лактат и 5% раствор декстрозы для инфузий	Hospira Inc., USA	525	4,9 (4,0-6,5)	Кальция хлорид, калия хлорид, натрия хлорид, натрия лактат, декстроза	130 мэкв Na ⁺ , 4 мэкв K ⁺ , 3,0 мэкв Ca ⁺⁺ , 109 мэкв Cl ⁻ , 28 мэкв Lac, 50 г/л Dextrose
Гекстенд® (6% раствор гидроксиэтилкрахмала с электролитами)	Hospira Inc., USA	307	5,9	Гидроксиэтилкрахмал, натрия хлорид, натрия лактат, декстроза, кальция хлорид, калия хлорид, магния хлорид, гексагидрат	Na ⁺ 143 мэкв, Cl ⁻ 124 мэкв, Lac 28 мэкв, Ca ⁺⁺ 5 мэкв, K ⁺ 3 мэкв, Mg ⁺⁺ 0,9 мэкв
Раствор Хартмана для инфузий по 200 мл в бутылке	ЗАО «Инфузия», г. Киев, Украина	277,18	5,5-7,5	Натрия хлорид, калия хлорид, натрия лактат, кальция хлорид дигидрат, магния хлорид гексагидрат	Na ⁺ 129,7 ммоль, K ⁺ 5,36 ммоль, Ca ⁺⁺ 1,37 ммоль, Mg ⁺⁺ 0,98 ммоль, Cl ⁻ 112,74 ммоль, Lac 27,03 ммоль
Хартман без магния раствор для инфузий	ЗАО «Инфузия», г. Киев, Украина				
Раствор Хартмана	Hemofarm A.D., Serbia				
Гелоплазма баланс	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Germany	295	5,8-7,0	3% раствор частично гидролизованного и сукцинированного желатина в сбалансированном растворе электролитов (натрия лактата раствор 3,360 г — в пересчете на натрия лактат безводный)	
Реосорбилакт	ООО «Юрия-Фарм», г. Киев, Украина	891	6,00-7,60	Сорбитол, натрия лактат, натрия хлорид, кальция хлорид дигидрат, калия хлорид, магния хлорид	Na ⁺ 272,20 ммоль, K ⁺ 4,02 ммоль, Ca ⁺⁺ 0,90 ммоль, Mg ⁺⁺ 2,10 ммоль, Cl ⁻ 112,69 ммоль, Lac ⁻ 169,55 ммоль
Гекотон	ООО «Юрия-Фарм», г. Киев, Украина	890	5,5-7,5	Гидроксиэтилкрахмал 130/04, ксилитол, натрия лактат, натрия хлорид, кальция хлорид дигидрат, калия хлорид, магния хлорид	Na ⁺ 270,7 ммоль/л, K ⁺ 4,0 ммоль/л, Ca ⁺⁺ 1,8 ммоль/л, Mg ⁺⁺ 1,1 ммоль/л, Cl ⁻ 146,6 ммоль/л, Lac 133,8 ммоль/л Энергетическая ценность — 200 ккал/л
Раствор Дарроу для инфузий по 200 мл в бутылке	ЗАО «Инфузия», г. Киев, Украина	314	5,5-7,5	Натрия хлорид, калия хлорид, натрия лактат	Na ⁺ 121 ммоль, K ⁺ 36 ммоль, Cl ⁻ 104 ммоль, Lac 53 ммоль
Рингера лактат раствор для инфузий, бутылка 200 и 400 мл	ООО «Юрия-Фарм», г. Киев, Украина	309	5,0-7,0	Натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, натрия лактат	Na ⁺ 147,2 ммоль/л, Ca ⁺⁺ 2,2 ммоль/л, K ⁺ 4,02 ммоль/л, Cl ⁻ 155,0 ммоль/л

Псевдоаневризмы ветвей чревного ствола: диагностический и лечебный вызов для хирурга (обзор литературы и собственные наблюдения)



А.М. Тищенко

Введение

Псевдоаневризмы крупных перипанкреатических артерий, представляющих собой ветви чревного ствола, являются редким, но хорошо известным осложнением острого и хронического панкреатита [1, 2]. Ведущий механизм их повреждения — ферментативное аутопереваривание стенки артерии с разрушением эластической ткани артерии и ее истончением [3]. Другими причинами формирования псевдоаневризм висцеральных артерий являются ятрогенные повреждения, инфекционные осложнения, тупая травма живота, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, васкулит, атеросклероз, а также окклюзия/стеноз чревного ствола или правой печеночной артерии, известный как синдром Sutton-Kadir [4]. Диагностика псевдоаневризм висцеральных артерий основана на использовании ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии, а также ангиографии [4]. При этом высокий риск кровотечения и разрыва псевдоаневризм при отсутствии predisposing факторов диктуют необходимость их лечения вне зависимости от их размеров и наличия симптоматики [5]. В настоящее время для лечения псевдоаневризм применяют открытые методы лечения (резекция псевдоаневризмы, лигирование питающих сосудов, резекция органа, обходное шунтирование сосудов), эндоваскулярные методы (эмболизация питающих сосудов, стентирование) и чрескожные методы склерозации псевдоаневризм [4, 6, 7]. Вместе с тем неправильная интерпретация результатов клинических и инструментальных исследований, а также в ряде случаев и клинических данных приводят к выбору неправильной лечебной тактики и даже к инвалидизации и смерти пациентов. Ниже приводим собственные клинические наблюдения, иллюстрирующие ошибки, допущенные при лечении больных с псевдоаневризмами висцеральных артерий бассейна чревного ствола.

Больной Т., 51 год, история болезни № 874, поступил в клинику 21.02.1998 с жалобами на выраженные боли в мезогастррии. Из анамнеза известно, что больной злоупотреблял алкоголем. За 2 года до поступления был оперирован по поводу опухоли головки и тела поджелудочной железы, механической желтухи. Опухоль была расценена как нерезектабельная. В связи

с наличием механической желтухи был сформирован холецистоэнтероанастомоз с брауновским соустьем и заглушкой приводящей петли по А.А. Шалимову. В дальнейшем отмечал периодические боли в левом подреберье, расцененные как проявление хронического панкреатита. За 2 ч до поступления отметил появление выраженных болей в эпигастрии и левом подреберье. В связи с нарастанием болевого синдрома обратился в клинику Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины (далее — Институт). При обследовании в мезогастррии определяется пульсирующее округлое болезненное образование 6-7 см в диаметре с систолическим шумом над ним. Заподозрена расслаивающаяся аневризма аорты, в связи с чем в urgentном порядке произведена аортография, по данным которой выявлена псевдоаневризма селезеночной артерии больших размеров. Больной оперирован urgentно. Вслед за лапаротомией вскрыта сальниковая сумка, после разъединения сращений выявлена псевдоаневризма ветви селезеночной артерии, идущей к нижнему полюсу селезенки, диаметром 8 см. Проведена мобилизация двенадцатиперстной кишки по Кохеру, выделена аорта, чревный ствол, с отходящей от него селезеночной артерией, которая взята на держалку. При разъединении фиброзных сращений в сальниковой сумке и выделении ветви селезеночной артерии, питающей псевдоаневризм, отмечено ее повреждение, сопровождающееся значительным кровотечением. В связи с этим на устье селезеночной артерии наложен сосудистый зажим. Ветвь селезеночной артерии, несущая псевдоаневризм, прошита и перевязана проксимальнее зоны повреждения, а также дистальнее псевдоаневризмы. При снятии зажима с устья селезеночной артерии кровенаполнения псевдоаневризмы не отмечается, кровоснабжение селезенки, в том числе ее нижнего полюса, удовлетворительное, в связи с чем спленэктомия/резекция селезенки не выполнялась. Течение послеоперационного периода гладкое. Больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга поликлиники. Осмотрен через 1 год — жалоб не предъявляет.

Больной К., 37 лет, история болезни № 3667, поступил в клинику 30.08.2010 с жалобами на боли в животе, тошноту, повторную рвоту по типу «кофейной гущи»,

не приносящую облегчения. В анамнезе — неоднократные приступы острого панкреатита. За 1 год до поступления находился на лечении в клинике Института по поводу хронического панкреатита, кисты тела поджелудочной железы. В связи с отсутствием связи кисты с протоковой системой выполнялось ее пункционное дренирование. Настоящее обострение произошло за сутки до поступления. Больной обследован. В клиническом анализе крови: гемоглобин — 57 г/л, эритроциты — $1,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $34 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 33%, сегментоядерные нейтрофилы — 52%, эозинофилы — 0%, лимфоциты — 12%, моноциты — 2%, миелоциты — 1%. В биохимическом анализе крови амилаза — 106,6 г/(ч·л), глюкоза — 13,8 ммоль/л. По данным фиброзогастроэнтероанастомоскопии (ФЭГДС) отмечаются признаки синдрома Маллори-Вейса, остановившегося кровотечения. По данным УЗИ — признаки острого панкреатита с формированием острого некротического скопления (?) в сальниковой сумке. Больному проводилось комплексное консервативное лечение с умеренной положительной динамикой, однако 14.09.2010 состояние резко ухудшилось: отмечены признаки массивного желудочно-кишечного кровотечения. По данным ФЭГДС выявлено формирование соустья между задней стенкой желудка и кистозным образованием сальниковой сумки с кровотечением в просвет кисты. Больному выполнена urgentная аортография, по данным которой выявлена аррозия сегментарной ветви селезеночной артерии с формированием псевдоаневризмы селезеночной артерии, которая дополнительно кровоснабжается из бассейна нижней панкреатодуоденальной артерии (рис. 1). Произведена эмболизация селезеночной артерии с помощью эмболов из пенополиуретана в сочетании со спиралями Гиантурко, а также рентгенэндоваскулярная окклюзия нижней панкреатодуоденальной артерии (рис. 2). Течение послеоперационного периода гладкое. Цистогастральный свищ закрылся самостоятельно. В дальнейшем больной неоднократно находился в клинике по поводу острого панкреатита. При УЗИ/КТ признаков кистозных образований в поджелудочной железе, сальниковой сумке и забрюшинной клетчатке нет, псевдоаневризма не определяется.

Больной А., 39 лет, история болезни № 6198, поступил в клинику 25.10.2016 с жалобами на наличие черного стула, бледность кожных покровов, выраженную слабость через 10 суток от начала заболевания. В анамнезе: за 2 мес до поступления находился на обследовании и лечении в одном из стационаров города по поводу желудочно-кишечного кровотечения. По данным ФЭГДС была выявлена лейомиома желудка, явившаяся источником кровотечения. Было проведено консервативное лечение, на фоне которого достигнут стойкий эндоскопический гемостаз. От предложенной операции больной воздержался. Из особенностей — больной страдает инъекционной наркоманией, отмечает употребление алкоголя. В анамнезе — неоднократные приступы острого панкреатита. При поступлении состояние больного тяжелое. В клиническом анализе крови обращает внимание снижение уровня гемоглобина до 44 г/л, эритроцитов — до $1,9 \times 10^{12}/л$. В биохимическом анализе крови — снижение уровня общего белка до 48 г/л. Показатели коагулограммы — без отклонений от нормы. Больному выполнена ФЭГДС, по данным которой источника кровотечения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта не выявлено. Данных в пользу лейомиомы желудка также нет. Проводилось консервативное лечение, на фоне которого кровотечение остановилось, однако 01.11.2016 отмечен рецидив желудочно-кишечного кровотечения. Заподозрена вирсунгоррагия. Больному выполнена КТ, по данным которой выявлены признаки хронического панкреатита с наличием кальцинатов в структуре паренхимы поджелудочной железы. Выявлена псевдоаневризма в области головки поджелудочной железы (верхней панкреатодуоденальной артерии?), кистозное образование тела поджелудочной железы. Во время исследования отмечается экстравазация контрастного вещества в вирсунговом протоке (рис. 3, 4).

Больному выполнена диагностическая ангиография, по данным которой определяется псевдоаневризма верхней панкреатодуоденальной артерии, кровоснабжаемая также из бассейна нижней панкреатодуоденальной артерии. Ввести проводник в гастродуоденальную артерию не удалось вследствие смещения общей печеночной и гастродуоденальной артерий кистозным образованием в проекции

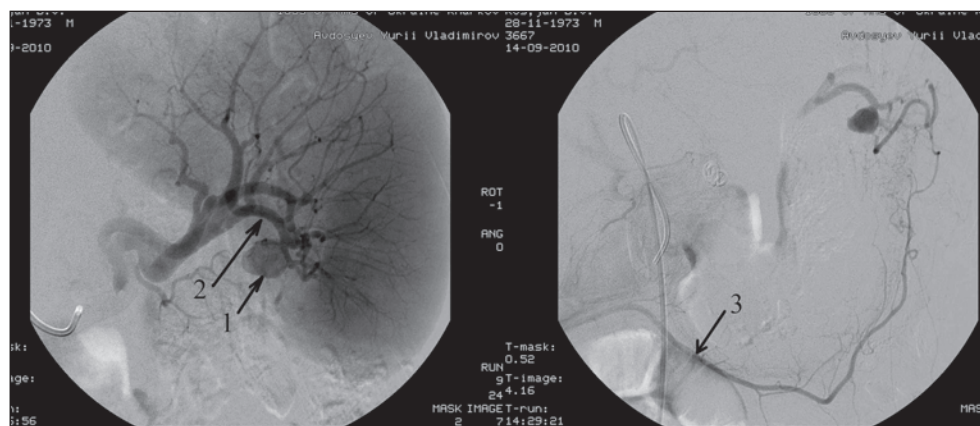


Рис. 1. Больной К. Ангиограмма. Псевдоаневризма (1) сегментарной ветви селезеночной артерии (2) с дополнительным кровоснабжением из нижней панкреатодуоденальной артерии (3)



Рис. 2. Тот же больной. Ангиограмма. Состояние после эмболизации селезеночной артерии (1) и рентгенэндоваскулярной окклюзии нижней панкреатодуоденальной артерии (2)

головки поджелудочной железы. Провести проводник через нижнюю панкреатодуоденальную артерию также не удалось. Выполнена окклюзия нижней панкреатодуоденальной артерии спиралью Гиантурко, после чего кровенаполнение псевдоаневризмы значительно уменьшилось. Состояние больного стабилизировалось, признаков рецидива желудочно-кишечного кровотечения не отмечено, однако 07.11.2016 вновь отмечен рецидив кровотечения в виде обильной мелены. Больной оперирован в ургентном порядке – лапаротомия, перевязка гастродуоденальной артерии, вскрытие и дренирование отграниченного некротического скопления тела поджелудочной железы. Течение послеоперационного периода в целом гладкое, проводилась коррекция показателей гомеостаза, дренажи из брюшной полости удалены на 5-е послеоперационные сутки. Состояние резко ухудшилось 13.11.2016 – появились резкие боли в животе, перитонеальная симптоматика, в связи с чем были реканализованы контрапертуры в обоих подреберьях – отмечено поступление тонкокишечного отделяемого. Выполнена релапаротомия, в ходе которой выявлена перфорация острой язвы тощей кишки, располагавшаяся в 70 см от связки Трейца. Произведено ушивание перфорации, санация и дренирование брюшной полости по Петрову. Ревизия поджелудочной железы и гепатодуоденальной связки без особенностей. В послеоперационном периоде – явления некорригируемой полиорганной дисфункции. 23.11.2016 констатируется летальный исход.

По данным аутопсии выявлена фистула между псевдоаневризмой и вирсунговым протоком, тромбоз гастродуоденальной и нижней панкреатодуоденальной артерий, полости псевдоаневризмы.

Больной С., 52 года, история болезни № 65, поступил в клинику 05.01.2017 с жалобами на боли в верхних отделах живота, общую слабость. Считает себя больным около 1 нед, когда после падения с высоты появились вышеуказанные жалобы. Был госпитализирован в центральную районную больницу по месту жительства, где по данным УЗИ/КТ выявлена киста головки поджелудочной железы, в связи с чем было выполнено ее дренирование под ультразвуковой навигацией катетером «pig-tail» 9 Fr – получено геморрагическое отделяемое. В послеоперационном периоде отмечено кровотечение по дренажу, в связи с чем больной был переведен в клинику Института. При поступлении состояние больного ближе к средней тяжести, отмечаются явления умеренно выраженной анемии: гемоглобин – 90 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/л$, активного поступления крови по ранее установленному дренажу не отмечено. По данным КТ у больного выявлено признаки забрюшинной гематомы. Выполнено ангиографическое исследование, по данным которого определяется псевдоаневризма нижней панкреатодуоденальной артерии, кровоснабжаемая из бассейна

чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Неоднократные попытки катетеризировать артерии, питающие псевдоаневризму, не увенчались успехом в связи с наличием забрюшинной гематомы (рис. 5).

Больному проводилось консервативное лечение, на фоне которого кровотечение не возобновлялось, однако в связи с высоким риском рецидива кровотечения принято решение об оперативном лечении. 12.01.2017 больной оперирован в плановом порядке – выполнена лапаротомия, мобилизация двенадцатиперстной кишки по Кохеру. Определяется забрюшинная гематома, содержащая до 1 л лизированной крови со «старыми» сгустками, которая распространяется на брыжейку тонкой кишки. Признаков продолжающегося кровотечения нет. Забрюшинная гематома эвакуирована. Дифференцировать верхнюю и нижнюю панкреатодуоденальные артерии не представляется возможным в связи с воспалительной инфильтрацией и имбибицией кровью тканей забрюшинного пространства; в связи с этим произведена мобилизация гепатодуоденальной связки и перевязка гастродуоденальной артерии у устья (рис. 6, 7), санация полости гематомы и ее дренирование. Послеоперационное течение гладкое. Рецидива кровотечения не отмечено. Больной выписан под наблюдением хирурга по месту жительства 21.01.2017 в удовлетворительном состоянии. В настоящее время проводится динамическое наблюдение.

Обсуждение. Псевдоаневризмы ветвей чревного ствола являются достаточно редким, встречающимся в 5–10% наблюдений, однако потенциально смертельным осложнением острого и хронического панкреатита, травм брюшной полости и ятрогенных повреждений артерий [8]. При этом наиболее часто псевдоаневризмы формируются из селезеночной (40%), гастродуоденальной (20–30%) и панкреатодуоденальной (20–30%) артерий. Поражение других артерий встречается в 5% наблюдений [9]. При этом в настоящее время в литературе описано около 200 случаев формирования псевдоаневризмы селезеночной артерии [3]. Формирование псевдоаневризмы панкреатодуоденальных артерий встречается в 2% наблюдений среди всех случаев псевдоаневризмы висцеральных артерий [4]. Сочетание псевдоаневризмы висцеральных артерий и панкреатических псевдокист с кровотечением в их просвет описано всего в нескольких наблюдениях [10]. Разрыв псевдоаневризмы висцеральных артерий, сопровождающийся кровотечением в брюшную полость или забрюшинное пространство, возникает в 50–76% случаев [4, 11], а кровотечение в просвет желудочно-кишечного тракта из них отмечается в 26–30% наблюдений [10]. Летальность при разрыве псевдоаневризмы висцеральных артерий в случае быстрого оказания специализированной помощи достигает 75% [13], без оказания медицинской помощи – 90% [4]. Для диагностики псевдоаневризмы висцеральных артерий в настоящее время

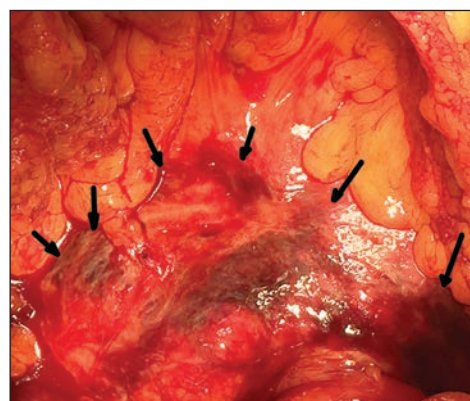


Рис. 6. Этап операции у больного С. Забрюшинная гематома (отмечена стрелками)

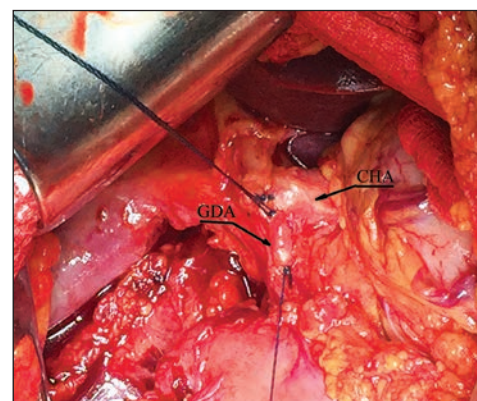


Рис. 7. Этап операции у больного С. Гастродуоденальная артерия (GDA) прошита и перевязана в месте отхождения от общей печеночной артерии (СНА)

применяются УЗИ, эндо-УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография, ангиография. При этом наиболее информативным методом неинвазивной диагностики, позволяющим выявить как осложненную, так и неосложненную псевдоаневризму, является КТ [8]. Кроме того, КТ-критерии являются основой классификации, предложенной Т.С.У. Pang и соавт., определяющей лечебную тактику при псевдоаневризмах в зависимости от изменений, выявленных при помощи КТ [14] и золотым стандартом диагностики, обладающим 100% чувствительностью [3, 15]. Как отмечалось ранее, все аневризмы висцеральных артерий нуждаются в обязательном хирургическом лечении вне зависимости от их размеров и наличия симптоматики. В настоящее время существуют следующие методы ангиографического лечения: эмболизация артерий, питающих псевдоаневризму и стентирование поврежденных артерий [8, 9, 13, 16], метод чрескожного введения тромбина непосредственно в полость псевдоаневризмы под контролем УЗИ/КТ, впервые предложенный Core и Zeit в 1986 г. [4, 7], а также методы открытой хирургии – от лигирования артерий, питающих псевдоаневризму, до резекции поврежденной артерии либо органа, кровоснабжаемого поврежденной артерией [12, 15, 17]. Необходимо отметить, что летальность при своевременно оказанной помощи остается высокой и достигает 14–45% [8].

Заключение

Таким образом, выявление псевдоаневризмы висцеральных артерий является трудной диагностической дилеммой для хирурга, что обусловлено, с одной стороны, отсутствием клинической симптоматики, а с другой – высокой вероятностью летального исхода в случае разрыва псевдоаневризмы. Кроме того, отсутствие источника кровотечения по данным эндоскопического исследования при наличии клинических признаков желудочно-кишечного кровотечения должно навести хирурга на мысль о наличии у пациента псевдоаневризмы висцеральных артерий, что особенно актуально у больных с острым и хроническим панкреатитом, а также у пациентов, оперированных на органах

гепатопанкреатобилиарной системы. Хирургическое лечение данной категории больных основано на использовании в первую очередь рентгенангиохирургических методов лечения – рентгенэндоваскулярной окклюзии либо стентирования поврежденных артерий. В случае неуспеха рентгенэндоваскулярных методик лечения необходимо использовать открытые вмешательства – от лигирования артерий, питающих псевдоаневризму, до резекции пораженных сосудов, органов либо комплексов органов, кровоснабжаемых пораженными артериями. Своевременно оказанная хирургическая помощь является залогом успеха в лечении данной категории больных, позволяя снизить летальность и количество осложнений.

Литература

1. Никоненко А.А. Аневризма непарных висцеральных ветвей аорты / А.А. Никоненко, П.И. Никульников, С.Н. Фуркало // *Клінічна хірургія*. – 2013. – № 6. – С. 47–50.
2. Intrapaneatic pseudoaneurysm causing massive gastrointestinal hemorrhage and chronic pancreatitis / B. Peynircioglu, Ali D. Karaosmanoglu, I.S. Idilman [et al.] // *Turk J Gastroenterol.* – 2015. – № 26. – P. 270–273.
3. Splenic Artery Pseudoaneurysm Masquerading as a Pancreatic Cyst – A Diagnostic Challenge / C. Chial, G.J. Pandya, A. Kamlesh [et al.] // *Int Surg.* – 2015. – № 100. – P. 1069–1071.
4. Barbiero G. Percutaneous thrombin embolization of a pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm after failing of the endovascular treatment / Giulio Barbiero, Michele Battistel, Ana Susac // *World J Radiol.* – 2014. – № 6(8). – P. 629–635.
5. Trastek V.F. Splenic artery aneurysms / V.F. Trastek, P.C. Pairolero, P.E. Bernatz // *World J Surg.* – 1985. – № 9. – P. 378–383.
6. Management of Bleeding Pseudoaneurysm of Gastrooduodenal Artery Secondary to Chronic Pancreatitis / V.M. Leow, F. Siam, S. Kannan // *Med J Malaysia.* – 2013. – V. 68. – № 3. – P. 271–272.
7. Ghassemi A. Thrombin injection of a pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm after failed attempts at transcatheter embolization // *Azad Ghassemi, Daniel Javit, Evan H. Dillon, // J Vasc Surg.* – 2006. – № 43. – P. 618–622.
8. Successful arterial embolization of a giant pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery secondary to chronic pancreatitis with literature review / M. Klau, T. Heye, U. Stampfl [et al.] // *Radiology Case.* – № 2012. – № 6(2). – P. 9–16.
9. Endovascular treatment of pseudoaneurysms in pancreatitis / M. Czernik, L. Stefanczyk, W. Szubert [et al.] // *Videosurgery and Other Minimally Invasive Techniques.* – 2014. – № 2. – P. 138–144.
10. Pseudoaneurysm associated with complicated pancreatic pseudocysts / L. Larrey-Ruiz, M. Lujan-Sanchis, L. Peno-Munoz [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2016. – V. 108. – № 9. – P. 583–585.
11. Hepatic artery pseudoaneurysm caused by acute idiopathic pancreatitis / Y.H. Yu, J.H. Sohn, T.Y. Kim [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2012. – № 18. – P. 2291–2294.
12. Massive bleeding from upper gastrointestinal tract as a symptom of rupture of splenic artery aneurysm to stomach / T. Wierzbicki, J. Szmaja, M. Borejsza-Wyso [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2012. – № 18(2). – P. 8–11.
13. Successful management of hepatic artery pseudoaneurysm complicating chronic pancreatitis by stenting / C.S. Singh, K. Giri, R. Gupta [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2006. – № 12(35). – P. 5733–5734.
14. Peripancreatic pseudoaneurysms: a management-based classification system / T.C.Y. Pang, R. Maher, S. Gananadha [et al.] // *Surg Endosc.* – № 2014. – № 28. – P. 2027–2038.
15. Chiang K.-C. Management of chronic pancreatitis complicated with a bleeding pseudoaneurysm / K.-C. Chiang, T.-H. Chen, J.-T. Hsu // *World J Gastroenterol.* – 2014. – № 20(43). – P. 16132–16137.
16. Pseudoaneurysma esplénico fistulizado a yeyuno secundario a pancreatitis aguda grave / J. Morales Ruiz, S. Gonzalez Castillo, C. Vinolo Ubina [et al.] // *REV ESP ENFERM DIG (Madrid)*. – 2010. – V. 102. – № 1. – P. 56–71.
17. Acute necrotizing pancreatitis complicated with pancreatic pseudoaneurysm of the superior mesenteric artery: A case report / Qing He, Yue-Qin Liu, Yuan Liu [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2008. – № 14(16). – P. 2612–2614.

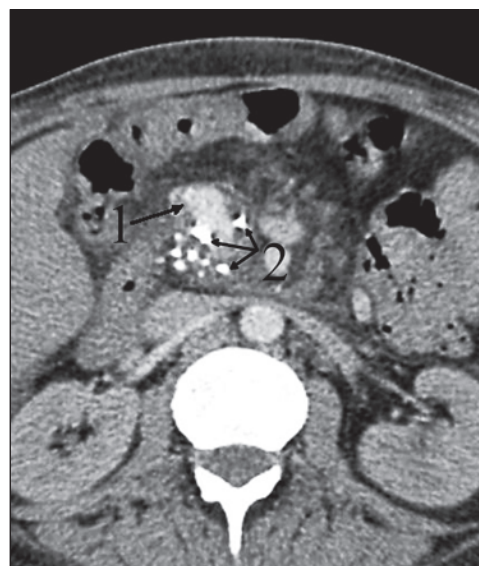


Рис. 3. Больной А. Артериограмма. Псевдоаневризма верхней панкреатодуоденальной артерии (1), кальцинаты в паренхиме поджелудочной железы (2)

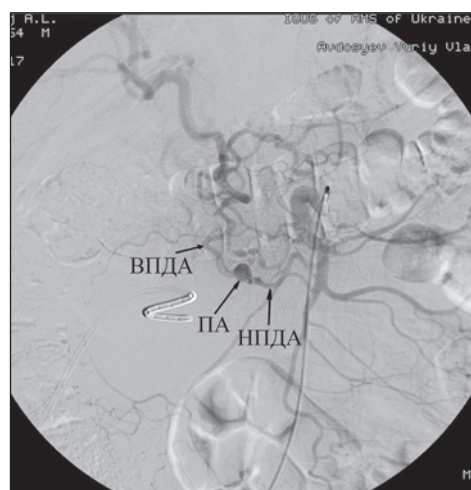
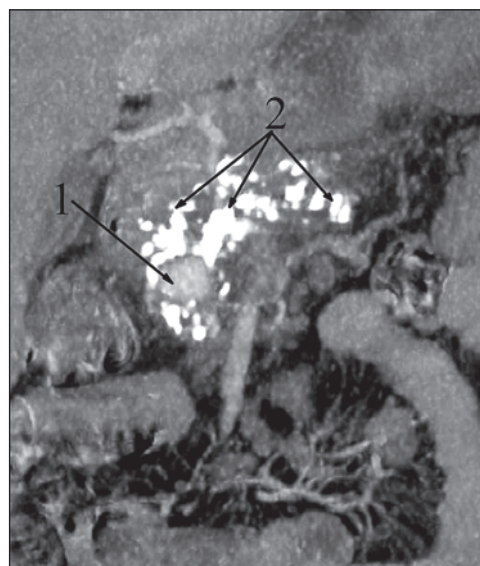


Рис. 5. Артериограмма больного С. Псевдоаневризма (ПА) нижней панкреатодуоденальной артерии (НПДА), дополнительно кровоснабжаемая верхней панкреатодуоденальной артерией (ВПДА)

ЗУПИНЯЄ КРОВОТЕЧУ, РЯТУЄ ЖИТТЯ!



1 терапевтична доза
ГРАМ
в одній ампулі

- В 26 разів активніша від амінокапронової кислоти та в 10 разів потужніша за етамзілат!*
- Високий профіль безпеки**
- До 60% зменшує смертність від кровотечі внаслідок травм і хірургічних втручань без збільшення ризику тромбозів***

*порівняно з амінокапроновою кислотою (Levy JH: Antifibrinolytics: e-Aminocaproic acid, Tranexamic Acid and Aprotinin. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; Vol1 N2: <http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol1N2/antifibr.htm>) **порівняно з амінокапроновою кислотою та апроїніном (E. Ortmann et al. / Br. J. Anaesth. (2013); M.A. Halanski et al. / Spine Deformity 2 (2014) 191-197)

***Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:50-3, e18. doi: 10.1111/anae.12910

Склад: діюча речовина: транексामова кислота; 1 мл розчину містить транексамової кислоти 100 мг; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби, антифібринолітичні амінокислоти. Інгібітори фібрinolізу. Код АТХ B02A A02.

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Антифібринолітичний засіб. Транексामова кислота специфічно інгібує активацію профібрinolізіну (плазміногену) та його перетворення на фібрinolізин (плазмін). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібрinolізу (патологія тромбоцитів, менорагія). Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування можливе тільки у разі нагальної необхідності. Спосіб застосування і дози. Сангеру вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю введення 1 мл/хв. При місцевому фібрinolізі рекомендується введення препарату в дозі 200-500 мг внутрішньовенно повільно 2-3 рази на добу. При генералізованому фібрinolізі вводять у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно повільно кожні 6-8 годин. При простатектомії вводять під час операції 1 г, потім по 1 г кожні 8 годин протягом 3 днів, після чого переходять на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до зникнення макрогематурії. Передозування. Симптоми: запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судоми. Судоми, як правило, частіше розвиваються при збільшенні дози. Лікування: симптоматична терапія. Показаний форсований діурез. Необхідно підтримувати водно-сольовий баланс. Побічні реакції. З боку шкіри і підшкірної клітковини: алергічний дерматит. З боку травного тракту: діарея, блювота, нудота. З боку нервової системи: судоми. З боку органів зору: порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору. З боку судин: слабкість, артеріальна гіпотензія з можливою втратою свідомості, артеріальна або венозна емболія. З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілаксію. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати за температури не вище 25 °C. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 5 мл або по 10 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 1 флакону у комплекті з 1 контейнером з розчинником (натрію хлорид-Солуен, 9 мг/мл, по 100 мл) у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108. Тел. (044) 281-01-01. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції по застосуванню.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності лікарів та провізорів. PC № UA / 14282/01/01 від 12.03.2015 р. до 12.03.2020 р.



Кровосберегающие технологии: в фокусе — транексамовая кислота

Гемотрансфузия – пока еще незаменимое средство для спасения жизни больных с массивными кровотечениями (в результате травмы, больших хирургических вмешательств и др.). Однако свойственные этому виду терапии осложнения и трудности (иммунологическая несовместимость, риск инфицирования, дефицит донорской крови и др.) заставляют ученых искать ему альтернативу. Пока же она не найдена, клиницистам следует максимально широко использовать кровосберегающие технологии. Одним из эффективных методов сокращения потребности в гемотрансфузии, в частности в хирургической и травматологической практике, является применение антифибринолитических препаратов. Об имеющихся в арсенале врачей препаратах этой группы, их недостатках и преимуществах рассказал доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Феликс Семенович Глумчер.



Ф.С. Глумчер

Нормальной реакцией организма на травму считается гиперкоагуляция, действие которой направлено на восстановление целостности поврежденных сосудов путем тромбообразования. Однако сформированный при этом тромб может существенно сужать просвет сосуда, нарушая кровоток. Поэтому в последующем происходит активация процесса фибринолиза. Физиологический смысл данного процесса – растворить тромб в просвете сосуда, восстанавливая тем самым его проходимость. Однако при этом может раствориться и пристеночный тромб, который обеспечивал целостность сосуда. В таком случае кровотечение возобновляется и кровопотеря увеличивается. Предотвратить описываемый ход событий позволяет своевременное назначение ингибиторов фибринолиза. Как правило, на начальном этапе кровотечения применяют гемостатические препараты, несколько позже – ингибиторы фибринолиза.

В качестве гемостатиков может применяться свежесмороженная плазма, витамин К, препараты кальция, концентрат протромбинового комплекса, этамзилат, рекомбинантный VIIa фактор коагуляции. К антифибринолитическим препаратам относятся эpsilon-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота, аprotинин.

Далее профессор более подробно остановился на характеристиках эффективности и безопасности применяемых в клинической практике антифибринолитиков.

Эpsilon-аминокапроновая кислота замедляет превращение профибринолизина в фибринолизин за счет ингибирования активатора этого процесса, а также оказывает прямое угнетающее влияние на фибринолизин. Кроме того, она тормозит активирующее действие стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз, нейтрализирует эффекты калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров, обладает противоаллергической активностью, улучшает антиоксидантную функцию печени.

Как и транексамовая, аминокапроновая кислота является синтетическим аналогом лизина, но оказывает значительно более слабое антифибринолитическое действие. Она применяется в нагрузочной дозе 150 мг/кг с последующей непрерывной инфузией 15 мг/кг/ч. Начальный период полувыведения составляет 60–75 мин, что и обосновывает необходимость ее непрерывной инфузии с целью поддержания терапевтических уровней препарата, пока риск кровотечения сохраняется.

Аминокапроновая кислота считается потенциальной альтернативой транексамовой кислоте, если последняя недоступна. Препарат противопоказан при тромбоэмболии, склонности к тромбозам, нарушении мозгового кровообращения, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Аминокапроновую кислоту следует назначать с осторожностью при наличии клапанных пороков сердца, гематурии, кровотечения из верхних мочевыводящих путей неустановленной этиологии,

печеночной недостаточности, почечной недостаточности.

Не следует забывать и о множестве неблагоприятных побочных эффектов аминокапроновой кислоты. Со стороны иммунной системы она может вызывать реакции гиперчувствительности; сердечно-сосудистой системы – ортостатическую гипотензию, брадикардию, аритмии, субэндокардиальное кровоизлияние; системы крови – нарушения свертывания, геморрагии; опорно-двигательной системы и соединительной ткани – рабдомиолиз, миоглобинурию; нервной системы – головокружение, головную боль, судороги, шум в ушах; пищеварительной системы – тошноту, рвоту, диарею; мочевыделительной системы – острую почечную недостаточность.

Аprotинин эффективен для снижения периперационной кровопотери, однако характеризуется повышенным риском развития серьезных осложнений. Например, по данным А.М. Mahdy (2004), анафилаксия на фоне использования данного препарата встречается у 0,5% пациентов. Также в результате активного торможения аprotинином активности фибринолитической системы существенно возрастает риск тромбозов. Не следует забывать и о таких осложнениях, как почечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, энцефалопатия.

На основании предварительных результатов рандомизированного исследования с участием пациентов, которым проводили кардиохирургические вмешательства, 25 октября 2007 г. FDA сделала заявление относительно «Сохранения крови путем использования фибринолитиков». В нем оговаривается, что по сравнению с такими антифибринолитическими лекарственными средствами, как транексамовая кислота и аминокапроновая кислота, аprotинин может увеличивать риск смерти.

Транексамовая кислота ингибирует плазмин и замедляет процесс растворения тромба. Кроме того, транексамовая кислота обладает дополнительными терапевтическими свойствами. В частности, она оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие: ингибирует образование ряда кининов (брадикинин, каллидин, Т-кинин и др.), уменьшает боль и отек, имеет противошоковый эффект, усиливает действие опиатов в послеоперационном периоде.

Продолжительность антифибринолитического действия транексамовой кислоты составляет 7–8 часов. Приблизительно 95% препарата выводится почками в неизменном виде. Она практически не связывается с белками плазмы (что во многом объясняет ее высокую безопасность), проходит через плацентарный и гематоэнцефалический барьер, проникает в cerebrospinalную жидкость.

Риск тромботических осложнений на фоне приема препарата крайне низок. При этом транексамовая кислота обладает рядом преимуществ по сравнению с другими препаратами данного класса. Ее антифибринолитическая активность десятикратно превосходит аминокапроновую кислоту. Она имеет более низкую стоимость и более высокую безопасность по сравнению с аprotинином.

Важно, что транексамовую кислоту можно применять одновременно с низкомолекулярными гепаринами, назначаемыми с целью профилактики тромбозов в послеоперационном периоде. Она не имеет канцерогенного действия и не индуцирует онкогенез у онкологических больных, не вызывает мутагенного действия в тестах in vitro и in vivo.

Транексамовая кислота показана при тяжелых травмах, желудочно-кишечных кровотечениях, меноррагии и метроррагии, гематурии, во время и после операций, при которых повышен риск или уже происходит массивное кровотечение. Она эффективна для профилактики и лечения массивной кровопотери (дает возможность сократить объем послеоперационной кровопотери на 30–40%), что позволяет снизить потребность в переливании крови практически вдвое. Было проведено немало исследований, демонстрирующих высокую эффективность транексамовой

кислоты при таких операциях, как эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов (табл.)

Около 20 проспективных рандомизированных исследований позволили сделать вывод, что наиболее эффективной схемой применения транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава является ее внутривенное введение в дозе 15 мг/кг перед снятием турникета.

Использование транексамовой кислоты может иметь определенные преимущества у пациентов с травмой, что было наглядно продемонстрировано результатами крупного плацебо-контролируемого исследования CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage). В нем приняли участие 20211 взрослых пациентов с травмой и кровотечением тяжелой степени или его риском. 10096 пациентам назначали транексамовую кислоту, а 10115 – плацебо.

Общая летальность была значительно меньше в группе пациентов, которым назначили транексамовую кислоту, в сравнении с больными, получающими плацебо (14,5 и 16,0% соответственно; относительный риск 0,91; 95% доверительный интервал 0,85–0,97; p=0,0035).

Было показано, что на фоне приема транексамовой кислоты уровень венозных тромбозов не изменялся, в то время как частота посттравматических тромбозов магистральных артерий, особенно инфаркта миокарда, была даже ниже по сравнению с пациентами контрольной группы. Авторы пришли к заключению, что транексамовая кислота уменьшает летальность у пациентов с травмой, а ее использование является экономически выгодным.

Кроме того, был проведен ряд исследований, демонстрирующих преимущества терапии транексамовой кислотой у больных с желудочно-кишечными кровотечениями.

После опубликования результатов исследования CRASH-2 транексамовая кислота была внесена в перечень жизненно важных лекарственных средств, рекомендуемых ВОЗ (март 2011).

Применение транексамовой кислоты предусмотрено и европейским руководством «Управление кровотечением и коагулопатией вследствие тяжелой травмы» (2016). Согласно данному документу ее рекомендуется применять как можно раньше у травмированных пациентов с большим кровотечением или с опасностью значительного кровотечения в нагрузочной дозе 1 г, вводимой в течение 10 мин с последующим внутривенным введением 1 г в течение 8 ч (Градация 1А). При этом введение транексамовой кислоты следует проводить в течение первых трех часов после травмы (Градация 1В). Введение после трех часов увеличивает риск смерти из-за кровотечения на 1,3%. Предполагается, чтобы в протоколах для ведения пациентов с массивной кровопотерей была прописана необходимость назначения первой дозы транексамовой кислоты еще во время транспортировки больного в лечебное учреждение. В то же время из-за соображений по поводу безопасности использования аprotинина у травмированных пациентов с кровотечением не рекомендуется.

Как уже говорилось выше, транексамовую кислоту важно назначать в первые часы после травмы. Дальше ее эффективность в отношении прогноза выживаемости существенно снижается, что наглядно продемонстрировано на графике (рис.).

Таким образом, транексамовая кислота:

- сокращает смертность от кровотечения у пациентов с травмой и политравмой;
- не увеличивает частоту нежелательных тромбозов;
- должна применяться рано (в течение первых трех часов после травмы);
- экономически выгодна.

Широкое использование транексамовой кислоты в соответствии с показаниями может ежегодно спасти более сотни тысяч человеческих жизней по всему миру.

На отечественном фармацевтическом рынке транексамовая кислота представлена препаратом Сангера производства компании Юрия-Фарм. В Украине это единственный препарат транексамовой кислоты, выпускаемый в стартовой дозе 1 г. Именно такая дозировка считается наиболее эффективной в профилактике кровотечений, что предусмотрено в соответствующих руководствах по ведению пациентов с большим кровотечением или его высоким риском.

Подготовил **Вячеслав Килимчук**

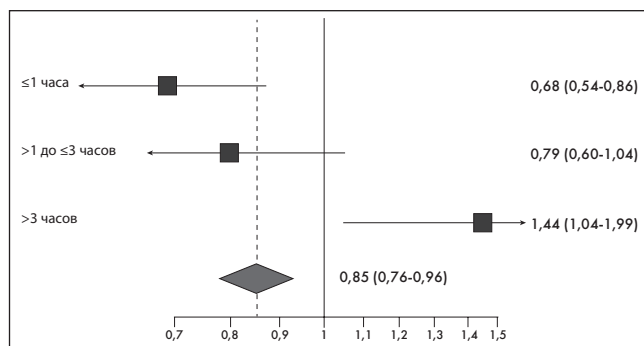


Рис. Раннее применение транексамовой кислоты улучшает выживаемость при кровотечениях

Таблица. Кровосберегающее действие транексамовой кислоты при операциях эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов*

Автор	Доза транексамовой кислоты	Объем кровопотери, мл		p
		Транексамовая кислота	Плацебо	
Good	10 мг/кг + 10 мг/кг через 3 часа	385 (331-586)	845 (523-990)	p<0,001
Eckback	10 мг/кг + 1 мг/кг/ч + 10 мг/кг через 3 часа	630±220	850±260	p<0,001
Hiippala	15 мг/кг	847±356	1549±574	p<0,001
Hiippala	15 мг/кг + 10 мг/кг + 10 мг/кг	689±289	1509±643	p<0,001
Jansen	15 мг/кг + 15 мг/кг каждые 8 часов 3 дня	678±352	1419±607	p<0,001

*Профилактика тромбоза глубоких вен осуществлялась введением низкомолекулярного гепарина.



В.И. Черний

Сбалансированные растворы в инфузионной терапии. Резервная щелочность. Идеальный инфузионный раствор

В своей практике анестезиолог и врач интенсивной терапии часто сталкиваются с двумя основными видами метаболического ацидоза, имеющего различные причины, механизмы формирования и, следовательно, тактику лечения: кетоацидоз и молочнокислый ацидоз. В свою очередь, кетоацидоз разделяется на диабетический и недиабетический [1].

Диабетический кетоацидоз — это комплекс расстройств метаболизма, характеризующийся гипергликемией, ацидозом и кетонемией, который является итогом абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности.

Существующие представления об этиологии недиабетического кетоацидоза базируются на понимании главного триггерного фактора, а именно — относительного или абсолютного недостатка углеводов и/или преобладании кетогенных аминокислот и жирных кислот при обеспечении энергетических потребностей организма.

Лактат-ацидоз — универсальное патфизиологическое состояние, которое развивается в условиях гипоксии (как острой, так и хронической). Лактат образуется путем расщепления пирувата с помощью фермента лактатдегидрогеназы: пируват + НАД восстановленный = лактат + НАД+[1].

Существуют другие причины метаболического ацидоза: гиперхлоремический, лекарственно-индуцированный, при отравлениях (салицилаты) и т.д.

Несомненный клинический интерес представляет **гиперхлоремический ацидоз**, причины возникновения которого могут быть почечными и внепочечными [2-4].

При простом гиперхлоремическом ацидозе происходят реципрокные изменения концентраций HCO_3^- и Cl^- и анионный интервал не увеличивается. Повышение анионного интервала свидетельствует о смешанном нарушении кислотно-основного состояния (КОС).

Чтобы выяснить причину гиперхлоремического ацидоза, вычисляют анионный интервал мочи = (Na^+) мочи + (K^+) мочи — (Cl^-) мочи.

Если в моче не повышена концентрация неизменяемых анионов (кетоновых тел, лекарственных средств и их метаболитов), то анионный интервал мочи отражает концентрацию ионов аммония. При повышении их экскреции анионный интервал мочи становится отрицательным, что указывает на внепочечные причины ацидоза (потеря HCO_3^- при поносе) [2]. Другой внепочечной причиной гиперхлоремического ацидоза является парентеральное питание с избытком хлоридов аминокислот и недостатком веществ, при метаболизме которых образуется HCO_3^- (например, ацетат).

Наиболее вероятная причина гиперхлоремического ацидоза без отрицательного анионного интервала мочи — заболевание почек, например, почечный канальцевый ацидоз. Почечный дистальноканальцевый ацидоз может быть самостоятельным наследственным заболеванием или возникает вторично, например, при синдроме Шегрена или миеломной болезни. После трансплантации почки возможен как проксимальноканальцевый, так и дистальноканальцевый ацидоз. При хроническом отторжении трансплантата чаще возникает дистальноканальцевый ацидоз [5].

Важное значение в развитии гиперхлоремического метаболического ацидоза придает инфузионной терапии, связанной с переливанием больших доз изотонического раствора натрия хлорида. Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание (бикарбонат), создают дилуционный ацидоз, поскольку влияние подобного раствора уменьшает концентрацию HCO_3^- (буферного основания) во всем внеклеточном пространстве, тогда как парциальное давление CO_2 (буферной кислоты) остается постоянным. Неконтролируемая инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными плазмозаменителями также способна привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза [5].

Резюмируя вышесказанное, дилуционный ацидоз предскажем и определяется как ятрогенное нарушение, вызываемое разбавлением бикарбоната во всем внеклеточном пространстве, которое может быть связано с гиперхлоремией, если гемодилюция вызвана вливанием гиперхлоремического раствора.

Для объяснения патогенеза гиперхлоремического ацидоза использована физико-химическая концепция,

предложенная Питером Стюартом в 1983 году, существенно дополняющая традиционный подход, основанный на уравнении Гендерсона-Гассельбаха [6].

Главными задачами механизмов кислотно-основного гомеостаза являются уравнивание скорости выведения ионов H^+ из организма с темпами их образования (физиологическая регуляция) и буферирование, поддерживающее концентрацию H^+ в области физиологических значений (физико-химическая регуляция).

Наиболее важный внеклеточный буфер организма — бикарбонатная буферная система, основным уравнением которой является уравнение Гендерсона-Гассельбаха:

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Линеаризованная номограмма Зигаард-Андерсена, при помощи которой производится расчет параметров КОС, есть графическое выражение этого уравнения [6]. Поскольку pK (константа диссоциации угольной кислоты), равная 6,1, является постоянной величиной, организм решает проблему поддержания постоянства pH за счет регуляции взаимоотношений между числителем и знаменателем. При

$$\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 20/1 \quad \text{pH} = 7,4.$$

Физиологическая регуляция кислотно-основных расстройств основана на изменении скорости производства и элиминации углекислоты и бикарбоната. Изменение pCO_2 крови зависит в первую очередь не от интенсивности образования углекислоты, а от работы внешнего дыхания. Что касается бикарбоната, то его концентрация зависит от большего количества факторов: даже при нормальной скорости образования его и утилизации в биохимических процессах и отсутствии препятствий к выведению, концентрация анионов бикарбоната тем не менее может изменяться в широких пределах в зависимости от электролитного состояния крови [6]. Тесная взаимосвязь между метаболическими параметрами кислотно-основного гомеостаза и электролитным статусом среды обусловлена положением о равенстве суммарных зарядов катионов и анионов, именуемым законом электронейтральности.

Исходя из этого, наилучшим способом оценки анионно-катионного состояния и тесно связанного с ним метаболического звена системы КОС является анализ диаграммы Гэмбла [1], которая служит графическим изображением закона электронейтральности. Применительно к плазме крови диаграмма, выраженная в виде формулы, имеет вид:

$$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{Pr ot}^-] + [\text{anion gap}^-] \quad (\text{мэкв/л}),$$

где: $[\text{Pr ot}^-]$ — концентрация ионов белка;

$[\text{anion gap}^-]$ — концентрация неопределяемых анионов.

С учетом

$$[\text{HCO}_3^-] + [\text{Pr ot}^-] = \text{BB}_{\text{плазмы}},$$

$$\text{BB}_{\text{плазмы}} = \text{NBB}_{\text{плазмы}} + \text{BE}_{\text{плазмы}},$$

$$[\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] \approx [\text{anion gap}^-]$$

формула приобретает вид:

$$[\text{Na}^+] = [\text{Cl}^-] + \text{NBB}_{\text{плазмы}} + \text{BE}_{\text{плазмы}},$$

где все члены представлены в молярных концентрационных единицах (ммоль/л).

Как известно, $\text{NBB}_{\text{плазмы}} = 42$ ммоль/л [1]. Таким образом, сопоставляя значения $[\text{Na}^+]$, $[\text{Cl}^-]$ и $\text{BE}_{\text{плазмы}}$, можно оценить электролитные предпосылки формирования той или иной формы кислотно-основного дисбаланса (точнее, его метаболического звена). В первую очередь это касается метаболического алкалоза, поскольку в генезе ацидозов ведущее значение имеют гипоксия, образование патологических кислот и недостаточное выведение нелетучих кислот почками, а не ионные диспропорции. Анион бикарбоната, всегда образующийся в достаточных количествах за счет метаболизма, компенсирует дефицит других анионов при потерях хлоридов или избытке натрия. Роль связующего звена между КОС и электролитным балансом бикарбонат выполняет благодаря своей высокой функциональной гибкости: концентрации «фиксированных» ионов (натрий, калий, хлориды, остаточные анионы) не могут быстро изменяться, тогда как уровень HCO_3^- может существенно колебаться в зависимости от дыхания, буферной емкости и наличия катионов.

В 1983 году Стюарт применил другой подход к изучению кислотно-основного состояния, который учитывал изменения ряда переменных, независимо регулирующих pH плазмы. Согласно Стюарту при оценке КОС выделяют так называемое рабочее пространство: интерстиций, плазма и эритроциты (IPE — Interstitium, Plasma and Erythrocytes). Он предположил, что на pH плазмы влияют три независимых фактора: pCO_2 , разность сильных ионов (SID — strong ion difference — представляет собой разность зарядов между сильными катионами (натрий, калий, магний и кальций) и анионами (хлорид, сульфат, лактат и другие) плазмы) и сумма всех отрицательных зарядов слабых кислот плазмы (Atot — представляет собой общую концентрацию стабильных буферов, альбумина, глобулинов и фосфата) [7]. Уравнение Стюарта можно записать в виде, аналогичном уравнению Гендерсона-Гассельбаха:

$$\text{pH} = \text{pKi} + \log[\text{SID} - \text{Atot} / (1 + 10^{\text{pKa} - \text{pH}})] / (S \times \text{pCO}_2)$$

При нормальном значении pH плазмы альбумин несет слабый отрицательный заряд, который может влиять на буферизацию ионов водорода. То же утверждение верно и для фосфатов, но их концентрация настолько мала, что они не обладают существенным эффектом буферизации. Соответственно, уравнение Стюарта учитывает роль альбумина, фосфата и других буферов в формировании КОС.

Физиологическое значение SID составляет примерно 40 мэкв/л (зависит преимущественно от разности между ионами натрия и хлора). С учетом закона электронейтральности (сумма положительных зарядов равна сумме отрицательных зарядов), величина SID также равна сумме зарядов слабых анионов в организме, а именно бикарбоната (HCO_3^-), альбумината и фосфата. Указанное уравнение для раствора, не содержащего белка и фосфата (Atot = 0 и SID = HCO_3^-), можно представить в виде:

$$\text{pH} = \text{pKi} + \log([\text{HCO}_3^-] / (S \times \text{pCO}_2)),$$

то есть уравнения Гендерсона-Гассельбаха. Хотя оба уравнения одинаковы с математической точки зрения, они отличаются по существу: только в уравнении Гендерсона-Гассельбаха бикарбонат служит единственной

переменной, от которой зависит изменение кислотности, тогда как в уравнении Стюарта этот ион не служит определяющим фактором колебания pH.

Эти различные точки зрения до настоящего времени служат предметом споров в литературе [8, 9]. Тем не менее в уравнении Стюарта отчетливо показана роль альбумина плазмы, уровень которого часто снижается у пациентов отделений интенсивной терапии, в изменении кислотности плазмы.

Более того, если посчитать правильным упрощенное уравнение Стюарта, объяснение развития метаболического ацидоза после введения больших доз изотонического раствора хлорида натрия следующее: так как содержание ионов натрия и хлора в этом растворе одинаково (154 мэкв), SID раствора равна 0. Разбавляя плазму, изотонический раствор натрия хлорида снижает ее SID (в норме равную 40 мэкв/л), что автоматически приводит к снижению pH. **С этой точки зрения, «сбалансированные» плазмозаменители должны иметь SID 40 мэкв/л. Однако уравнение Стюарта показывает, что разведение плазмы изотоническим раствором натрия хлорида также снижает Atot путем снижения общего альбумина, что приводит к повышению pH. SID «сбалансированного» плазмозаменителя должна, следовательно, составлять около 24 мэкв/л, при этой разнице будет компенсирован алкалоз, связанный со снижением Atot [10].**

Следовательно, физико-химическая концепция, предложенная Питером Стюартом, объясняет патогенез инфузионного гиперхлоремического метаболического ацидоза. SID изотонического солевого раствора равна нулю, вливание его в больших количествах приведет к «разбавлению» SID плазмы и снижению значения pH. Таким образом, метаболический гиперхлоремический ацидоз — это снижение SID плазмы, связанное с увеличением концентрации хлорида. Более того, уравнение Стюарта показывает, что инфузия изотонического солевого раствора также приведет к разбавлению альбумина и снижению Atot, что способствует росту pH. В соответствии с уравнением Стюарта физиологический раствор с SID 40 мэкв/л приведет к развитию метаболического алкалоза. Как показали Morgan и Venkates (2007), для исключения такого рода эффектов сбалансированный раствор должен иметь SID равную 24 мэкв/л [7]. Следует отметить, что сбалансированные растворы, содержащие органические анионы (например, лактат, ацетат, глюконат, пируват или малат) в условиях in vitro имеют SID равную 0, как и изотонические солевые растворы. In vivo метаболизм этих анионов повышает SID и снижает осмолярность раствора.

Несмотря на наличие разнообразных по составу и свойствам полиионных растворов для внутривенного введения, 0,9% раствор натрия хлорида остается наиболее часто используемым электролитным раствором для инфузионной терапии. Однако известные отрицательные свойства так называемого физиологического раствора привели к поиску сбалансированного раствора, который избавляет от риска ятрогенных нарушений. Сбалансированный электролитный раствор должен иметь ионную структуру, аналогичную плазме, быть изотоничным по отношению к плазме, достигать физиологического кислотно-основного баланса с бикарбонатными или метаболизирующимися анионами.

Установлено, что при введении пациенту любая инфузионная жидкость, не содержащая бикарбонатный ион (HCO_3^-), создает дилуционный ацидоз. При этом степень дилуционного ацидоза зависит от введенного объема и скорости вливания. Важным показателем инфузионного раствора является потенциальный избыток оснований (BEpot, ммоль/л), показывающий количество бикарбонатного иона (HCO_3^-), которое потенциально может поглощаться или высвобождаться в организме после введения и метаболизма носителей резервной щелочности (метаболизируемых анионов). Эта величина получается путем добавления BE крови (24 ммоль/л) со знаком минус к сумме метаболизируемых анионов в растворе, принимая в расчет их валентность. Поэтому BEpot был определен в 2002 году и применен к большому количеству инфузионных растворов [7]. Таким образом, потенциальный избыток оснований (BEpot, ммоль/л) сбалансированного раствора должен стремиться к 0 ммоль/л.

Поскольку бикарбонат с трудом можно поддерживать в стабильном состоянии в обычных инфузионных растворах или хранить во флаконах, в большинстве растворов он был заменен так называемыми предшественниками бикарбоната. Кроме того, бикарбонат натрия нельзя использовать в инфузионных растворах, содержащих кальций, или смешивать с ним, поскольку быстро образуется осадок карбоната кальция.

Дилуционный ацидоз можно предотвратить, используя адекватные концентрации предшественников бикарбоната — метаболизируемых анионов для замещения HCO_3^- . В качестве метаболизируемых оснований

(носителей резервной щелочности) могут использоваться следующие анионы органических кислот: ацетат (уксусная кислота), лактат (молочная кислота), глюконат (глюкуроновая кислота), малат (яблочная кислота) и цитрат (лимонная кислота). Поглощая в процессе метаболизма ионы H^+ и кислород, эти анионы метаболизируются в неповрежденной печени (в основном лактат) или в мышцах (в основном ацетат и малат) с получением HCO_3^- .

При pH 7,40 угольная кислота (H_2CO_3) является единственным источником ионов H^+ для организма (при поступлении в низкой концентрации 1,2 ммоль/л H_2CO_3 может свободно синтезироваться из $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$). Следовательно, HCO_3^- высвобождается в эквимольных количествах. Из каждого моля окисленного ацетата, глюконата или лактата получается один моль бикарбоната, тогда как при окислении каждого моля малата или цитрата получается 2 или 3 моля бикарбоната соответственно [6].

Если инфузионная жидкость содержит метаболизируемые анионы в концентрациях, превышающих недостаток бикарбоната, вероятным последствием будет инфузионно-индуцированный алкалоз, называемый реактивным алкалозом.

В статье Tavernier и соавт. (2010) отмечено, что в последнее время больше внимания уделяют так называемым сбалансированным растворам и сбалансированным коллоидным растворам. Чрезмерное использование изотонического раствора приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза, который считают возможным побочным эффектом использования всех жидкостей на основе изотонического раствора. Смертность, связанная с использованием этих препаратов, служит в настоящее время предметом дискуссий. Этот эффект обладает средней выраженностью и длится относительно недолго, минимизировать вероятность возникновения подобного побочного эффекта можно, используя коллоидные растворы. **К настоящему времени не получено доказательств, свидетельствующих в пользу систематического использования полностью «сбалансированной» стратегии инфузионной терапии. Наконец, в настоящее время не существует «идеального» заместителя плазмы [11].**

Использование только кристаллоидных растворов связано с повышенным риском увеличения объема межклеточной жидкости, что может привести к органной недостаточности при проведении анестезии и интенсивной терапии. Длительное использование больших объемов коллоидных растворов связано с повышенным риском развития различных побочных эффектов, при наличии показаний они должны применяться только в рекомендуемых дозировках [12].

Актуальным является вопрос об оптимизации процесса доставки кислорода к тканям, который также оказывает влияние на прогноз, особенно у тяжелобольных пациентов. Однако показания к использованию методов улучшения доставки кислорода, продолжительность их применения и необходимые препараты необходимо очень внимательно оценивать, так как чрезмерная оптимизация может привести к неблагоприятным последствиям [13].

Общепризнано, что гиперхлоремический гиперволемический ацидоз — это побочный эффект от проведения инфузионной терапии изотоническими растворами кристаллоидов в больших объемах. Эффект кратковременный и обратимый, его развития легко избежать, заменив часть кристаллоидов на коллоиды. Отсутствуют достоверные сведения о влиянии данного побочного эффекта на функцию почек, систему свертывания, кровопотерю, функцию ЖКТ [14].

Гиперхлоремический гиперволемический ацидоз довольно подробно был описан в British Consensus Guidelines, посвященном инфузионной терапии у хирургических больных [15]. В данном руководстве абсолютно четко указано (2011): «...Вследствие риска развития гиперхлоремического ацидоза при возмещении потерь жидкости или проведении массивной инфузионной терапии кристаллоидами необходимо использовать сбалансированные растворы, например Рингера лактат, ацетат или раствор Хартмана вместо 0,9% NaCl за исключением случаев гипохлоремии, например, при рвоте или назогастральном дренировании» [15].

Разница в количестве хлоридов и SID между кристаллоидными инфузионными средами является клинически значимой, и оптимальная SID для проведения инфузионной терапии составляет 24 мэкв/л [7].

Физиологический раствор представляет собой раствор с повышенным содержанием хлоридов и SID = 0. Используемый как альтернатива раствор Рингера содержит дополнительные соли калия и кальция, а также еще большее количество хлоридов, что ограничивает его роль в интенсивной терапии.

Из сбалансированных кристаллоидных растворов приоритетное значение имеет лактатный раствор Рингера, который настоятельно рекомендуется для проведения

инфузионной терапии при таких тяжелых заболеваниях, как сепсис и септический шок [18-20]. Лактатный раствор Рингера эффективно применяется для коррекции нарушений водно-электролитного баланса при дегидратации вследствие потери жидкости при диарее, при недостаточном поступлении жидкости в организм, желчных и кишечных свищах, а также для восстановления водно-электролитного баланса при подготовке больных к оперативному вмешательству и в послеоперационный период, при метаболическом ацидозе. Важным преимуществом лактатного раствора Рингера является многолетний положительный опыт клинического применения.

Заключение

В последнее время все большее внимание уделяется так называемым сбалансированным электролитным растворам. Коллоиды, которые традиционно растворялись в изотонической солевой среде, в настоящее время активно готовятся в сбалансированных средах электролитов.

Считается, что «идеальный» солевой кристаллоидный раствор должен обладать максимально близким к плазме крови здорового человека составом, то есть быть сбалансированным.

Идеальный электролитный раствор создается наподобие плазмы крови: имеет физиологическую ионную структуру, аналогичную плазме в переводе на натрий, калий, кальций, магний, хлорид; изотоничен по отношению к плазме; достигает физиологического кислотно-основного баланса с бикарбонатными или метаболизирующимися анионами; отсутствует риск ятрогенных осложнений за исключением возможности возникновения перегрузки системы кровообращения объемом вводимой жидкости.

Таким образом, идеальный электролитный раствор по отношению к плазме крови является изоволемичным (60-70 мл/кг), изогидричным (pH=7,38-7,42), изоонкотичным (25-30 мм рт. ст.), изоионичным (поддержание концентраций катионов и анионов), изотоничным (285-295 мосм/л).

Предполагается, что введение в сосудистое русло больного такого сбалансированного раствора избавляет от риска ятрогенных электролитных и кислотно-основных нарушений за исключением потенциально возможной объемной перегрузки. Данный сбалансированный раствор предотвращает развитие дилуционного ацидоза за счет введения в сосудистое русло пациента адекватных концентраций предшественников бикарбоната — легко метаболизируемых в организме (печень, мышцы и др. ткани) анионов малата и ацетата. Кроме того, этот процесс не зависит от функционального состояния печени, так как метаболизм малата и ацетата происходит и в мышечной ткани.

Учитывая, что метаболический ацидоз, вызванный введением большого объема изотонического раствора хлорида натрия, действительно возникает, кажется правомерным введение «сбалансированных» кристаллоидных растворов в качестве дополнения или замены изотоническому раствору при наличии у пациентов ацидоза, гиперхлоремии и значительного нарушения функции почек.

С другой стороны, в настоящее время нет доказательств улучшения клинического прогноза, которые могли бы свидетельствовать в пользу систематического перехода на полностью «сбалансированную» инфузионную терапию.

Также нет причин предполагать, что современные «сбалансированные» плазмозаменители обладают лучшим соотношением осмолярности, pH и хлорида сыворотки, чем классическая комбинация «лактат-сбалансированного» кристаллоидного и коллоидного растворов.

Поэтому 19-й Примерный перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от апреля 2015 г. рекомендует натрия лактат и комплексные растворы с ним (п. 26.2) в качестве средства для коррекции нарушений водного и электролитного баланса [21]. Стоит упомянуть, что данный перечень представляет собой список приоритетных лекарственных средств базовой системы здравоохранения, в котором перечислены наиболее эффективные, безопасные и экономически рациональные лекарственные средства, в частности лактатный раствор Рингера.

Наконец, до настоящего времени не обнаружен «идеальный» состав «сбалансированного» плазмозаменителя. Только будущее покажет, существуют ли различия в отношении побочного эффекта и клинических исходов (не обязательно связанные только с кислотностью плазмы) между доступными в практике препаратами, что может позволить сформулировать более определенные показания к применению [10].



МИСТЕЦТВО
УПРАВЛІННЯ БОЛЕМ

КЕТОРОЛ®

КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІН 10 МГ • 30 МГ

Потужний анальгетик для швидкого знеболення**

КОРОЛЬ У СВІТІ
АНАЛЬГЕТИКІВ*

Витяг з інструкцій з медичного застосування препарату Кеторол®
(в формі таблеток та розчину для ін'єкцій).

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.
Код АТХ M01A B15.

Склад: діюча речовина: ketorolac.

Кеторол® (таблетки): 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг;
Кеторол® (розчин для ін'єкцій): 1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 30 мг.

Спосіб застосування та дози:

Кеторол® таблетки: дорослим та дітям від 16 років Кеторол® таблетки призначають по 10 мг кожні 4-6 годин за необхідності. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 40 мг. Тривалість курсу лікування Кеторолом® в формі таблеток складає не більше 7 днів.
Кеторол® розчин для ін'єкцій: Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хв, а максимальне знеболення настає через 1-2 години. У цілому середня тривалість анальгезії становить 4-6 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку не повинно тривати більше 2 днів.

Дорослі.

Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг із наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометаміну при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні.

Кеторол® таблетки: зняття помірного та сильного болювого синдрому в післяопераційному та пост-травматичному періоді включно.

Кеторол® розчин для ін'єкцій: зняття помірного та сильного болювого синдрому в післяопераційному періоді протягом короткого часу.

Фармакологічні властивості.

Кеторолаку трометамін є нестероїдним протизапальним засобом, що демонструє анальгетичну активність. Механізм дії кеторолаку (як і інших НПЗЗ) може полягати в інгібуванні синтезу простагландинів. Кеторолаку трометамін не має седативних або анколіпичних властивостей.

Максимальний анальгетичний ефект кеторолаку досягається протягом 2-3 годин. Цей ефект не має статистично значущих відмінностей у рамках рекомендованого діапазону дозування. Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку полягає у тривалості анальгезії. Анальгетична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію.

Фармакокінетика.

Після внутрішньом'язового введення кеторолак швидко та повністю абсорбується. Середня

максимальна плазмова концентрація у 2,2 мкг/мл досягається у середньому через 50 хв після введення одноразової дози 30 мг.

Фармакокінетика кеторолаку трометаміну у дорослих після одноразової або багаторазових внутрішньом'язових введень кеторолаку трометаміну є лінійною.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату;
– пацієнти з активною пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією, з виразковою хворобою або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі;

– бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими нестероїдними протизапальними засобами (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій);
– бронхіальна астма в анамнезі;

– не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання;

– тяжка серцева недостатність;

– повний або частковий синдром носових поліпів, набряку Квінке або бронхоспазму;

– не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком кровотечі або неповної зупинки кровотечі та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи низькі дози гепарину (2500-5000 одиниць кожні 12 годин);
– печінкова або помірна чи тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну в сироватці крові більше 160 мкмоль/л);

– підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високий ризик кровотечі;

– одночасне лікування іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсаліциловою кислотою, варфаріном, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію;
– гіповолемія, дегідратація;

– препарат протипоказаний при переїздах та пологах;

– пацієнтам з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини;

– протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату.

Діти. Не застосовувати дітям віком до 16 років.

Побічні реакції.

З боку: травної системи, ЦНС, серцево-судинної системи, органів кровотворення, респіраторного тракту: сечовидільної системи: шкіри; системи гемостазу; репродуктивної системи; органів чуття; алергічні реакції; загальні порушення, інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

Упаковка. Кеторол® таблетки. По 10 таблеток в алюміній-алюмінієвому (Alu-Alu) blisterі, по 2 blisterа в упаковці.

Кеторол® розчин для ін'єкцій. По 10 ампул в blisterі разом з інструкцією для медичного застосування.



Кеторол® (розчин для ін'єкцій): РС ЛЗ №UA 2566/01/01. Затверджено наказом МОЗУ 636 від 01.10.2015 р.
Кеторол® (таблетки): РС ЛЗ №UA 2566/02/01. Затверджено наказом МОЗУ 798 від 31.10.2014 р.

Зображення лева приведені як загальноприйнятий «королівський» символ.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторі Лмітед», Столичне шосе, 103, офіс 11-Б, м.Київ, Україна, 03131, тел. +380442075197

Інформація про лікарські засоби для спеціалістів в області охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції з медичного застосування.

* Як кеторолак. "ТРАВМА", том 15, №2, 2014 р., стор. 44

** <http://www.drugs.com/monograph/ketorolac-tromethamine.html>

Послеоперационный болевой синдром: какие нюансы важно учитывать?

Одной из актуальных проблем в хирургической практике является купирование послеоперационной боли. Подход «мощнее анагетик и выше доза – лучше результат» далеко не всегда срабатывает, так как он лимитирован, во-первых, побочными эффектами, а во-вторых, достаточно сложным патогенезом болевого синдрома. Эти и некоторые другие факторы следует обязательно учитывать при выборе схемы послеоперационного обезболивания, о чем мы хотим напомнить в данной статье.

Послеоперационная боль — не только страдание для пациента

В животном мире боль выступает в качестве «пожарной сигнализации», сообщающей особи о возникновении угрозы ее здоровью или даже жизни. Для современного человека этот феномен также сохраняет свою ценность, но в весьма ограниченном круге острых ситуаций. Идея о том, что больному необходимо страдать во время лечения, давно уже канула в Лету, и современная медицина безоговорочно признает право каждого пациента жить без боли.

Не является исключением из этого правила и послеоперационный период. Боль не играет в этом случае значимой защитной роли, но при этом является источником страданий для пациента. Более того, некупированная послеоперационная боль, выступая серьезным стрессовым фактором, ассоциируется с задержкой мобилизации больного, замедлением восстановления после операции, повышением риска осложнений, увеличением длительности госпитализации и стоимости лечения, частой хронизацией болевого синдрома. Так, например, острая боль повышает ригидность мышц грудной клетки и передней брюшной стенки, что ведет к нарушению вентиляционной функции легких и гипоксемии. Затруднение откашливания на фоне болевого синдрома нарушает эвакуацию бронхиального секрета, что способствует ателектазированию с последующим развитием легочной инфекции. Закономерная на фоне боли симпатическая активация вызывает послеоперационную гиперкоагуляцию, что в совокупности с задержкой мобилизации повышает риск тромбообразования. В ряде исследований показано существенное ухудшение иммунного статуса и повышение частоты септических осложнений периоперационного периода при неадекватном купировании послеоперационной боли. И это далеко не все ее патофизиологические последствия, поэтому послеоперационная боль должна быть купирована или хотя бы минимизирована, насколько это возможно.

Что нужно знать о патогенезе послеоперационной боли?

Для выбора оптимальной схемы лечения врачи должны хорошо знать патогенез тех или иных заболеваний или патологических состояний. При различных болевых синдромах более эффективными могут оказаться совершенно разные препараты. Так, например, при миофасциальном болевом синдроме необходимы миорелаксанты, а при нейропатической боли — антидепрессанты или антиконвульсанты. Что касается послеоперационного болевого синдрома, то он инициируется хирургической травмой тканей (разрез, рассечение, сдавливание, ожог и др.) и прямым повреждением нервных волокон (рассечение, растяжение, сдавливание). Тканевая травма сразу же вызывает локальное высвобождение многочисленных медиаторов боли и воспаления — простагландинов, лейкотриенов, кининов и др. Раздражая периферические

болевы рецепторы (ноцицепторы), эти медиаторы дают начало болевому импульсу с последующим его распространением через проводящие болевые пути в соответствующие отделы спинного и головного мозга, включая высшие центры регуляции всех функций организма, следствием чего являются стрессовые реакции сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной и других систем. Медиаторы воспаления не только передают сигнал о тканевой травме ноцицепторам, но и на некоторое время повышают их чувствительность к болевому (гипералгезия) и неболевым стимулам (аллодиния). При обширной травме тканей болевые пороги снижаются как в зоне повреждения (первичная гипералгезия), так и в окружающих интактных тканях (вторичная гипералгезия). При сохранении болевой импульсации с периферии развивается не только периферическая, но и центральная сенситизация, то есть снижение порога активности ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга.

Таким образом, в случае послеоперационной боли особого внимания заслуживает периферический компонент формирования болевого синдрома, в частности тканевое воспаление.

Стратегии контроля послеоперационной боли: как добиться максимального эффекта при минимальных побочных эффектах?

Целью лечения периоперационной боли является не только облегчение страдания или дискомфорта пациента, но и обеспечение ранней мобилизации после операции, снижение риска осложнений, сокращение длительности пребывания в стационаре. Еще не так давно основным или даже исключительным методом послеоперационного управления болью были опиаты. Они действительно являются достаточно мощными анагетиками, однако из-за узкого терапевтического интервала и высокого риска побочных эффектов (дыхательной депрессии, длительной седации, тошноты, рвоты, кожного зуда, задержки мочи, нарушений кишечной перистальтики и др.) они не позволяют реализовать все вышеперечисленные цели. В качестве эффективной и более безопасной альтернативы был предложен так называемый мультимодальный подход к лечению послеоперационной боли, который подразумевает использование нескольких методов/средств анагезии, воздействующих на разные звенья патогенеза болевого синдрома. Схема обезболивания составляется индивидуально в зависимости от проводимого вмешательства, особенностей пациента, его предпочтений и др. Такая стратегия позволяет существенно снизить дозу опиатов, а во многих случаях даже отказаться от их использования.

Как уже было отмечено выше, при послеоперационной боли особая роль отводится периферическому звену ноцицептивной цепочки, поэтому в схему анагезии важно включать средства, подавляющие местное воспаление и/или активность ноцицепторов. Преимуществом

нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является способность эффективно воздействовать сразу на несколько уровней формирования болевого синдрома — периферический и центральный, тогда как многие другие обезболивающие препараты действуют только на центральном уровне. Это свойство НПВП позволяет не только эффективно купировать острую боль, но и предупреждать формирование хронического болевого синдрома за счет подавления центральной и периферической сенситизации.

Среди НПВП особого внимания заслуживает кеторолак как один из наиболее мощных препаратов класса с хорошим профилем безопасности. По данным ряда авторов, его анагетическая активность сравнима с опиоидами, но при значительно меньшей частоте нежелательных явлений (J. Cepeda et al., 2005; P. Sethi et al., 2014 и др.).

Еще одной современной стратегией борьбы с послеоперационной болью и ее хронизацией является предупреждающая (preemptive) анагезия, то есть начало применения анагетиков перед операцией, что снижает периферическую и центральную сенситизацию. Эффективными средствами для предупреждающей анагезии являются НПВП и местные анестетики. Например, при миниинвазивных операциях на органах брюшной полости или вмешательствах на брюшной стенке (герниопластике), проводимых под общей анестезией, E.R. Mariano и соавт. (2016) рекомендуют следующую схему предупреждающей анагезии:

- блокада поперечного пространства живота с помощью 20 мл 0,2% раствора ропивакаина на каждую сторону перед операцией или перед выведением из наркоза;
- фентанил от 100 до 250 мкг внутривенно во время вводного наркоза и в течение операции;
- парацетамол 1000 мг внутривенно после введения в наркоз (не показан при дисфункции печени);
- кеторолак 30 мг внутривенно перед выведением из наркоза после достижения гемостаза (не показан при дисфункции почек или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе).

Персистирующая послеоперационная боль — недооцененная проблема и пути ее решения

Отдельным пунктом следует рассмотреть такую проблему, как персистирующая послеоперационная боль, которая может на длительное время снижать качество жизни пациентов и требовать существенных дополнительных финансовых затрат. Как правило, послеоперационная боль постепенно проходит в течение периода от нескольких дней до нескольких недель, но иногда может сохраняться в течение нескольких месяцев. К сожалению, персистирующая послеоперационная боль — это достаточно распространенное явление даже после миниинвазивных и нетяжелых абдоминальных вмешательств, например герниопластики.

Основным фактором риска развития персистирующей послеоперационной боли считается неудовлетворительное купирование боли в остром периоде за счет периферической и центральной сенситизации. Реже она может быть связана с хирургическими факторами (например, образованием дисфункционального рубца, инфекцией, грыжей, послеоперационной невриномой) или не иметь к операции прямого отношения (эндометриоз, злокачественные опухоли, радикулит и др.). По мнению S. Omoigui (2007), хронизация послеоперационной боли может также способствовать персистирующему воспалению. Чтобы подтвердить его гипотезу, D. Bugada и соавт. (2016) провели исследование, посвященное выявлению предикторов персистирующей послеоперационной боли, а также оценке влияния разных анагетиков на риск ее развития.

В испытании приняли участие 200 пациентов, которым проводилась герниопластика под общей, спинальной или местной анестезией. Они были рандомизированы на две группы, получающие:

1) кеторолак 30 мг внутривенно каждые 8 ч в течение первых 24 ч после операции, а затем кеторолак 10 мг перорально каждые 8 ч в течение 3 дней после выписки;

2) трамадол 100 мг внутривенно (50 мг при массе тела менее 50 кг) каждые 8 часов в течение первых 24 ч после операции и трамадол 37,5 мг / ацетаминофен 325 мг перорально каждые 8 ч после выписки.

Всем пациентам разрешался дополнительный прием парацетамола 1000 мг по необходимости.

В окончательный анализ были включены 194 больных. О хронической боли в течение 3 мес сообщили 18 пациентов (9,3%). Анализ до- и послеоперационных данных показал, что с более выраженным синдромом персистирующей послеоперационной боли ассоциировался исходный провоспалительный статус (повышенное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение) и наличие артериальной гипертензии. У пациентов с болью через месяц после операции был значительно выше риск ее наличия через 3 месяца, что подтверждает необходимость адекватного купирования боли в раннем послеоперационном периоде. Трамадол был менее эффективным у пациентов с провоспалительным статусом, в то время как кеторолак продемонстрировал стабильную анагетическую активность в обеих подгруппах. Этот результат был закономерным, ведь чем значительнее воспалительный компонент, тем больше преимуществ имеет назначение НПВП, а не опиатов. Более высокая эффективность отмечена в случае комбинации кеторолака с местной и регионарной анестезией по сравнению с общей анестезией во время операции.

Таким образом, врач всегда следует помнить о том, что боль является достаточно сложным и гетерогенным феноменом. В патогенезе послеоперационной боли важная роль отводится воспалению, что обуславливает необходимость включения в схему мультимодальной анагезии НПВП. Кеторолак — оптимальное средство для купирования острой послеоперационной боли и предотвращения персистирующего болевого синдрома после хирургических вмешательств.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Использование местных антисептиков у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей

Введение

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) являются значимой проблемой современной хирургии. Несмотря на кажущуюся простоту патологии, большая часть пациентов на этапе поликлинической помощи получают либо недостаточную либо неадекватную терапию.

Согласно анатомической классификации ИКМТ включают в себя четыре уровня поражения (D.U. Ahrenholz, 1991): I уровень — поражение собственно кожи; II уровень — поражение подкожной клетчатки; III уровень — поражение поверхностной фасции; IV уровень — поражение глубоких фасциальных структур и мышц [1].

Лечебная тактика разнится в зависимости от выраженности патологического процесса. Хирургическая обработка является краеугольным камнем успеха лечения, однако хирургическое вмешательство должно быть дополнено эффективной терапией в послеоперационном периоде.

Заживление раны — сложный процесс, нуждающийся в использовании безопасных и эффективных подходов в лечении. Применение адекватных местных антисептиков позволяет значительно ускорить и снизить стоимость курса лечения, что крайне значимо в современных реалиях.

Частота случаев резистентности микроорганизмов к антибиотикам растет с каждым годом, что является дополнительным аргументом для использования местных антисептиков [2]. В исследовании D.N. Payne и соавт. отмечается, что применение антисептиков в основной массе случаев позволяет снизить частоту использования антибиотиков, сохранив

их для действительно клинически необходимых случаев [3].

Основываясь на имеющихся данных клинических исследований, йод является эффективным антисептиком, не проявляющим негативных эффектов и не замедляющим репарацию раны [4]. Препараты повидон-йода широко используются в хирургии, начиная от обработки раневых поверхностей до орошения полостей и использования в подготовке кожи к операции. Более того, на данный момент не наблюдается резистентности каких-либо микроорганизмов к препаратам повидон-йода. Антимикробное действие препарата основано на повреждении йодом клеточной стенки патогенных микроорганизмов. При контакте с биологическим материалом йод высвобождается из комплекса с поливинилпирролидоном, образует с белками клетки бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов [5, 6].

Цель исследования: оценить эффективность применения местных антисептиков у пациентов с ИКМТ.

Материалы и методы

Проведен анализ лечения 30 пациентов с ИКМТ. Больные были разделены на 2 группы: негнойные (рожистая инфекция, целлюлит) и гнойные (карбункул, абсцесс, флегмона).

В качестве местного антисептика использовался препарат Бетайод-Здоровье («Здоровья», Украина, UA/15025/01/01).

Для контроля общего состояния больных проводился мониторинг лабораторных показателей и электрокардиограммы.

Для оценки тяжести инфекционного процесса применялись критерии IDSA Guidelines 2014 (Infectious Diseases Society of America).

Для оценки эффективности проводимой терапии выполнялись бактериологическое исследование пункционных биоптатов пораженной области и планиметрический анализ зоны поражения. При этом учитывалась как общая площадь гиперемии кожи, так и непосредственно раневая поверхность. Оценка результатов производилась на 7-10-е сутки терапии.

Критерием успешности проведенного лечения являлось достоверное уменьшение площади пораженной поверхности (рис.).

Результаты

У 10 пациентов согласно IDSA Guidelines 2014 диагностирована ИКМТ легкой степени тяжести, у 12 — средней и у 8 пациентов — тяжелой степени тяжести.

У 19 пациентов на первом этапе выполнено хирургическое вмешательство (вскрытие, дренирование гнойного очага). У пациентов с диагностированной рожистой инфекцией (11 случаев) проводилась консервативная терапия, по необходимости дополненная некрэктомиями. Во всех случаях выполнялась обработка пораженной поверхности раствором повидон-йода (Бетайод-Здоровье, «Здоровья», Украина, UA/15025/01/01).

В связи с явлениями генерализации инфекционного процесса 18 пациентам в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Украины проводилась комплексная терапия с парентеральным введением антибиотиков.

В дальнейшем пациентам выполнялась ежедневная санация очага поражения. В качестве топического антисептика использовался препарат Бетайод-Здоровье.

При анализе результатов пункционной биопсии пораженной области в 9 случаях выявлена полимикробная флора, в 21-м — идентифицировался единственный возбудитель. Частота обнаружения микроорганизмов приведена в таблице.

Таблица. Частота обнаружения микроорганизмов

Окраска по Граму	Микроорганизмы	Частота обнаружения, %
Грам+	Staphylococcus aureus	70
	Staphylococcus haemolyticus	26,7
	Streptococcus pyogenes	16,7
	Staphylococcus simulans	3,3
	Staphylococcus epidermidis	16,7
Грам-	Pseudomonas aeruginosa	20
	Pseudomonas stutzeri	3,3
	Escherichia coli	10

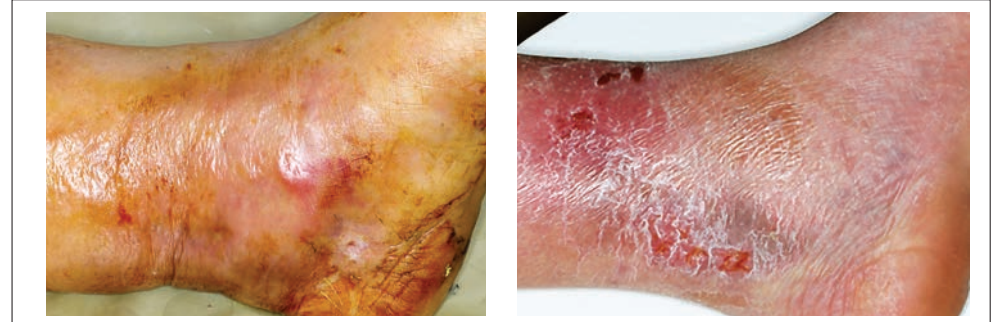


Рис. Пораженная конечность до и после лечения

Литература

- Ahrenholz D.H. Necrotizing fascitis and other infections // Intensive Care Medicine / J.M. Rippe, R.S. Irwin, J.C. Alper, M.Q. Fink (eds). — 2nd ed Boston: Little, Brown, 1991. — P. 1334.
- Colsky A.S., Kirsner R.S., Kerdel F.A. Analysis of antibiotics susceptibilities of skin wound flora of hospitalized dermatology patients. Arch Dermatol 1998; 134: 1006-9.
- Payne D.N., Gibson S.A.W., Lewis R. Antiseptics: a forgotten weapon in the control of antibiotic resistant bacteria in hospital and community settings. J Roy Soc Health 1998; 118(1): 18-22.
- Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic

review. Vermeulen H., Westerbos S.J., Ubbink D.T. J Hosp Infect. 2010 Nov; 76(3): 191-9.

5. Fleischer W., Reimer K. Povidone-iodine in antiseptics: State of the art. Dermatology 1997; 195 (Suppl 2): 3-9.

6. Optimal Timing of Preoperative Skin Preparation with Povidone-Iodine for Spine Surgery: A Prospective, Randomized Controlled Study. Yasuda T., Hasegawa T., Yamato Y., Kobayashi S., Togawa D., Arima H., Matsuyama Y. Asian Spine J. 2015 Jun; 9(3): 423-6.

7. Dennis L., Stevens Alan L. Bisno et al. Clinical Infectious Diseases 2014; 59(2): e10-52 The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America.

БЕТАЙОД-Здоров'я
БЕЗПЕЧНИЙ ЙОД, ЯКОМУ ДОВІРЯЮТЬ

Гриби та пріони
Бактерії
Віруси
Найпростіші

1. НАЙШИРШИЙ СПЕКТР ДІЇ
(В ПОРІВНЯННІ З ТРАДИЦІЙНИМИ АНТИСЕПТИКАМИ)*

2. ВІДСУТНІСТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТІ,
НАВІТЬ ПРИ ТРИВАЛОМУ ЗАСТОСУВАННІ

3. НЕ ЧИНИТЬ ПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ДІЇ НА ШКІРУ
ТА НЕ ВИКЛИКАЄ "ПЕЧІННЯ" ПІД ЧАС НАНЕСЕННЯ

*Антисептики на основі барвників (метиленовий синій, брилтантовий зелений), спирту 70%, хлоргексидину біглюконату і т.д.

Інформаційний матеріал для поширення на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Інформаційний матеріал виключно для фахівців охорони здоров'я. Більш детальна інформація в інструкції для медичного використання. РП № UA/15025/01/01. Навка МОЗУ №288 від 31.03.2016. ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ЗДОРОВ'Я" вул. Шевченка, 22, м. Харків, 61013, Україна www.zt.com.ua

Впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я

Під такою назвою 23 грудня 2016 р. на базі Головного військового клінічного госпіталю Міністерства оборони України (м. Київ) пройшла науково-практична конференція. Цей науковий форум, який з 2006 р. щорічно організовують співробітники кафедри травматології та ортопедії НМУ імені О.О. Богомольця, традиційно поєднує провідних вітчизняних ортопедів-травматологів та фахівців інших суміжних хірургічних спеціальностей. В рамках цього наукового заходу було розглянуто чимало актуальних питань, присвячених лікуванню та реабілітації постраждалих із бойовою травмою, реконструктивно-відновним втручанням при пошкодженнях різних локалізацій, малоінвазивним технологіям діагностики та лікування в травматології та ортопедії тощо. Конференція була присвячена 80-річчю видатного вченого, лікаря, педагога, організатора охорони здоров'я, заслуженого діяча науки та техніки України, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, академіка НАМН України, директора ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», доктора медичних наук, професора Георгія Васильовича Гайка.



Відкрив конференцію віце-президент Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація ортопедів-травматологів, завідувач кафедри травматології та ортопедії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олександр Анатолійович Бур'янов.

Своє вступне слово доповідач присвятив ювілярові. Окрім теплих вітальних слів професор нагадав і про досягнення Георгія Васильовича, визнані не тільки в Україні, але й за кордоном. Академік Гайко є національним делегатом Міжнародного товариства ортопедів-травматологів (SICOT), членом Американської академії ортопедів-хірургів (AAOS). З 1989 р. він очолює ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» та є першим директором, якого обрав колегії Інституту. Наукове і практичне коло інтересів академіка охоплює доволі багато питань, наприклад, розробку методів стабільно-функціонального остеосинтезу, артропластику та ендопротезування великих суглобів; діагностику і лікування дегенеративно-дистрофічних, диспластичних уражень кісток і суглобів; остеомієліт, остеопороз; організації ортопедо-травматологічної служби в Україні тощо. За 27-річний період на посаді директора інституту Георгій Васильович всебічно сприяв організації та відкриттю поліклініки і нових клінік — спортивної та балетної травми, стопи та складного протезування, травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату і проблем остеосинтезу, відділів реабілітації, функціональної діагностики, експериментальної медицини та клітинної терапії, нейроортопедії і проблем болю, лабораторії біомеханіки.

Далі свій виступ професор Бур'янов присвятив методологічним основам та принципам медичної реабілітації постраждалих з множинними вогнепальними переломами довгих кісток.

Реабілітація — це загальномедичне поняття, що в широкому сенсі означає «відновлення». Її роль суттєво зростає в умовах масових катастроф, збройних конфліктів. Реабілітація є не просто фінальним етапом лікування, для якого потрібні лише спеціалізовані установи і чіткі програми. Це також і комплекс соціальних заходів, спрямованих на відновлення працездатності травмованої людини, її повноцінну інтеграцію в суспільство.

У лікуванні пацієнта з травмою голови завданнями лікаря є своєчасне забезпечення компенсації порушених функцій за умов верифікації обґрунтованого діагнозу в ранньому періоді і визначення науково-обґрунтованої тактики відновної терапії. Процес компенсаторних пристосувань до повного відновлення порушених функцій (за П.К. Анохіним) передбачає наступні етапи:

сигналізація в ЦНС; включення відповідних робочих комплексів, що забезпечують максимальні можливості відновлення порушених функцій; завершення процесів компенсації, які закріплюються організмом і супроводжуються досягненням максимального пристосувального ефекту.

Як це має реалізуватися на практиці? Після призначення терапії постраждалі направляються до спеціалізованих медичних установ, на цьому етапі проводяться диспансеризація та відновлювальне лікування. При прогнозуванні ускладненого перебігу або високому ризику прогресування хвороби (наслідків травми) хворих госпіталізують в спеціалізовані центри. У них реалізується комплексна діагностична програма, спрямована на визначення форми, ступеня тяжкості, характеру перебігу захворювання. Важливим етапом є перебування у відділенні відновного лікування (центр реабілітації). Керувати терапевтичним процесом повинен ортопед-травматолог (реабілітолог), який за необхідності залучає на різних етапах фахівців інших профілів. Єдність і ефективність засобів і систем реабілітації забезпечуються при дотриманні наступних основних принципів: спадкоємність, безперервність і послідовність заходів; комплексність і індивідуальний підхід; активний вплив на особистість пацієнта з метою формування позитивної трудової установки.

В Україні сьогодні існує безліч проблем, пов'язаних з відновленням травматологічних хворих. З метою поліпшення ситуації необхідне удосконалення методології реабілітації, усвідомлення кожним фахівцем ступеня важливості соціального фактора для подальшого життя та працевлаштування потерпілих, комплексна робота ортопедів, протезистів, реабілітологів, психологів. Доцільним є створення координаційної ради з питань протезування з метою спрощення процедури та індивідуального підходу в кожному конкретному випадку, а також організація людям з обмеженими можливостями адекватних умов життя із забезпеченням рівних можливостей.



Питанням діагностики та лікування хронічного больового синдрому в ділянці плечового суглоба присвятив свою доповідь головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», доктор медичних наук, професор Сергій Семенович Страфун.

Близько 65% населення у віці від 40 до 60 років страждає на хронічний біль в плечовому суглобі. Причин болю в ділянці цього суглоба є досить багато, і вони зовсім не пов'язані з ушкодженням чи іншим

патологічним процесом в самому суглобі. Річ у тім, що плечовий суглоб всупереч поширеній думці не лише з'єднує плечову кістку та лопатку, а є поєднанням 5 суглобів: грудинно-ключичного, акроміально-ключичного, плече-лопаткового і грудо-лопаткового.

Анатомія плечового суглоба характеризується значною залежністю від м'якотканинних структур та відсутністю значущих кісткових елементів забезпечення стабільності суглоба. Плечовий суглоб є єдиним в людському організмі суглобом, через який проходить активно діючий сухожилок довгої голівки біцепса. Багато больових синдромів в плечовому суглобі зумовлені запаленням цього сухожилку.

Близько 20% стабільності плечового суглоба забезпечує суглобова губа, яка вважається частиною зв'язочного комплексу капсули плеча. Тому цей структурний елемент досить часто травмується. Основою пасивної стабілізації суглоба є суглобова капсула. Активний компонент стабільності забезпечують м'язи ротаційної манжети плеча (РМП), до яких відносять надостовий, підостовий, підлопатковий і малий круглий м'язи.

Нормальна взаємодія всіх груп м'язів та суглобів забезпечує нормальний плече-лопатковий ритм елевачії. Порушення функціонування будь-якої з них призводить до порушення плече-лопаткового ритму.

Досить поширеним діагнозом при болю в плечовому суглобі є плече-лопатковий періартрит, однак під цим діагнозом можуть «ховатися» досить багато патологічних станів, що локалізуються далеко не завжди у самому плечовому суглобі.

Згідно з міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) ураження плеча під кодом М 75 включає наступні захворювання:

- М 75.0 — Адгезивний капсуліт плеча
- М 75.1 — Синдром стискання ротатора плеча
- М 75.2 — Тендиніт двоголового м'яза плеча
- М 75.3 — Кальцифікуючий тендиніт плеча
- М 75.4 — Синдром удару плеча
- М 75.5 — Бурсит плеча
- М 75.8 — Інші ураження плеча
- М 75.9 — Ураження плеча не уточнені

Також потрібно враховувати можливість первинного артрозу інших суглобів ділянки плеча (акроміально-ключичний, грудинно-ключичний).

Часто біль в ділянці плечового суглоба є проявом шийного остеохондрозу. Для диференційної діагностики клінічних проявів остеохондрозу шийного відділу хребта від клінічних проявів патології м'якотканинних елементів плечового суглоба рекомендується провести тест Спурлінга (пасивна ротація та згинання ший в уражений бік). Якщо під час виконання тесту Спурлінга з'являється

Продовження на стор. 42.



Впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я

Продовження. Початок на стор. 41.

біль в ділянці ший, руки, лопатки тощо, це свідчить про наявність остеохондрозу. Зміна плече-лопаткового ритму для остеохондрозу шийного відділу хребта нехарактерна.

Уточнити локалізацію патологічного процесу дозволяють тести із внутрішньосуглобовим введенням розчину місцевого анестетика (зокрема тест субакроміального введення). Якщо відбувається купування або зниження вираженості болю, locus morbi знаходиться саме в суглобі.

Далі професор привів досвід клініки мікрохірургії та реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки у лікуванні пацієнтів з болем у плечовому суглобі.

I група хворих — синдром субакроміального конфлікту (ССК) плеча (197 пацієнтів).

Характерними є скарги на біль в еполетній ділянці плеча під час рухів і вночі. Захворювання має, як правило, безпричинний перебіг з поступовим розвитком. Під час огляду — западіння надостової та підостової ямок лопатки в ділянці ураження, що свідчить про гіпотрофію над- і підостового м'язів. У всіх хворих було виявлено порушення плече-лопаткового ритму (різниця у відстані між лопатками й остистими відростками грудного відділу хребта під час виконання симетричних абдукційних рухів), а також біль при пальпації великого горбка та передньо-зовнішньої поверхні акроміального відростка лопатки. У хворих цієї групи були позитивними тести Howkins, імпінджмент, субакроміального введення місцевого анестетика.

При рентгенографії виявлено крайові кісткові розростання нижньої поверхні акроміального відростку лопатки, суглобових кінців субакроміального та акроміально-ключичного суглоба, викривлення форми акроміального відростка лопатки (II, III морфологічні типи акроміального відростка за Bighiani) та дегенеративно-дистрофічні зміни акроміально-ключичного суглобів.

Порушення взаємодії між м'язами ротаторної манжети плеча та дельтоподібним м'язом викликає зіткнення (impingement) сухожилків РМП з нижньою поверхнею акроміального відростку та коракоакроміальної зв'язки під час відведення плеча. Це призводить до запалення в субакроміальній сумці з подальшою дегенерацією власне сумки та самих сухожилків.

Лікування включало лікувальну фізкультуру з укріплення м'язів РМП. Виконували одноразову ін'єкцію в порожнину субакроміальної сумки розчину пролонгованого кортикостероїду та призначали пероральний прийом НПЗП. За відсутності ефекту від адекватного консервативного лікування протягом 2 міс проводили операцію субакроміальної декомпресії під артроскопічним контролем, а саме субакроміальну бурсектомію і резекцію кісткових розростань.

II група хворих — деформуючий остеоартроз акроміально-ключичного суглоба (22 пацієнта).

Біль при пальпації локалізований не в плечі, а в проекції акроміально-ключичного суглоба, що посилюється при елевации плеча. В анамнезі значні фізичні навантаження верхніх кінцівок або травма. Наявність цього захворювання слід запідозрити в разі тривалого та неефективного лікування патології плечового суглоба. Необхідно проводити диференційну діагностику з ССК.

Медикаментозна терапія (пероральні НПЗП та місцеві ін'єкції кортикостероїдів) та фізіотерапія дають тимчасовий ефект. Оперативне лікування включає резекцію акроміально-ключичного суглоба з подальшим утворенням артрофіброзу. Альтернативою хірургічному втручанню є ін'єкції збагаченої тромбоцитами плазми, яка у високій дозі зумовлює артрофіброз суглоба.

III група хворих — розриви ротаторної манжети плеча (386 пацієнтів).

Хворі скаржилися на біль типової локалізації (еполетна зона плеча) під час рухів, у спокої та вночі, зниження сили або неможливість активного відведення і зовнішньої ротації плеча при збереженні або незначному обмеженні пасивних рухів. Чітко прослідковувалась наявність травми в анамнезі. У них виявляли клінічні та рентгенологічні ознаки ССК. Позитивний тест слабкості відведення, симптом «падаючої» руки, слабкість зовнішньої ротації. Акустичні феномени (хрусту і клацання в ділянці плеча) при виконанні пасивних рухів.

Оперативне втручання проводили у відкритий спосіб чи під артроскопічним контролем із застосуванням техніки однорядного шва до металевих або біодеградуємих якорів. При застарілих масивних розривах з перманентним больовим синдромом виконували субакроміальну декомпресію під артроскопічним контролем.

IV група хворих — кальцифікуючий тендиніт сухожилка надостового м'яза (86 пацієнтів).

Характерний біль в еполетній ділянці плеча, що виникає під час рухів та вночі. У більшості випадків захворювання розвивається поступово, проте близько 20% пацієнтів відмічали гострий початок з різким болем. У хворих були позитивні тести ССК. На рентгенограмах відмічалися вогнища затемнення у проекції місяця прикріплення сухожилка надостового м'яза без контакту з великим горбком. Під час ультразвукового дослідження плеча у хворих виявляли гіперехогенне вогнище, локалізоване в товщі сухожилка.

Лікування цих хворих проводили двома методиками. Перша заснована на механічному вимиванні кальцинатів. Для цього у кальцинат під ультразвуковим контролем вводять голку для спинномозкової анестезії 16 G, до якої під'єднують шприц з фізіологічним розчином. Під час циклів послідовного нагнітання та аспірації фізіологічного розчину відбувається вимивання кальцинату.

У хворих з рецидивом захворювання проводили видалення кальцинату під артроскопічним контролем.

IV група хворих — адгезивний капсуліт плечового суглоба (364 пацієнта).

Хворі скаржилися на постійний біль в еполетній ділянці плеча, який посилювався під час рухів і вночі, а також різке обмеження обсягу рухів у плечовому суглобі (у деяких пацієнтів — повна втрата рухів). У більшості випадків захворювання почалося поступово. При огляді — виражена тотальна гіпотрофія м'язів надпліччя (над- і підостового, дельтоподібного), а також різке порушення плече-лопаткового ритму. На ранніх стадіях захворювання є позитивним тест внутрішньосуглобового введення місцевих анестетиків.

Суттю захворювання є проліферативне запалення в капсулі плечового суглоба, що призводить до її рубцевого переродження, контрактури та адгезії до голівки плеча.

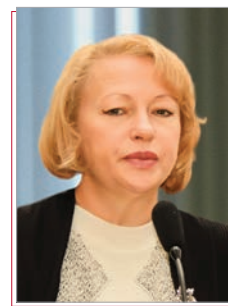
Умовно виділяють такі стадії захворювання:

- I (до 3 міс) — запалення в капсулі суглоба, що клінічно проявляється больовим синдромом у стані спокою та в нічний час;
- II (3-9 міс) — запальний процес поєднується з рубцевим переродженням капсули, пацієнта турбують біль у спокої, під час сну, артрогенна контрактура;
- III (>9 міс) — повне рубцеве переродження капсули; для цієї стадії характерні біль на межі пасивної рухомості, поступове збільшення обсягу рухів («заморожене» плече).

Консервативне лікування полягає у гідравлічному роз'єднанні злук синовіальної оболонки з голівкою плеча. З цієї метою під УЗД-контролем здійснюють дисципліній внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів пролонгованої дії. Для проведення ін'єкції використовували задній доступ. Точка вколювання розташовувалася на 2 см нижче і на 2 см медіальніше від заднього кута акроміального відростка лопатки. Наступним етапом була лікувальна фізкультура, спрямована на розтягнення капсули суглоба.

У випадках неефективності консервативного лікування проводили оперативне втручання. Оперативне лікування виконували у вигляді селективної капсулотомії й тенотомії сухожилка довгої голівки двоголового м'яза під артроскопічним контролем.

Про перспективи і досягнення застосування регенеративних методів в лікуванні остеоартрозу (ОА) розповіла завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Людмила Вікторівна Хіміон.



Доповідач зазначила, що на сьогодні відсутні докази достовірної ефективності медикаментозної терапії, що впливає на біомеханічні та імунно-хімічні фактори патогенезу при прогресуючій дегенерації суглобового хряща. Тому на сьогодні надзвичайно актуальним завданням є пошук та оцінка ефективності нових методів лікування й попередження прогресування ОА,

особливо таких, які мають комплексний вплив на суглобові тканини. Останніми роками увагу науковців привертає порівняно новий метод лікування ОА, що пов'язаний із внутрішньосуглобовим введенням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (АЗТП). Відомо, що тромбоцити відіграють основну роль у процесах гемостазу, а також містять різні білки, цитокіни та інші біоактивні чинники, у тому числі так звані фактори росту, які стимулюють і регулюють основні ланки процесу регенерації при ушкодженнях різних тканин. Основні цитокіни, виявлені в тромбоцитах, включають: трансформуючий фактор росту β (TGF- β), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF-I, IGF-II), фактор росту фібробластів (FGF), епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF або PDAF), фактор росту ендотеліальних клітин (PDEGF) і плацентарні ростові фактори (PLGF-1/-2); тромбоспондин, остонектин.

При ОА збагачену тромбоцитами плазму застосовують з метою: ремоделювання хряща; заміщення дефектів хряща і кістки; ліквідації болю, скрутості, запалення, покращення функції. Її використовують як у моно- так і у полікомпонентних методиках.

В експериментальних дослідженнях продемонстровано виражений протизапальний вплив АЗТП на культуру моноцитів, а також хондроцитів із змодельованим запаленням.

Крім того, ефективність і безпеку застосування АЗТП, зокрема при ОА великих суглобів (найчастіше — колінних), на сьогодні продемонстровано і в клінічній практиці.

У 2009 році американські дослідники Т.Е. Foster і спів-авт. опублікували результати подвійного сліпого клінічного дослідження, проведеного за участю двох груп пацієнтів, наголосивши на позитивному ефекті застосування АЗТП у лікуванні ОА колінних суглобів. У цьому дослідженні одна група хворих (n=39) отримувала ін'єкції АЗТП, а друга (n=39) — інтрасуглобові ін'єкції препаратів гіалуронової кислоти. Дослідники виявили, що ін'єкції АЗТП сприяли зменшенню інтенсивності больових відчуттів на 56% і припиненню на час спостереження подальшого прогресування ОА в колінних суглобах у 73% пацієнтів. Автори дійшли висновку, що ефективність лікування ОА колінних суглобів із використанням АЗТП перевищує ефективність застосування препаратів гіалуронової кислоти на ранніх стадіях захворювання.

Аналіз сучасної бази наукових досліджень щодо застосування АЗТП дозволив Американській асоціації ортопедів внести використання цього методу в клінічний протокол лікування ОА колінних суглобів із рівнем доказовості B.

Подібне дослідження було проведене на кафедрі сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика та кафедрі травматології та ортопедії НМУ ім. О.О. Богомольця у двох групах пацієнтів із встановленим діагнозом ОА колінних суглобів I-II рентгенологічної стадії (за класифікацією J.N. Kellgren та J.S. Lawrence) у фазі загострення. У дослідженні взяли участь 28 хворих — 9 чоловіків (30,8%) та 19 жінок (69,2%) віком 35-55 років (середній вік $44,7 \pm 1,2$ року), яких розподілили на дві групи. До першої групи увійшли 14 пацієнтів, які дали згоду на застосування в комплексі лікування ОА крім стандартної терапії, трьох внутрішньосуглобових ін'єкцій АЗТП; другу групу становили 14 хворих, які отримували стандартне лікування ОА колінних суглобів I-II ст. згідно з чинними рекомендаціями (EULAR, наказом МОЗ України № 676): нестероїдні протизапальні препарати, лікувальна фізкультура, фізіопроцедури.



Хворі першої групи окрім стандартної комплексної терапії отримали 3 внутрішньосуглобові введення АЗТП з інтервалом 3-4 дні і загальним об'ємом 12-15 мл та середнім вмістом тромбоцитів 860×10^9 /мл. АЗТП для внутрішньосуглобових ін'єкцій отримували шляхом центрифугування власної венозної крові пацієнта.

Згідно з отриманими даними позитивна динаміка інтенсивності болю, показників шкали WOMAC та індексу Лекена спостерігалася в обох групах хворих. Однак у групі пацієнтів, які отримували лікування АЗТП, зареєстровано більш виражену позитивну динаміку больового синдрому (під час оцінювання і за анкетною WOMAC, і за ВАШ), що супроводжувалося досягненням кращих показників функціональних можливостей хворих першої групи при обстеженні через 3 і 6 міс після закінчення курсу терапії.

Аналіз безпеки терапії АЗТП при внутрішньосуглобовому застосуванні при ОА колінних суглобів не виявив жодного випадку розвитку суттєвих небажаних явищ в обстеженій групі пацієнтів; у трьох хворих після введення АЗТП спостерігалися больові відчуття в місці ін'єкції.

Таким чином, використання АЗТП у складі комплексної терапії ОА колінних суглобів на ранніх стадіях є патогенетично й експериментально обґрунтованим для покращення ефективності лікування, є дані про можливий позитивний вплив щодо продовження ремісії та уповільнення деградації суглобового хряща. Застосування курсу внутрішньосуглобових ін'єкцій АЗТП при гонартрозі I-II ст. сприяє кращій динаміці больового синдрому, пришвидшує покращення показників функціональної активності пацієнтів та сприяє більш тривалому ефекту від проведеного курсу лікування порівняно із стандартною терапією ОА. Цей спосіб лікування може використовуватись в загальній лікарській практиці і застосовуватись в системі лікування пацієнтів на початкових стадіях гонартрозу.

Полковник медичної служби, начальник кафедри військової хірургії Української військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор Ярослав Леонідович Заруцький розповів про роль вакуумної терапії у комплексному хірургічному лікуванні бойових пошкоджень м'яких тканин.

Вакуумна терапія (VAC, NPT) є одним з методів лікування, що полягає у тривалому впливі на рану від'ємного тиску. Існують різновиди цієї терапії залежно від величини тиску, режиму роботи (постійний переривчастий) та модифікації (VAC, i-VAC, RO-NPT, ROi-NPT).



Доведено, що від'ємний тиск чинить клітинні та позаклітинні ефекти, зокрема: посилення мікроциркуляції, зменшення локального набряку, сприяє формуванню грануляційної тканини та посиленню синтезу сполучної тканини.

На системному рівні це призводить до кращого очищення рани та контролю інфекції, видалення бактеріальних біоплівки та попередження їх утворення, зменшення розмірів та глибини рани, зменшення рівня ендотоксикозу, зниження ризику нозокоміальної інфекції.

Вакуумну терапію рекомендовано застосовувати при гострих і хронічних ранах, трофічних виразках різної етіології, післяопераційних ускладненнях з боку рани, відкритих ранах черевної порожнини та грудної клітки, опіках.

В той же час існують абсолютні та відносні протипокази до її проведення при бойовій травмі м'яких тканин. До абсолютних протипоказів відносять наявність великої кількості некротизованих тканин, недосліджені нориці, активний септичний процес. Відносні протипокази включають порушення властивостей згортання крові та наявність в рані великих судин і нервових стовбурів.

Доповідач навів кілька клінічних випадків успішного використання вакуумної терапії у комплексному лікуванні поранених військовослужбовців при множинному осколковому пораненні правої нижньої кінцівки, флегмоні м'яких тканин тазу та лівого стегна, проникаючому пораненні черевної порожнини з розвитком ускладнень (вентральна кида, лігатурна нориця), мінно-вибуховій травмі з травматичною ампутацією правої нижньої кінцівки на рівні середини гомілки.

Таким чином, VAC-терапія є ефективним технологічним рішенням у лікуванні бойової травми. Цей метод можна використовувати як самостійно, так і в поєднанні з іншими методами терапії. Сучасну VAC-терапію доцільно застосовувати починаючи з третього рівня етапу медичної евакуації.

Керівник Центру ортопедії, травматології та спортивної медицини клінічної лікарні Феопанія, доктор медичних наук, професор Ігор Михайлович Зазірний доповів про ефективність хірургічного розвантаження медіального відділу колінного суглоба у лікуванні ОА.



Лікування ОА включає консервативну терапію та оперативне лікування. Хірургічне лікування полягає в проведенні коригувальної остеотомії, одновиросткового або тотального ендопротезування колінного суглоба. Однак 85% хворих з ОА, що звертаються до ортопедів, мають варусну деформацію менше 5 градусів, а 81% хворих на ОА мають стадію захворювання менше ніж 4 за Колгрен-Лоуренсом. Тобто цим хворим не показані ні коригувальна остеотомія, ні ендопротезування. Однак такі пацієнти потребують покращення якості життя та функції колінного суглоба. Для вирішення цієї задачі компанією Moximed було розроблено систему розвантаження суглобових поверхонь (Atlas System) для підшкірної імплантації. Вона складається з двох пластин, одна з яких кріпиться гвинтами на зовнішній виросток великогомілкової кістки, інша – на суглобовий край великогомілкової кістки. Система представляє собою амортизатор, що розвантажує медіальний відділ суглоба до 13 кг при його розгинанні. Важливо, що розвантажуючи медіальний відділ суглоба, система при цьому не перервантажує латеральний. Система дозволяє виконати розвантаження медіального відділу колінного суглоба, зберегти його анатомію та повернути хворому попередню активність.

Протипоказаннями до встановлення системи є інфекція, ревматоїдний артрит чи запальні артрити, невропатичний суглоб (хвороба Шарко), остеопороз, остеонекроз, метаболічні захворювання, ураження інших відділів суглоба (наприклад латерального), нестабільність суглоба, варусна деформація понад 10 градусів, перерозгинання суглоба понад 10 градусів, тяжка деформація, що може призвести до неправильної фіксації чи неправильного розміщення конструкції, наявність сенсibiliзації до металів.

Ця методика використовується у світі з 2007 року. Середній термін повернення хворого до звичайного життя становить близько 3-6 тижнів. Понад 90% хворих через 6 міс оцінюють результат лікування як відмінний чи добрий.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



www.anaesthesiaconference.kiev.ua

Дев'ятий Британсько-Український Симпозіум
з анестезіології та інтенсивної терапії

(044) 518-41-57
bus-conference@ukr.net

Клінічна лікарня "Феофанія"
м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21

19 – 22 квітня 2017 р.

СИМПОЗИУМ ПРИСВЯЧЕНО 60-РІЧЧЮ
КАФЕДРИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
НМАПО ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

60

Вельмишановні колеги!

Масо честь запросити вас взяти участь у роботі дев'ятого Британсько-Українського симпозиуму (БУС), який присвячено 60-річчю створення кафедри анестезіології та інтенсивної терапії в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. За роки свого існування кафедра створила і впровадила в життя багато освітніх проектів, одним з найбільш популярних з яких є Британсько-Український симпозиум з анестезіології та інтенсивної терапії.

Симпозіум відбудеться 19 – 22 квітня на базі КЛ "Феофанія". 2017 рік ювілейний не тільки для кафедри, але й для БУС – це буде вже 10-й рік нашої співпраці з британськими колегами. І з кожним роком розширюється як тематика українських доповідей, так і географія доповідачів. На дев'ятому Британсько-Українському симпозиумі до вашої уваги – освіжаючий курс лекцій, доповіді провідних спеціалістів з України, Великобританії, США, Європейського союзу, Бізнесу та ін. Також до традиційних воркшопів, які допоможуть отримати нову інформацію та відпрацювати навички, буде додано сателітний симпозіум «Нейрохірургія болю».

До зустрічі на симпозиумі!
Колектив кафедри анестезіології та ІТ НМАПО імені П.Л. Шупика

Програма конференції включає такі теми:

1. Історичні аспекти розвитку анестезіології та ІТ у світі та Україні, віхи становлення першої кафедри анестезіології.
2. Новітні аспекти анестезіології та ІТ: погляд з боку доказової медицини.
3. Сучасні британські, європейські та американські підходи до ІТ: баланс між стандартами, протоколами, алгоритмами та індивідуалізацією лікування.
4. Надання невідкладної медичної допомоги та інтенсивної терапії в умовах збройного конфлікту.
5. Лікування масованих кровотеч.
6. Сучасні підходи до діагностики та лікування шоків.
7. Новітні аспекти нейроінтенсивної терапії.
8. Анастезіологічне забезпечення та ІТ в кардіохірургії та торакальній хірургії.
9. Контрольовані аспекти інфузійної терапії та клінічного харчування.
10. Новітні підходи до лікування тяжких інфекцій та сепсису, критерії вибору а/б.
11. Анастезія та ІТ у дітей.
12. Актуальні питання проведення респіраторної підтримки.
13. Анастезія в пацієнтів з коморбідною патологією.
14. Нарada керівників профільних кафедр.

МАЙСТЕР-КЛАСИ

1. Оцінка рівня свідомості – погляд анестезіолога та нейрохірурга.
2. Алгоритми надання допомоги при травмах та опіках: алгоритми управління.
3. Антибактеріальна терапія тяжких інфекцій. «За» та «проти» а/б профілактики у ВІТ.
4. Застосування екстракорпоральних методів оксигенації та підтримки гемодинаміки.
5. Практикум із регіонарної анестезії.
6. Практикум із УЗД (візуалізація центральних вен, протоки BLU, FAST, RUSH).
7. Діагностика та лікування невідкладних станів у дітей.
8. Забезпечення прохідності дихальних шляхів, «тяжкий дихальний шлях».
9. Розбір клінічних випадків – «тяжкий пацієнт».
10. Сесія коротких/постерних доповідей.
11. Сесія для анестезіологів та медичних сестер ВІТ.

Нам 10 років!

Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2017

X НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

У КОНГРЕСІ ПРИЙМУТЬ УЧАСТЬ МІЖНАРОДНІ ЕКСПЕРТИ
НА УЧАСНИКІВ ЧЕКАЮТЬ СЮРПРИЗИ ДО ЮВІЛЕЮ

30-31 БЕРЕЗНЯ 2017 • ПРЕЗИДЕНТ ГОТЕЛЬ
м. Київ, вул. Госпітальна, 12

25.05 2017 Чернівці

13.09 2017 Дніпро

5.10 2017 Одеса

20.10 2017 Львів

9.11 2017 Харків

Дивіться пряму інтернет-трансляцію обраних лекцій
на головній сторінці порталу www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м. Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, офіс 23 (2 поверх)
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua

Биорегуляционный подход в терапии болевых синдромов опорно-двигательного аппарата: практические аспекты



Традиционная терапия болевого синдрома (БС) опорно-двигательного аппарата (ОДА) основана преимущественно на симптоматическом подходе – применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и кортикостероидов (КС) [71]. В связи с этим она не обеспечивает необходимый долговременный эффект. Терапия БС также обладает серьезными ограничениями по безопасности, зависящими от дозировки, особенно для пожилых больных, пациентов с риском заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 3, 17, 18]. Кроме того, терапия НПВС направлена на один биохимический медиатор каскада воспалительной реакции (одноцелевое действие), а ведь в рамках реакции воспаления возникает комплекс изменений. Логично, что более эффективной должна быть терапия, действующая сразу на несколько целей [1, 4]. Если при многоцелевом подходе использовать регуляторные воздействия, например – СМД, то он становится еще и более физиологичным по сравнению с однонаправленной блокадой или подавлением реакции [1, 19, 20]. Комплексные биорегуляционные препараты (КБП) благодаря своему составу обеспечивают многоцелевой подход, а их сверхмалые дозы (СМД) оказывают биорегуляционное действие, хорошо переносятся и улучшают профиль безопасности лечения [1, 22-25]. Применение при БС ОДА комплексных биорегуляционных препаратов Траумель С (раствор для инъекций, таблетки, мазь), Цель Т и Дискус композитум оказывает воздействие на весь каскад воспаления, способствует восстановлению нарушенного гомеостаза тканевой микросреды, модулирует БС без подавления нормального восприятия боли, что приводит к оптимальному разрешению проблемы [1, 11, 19, 26].

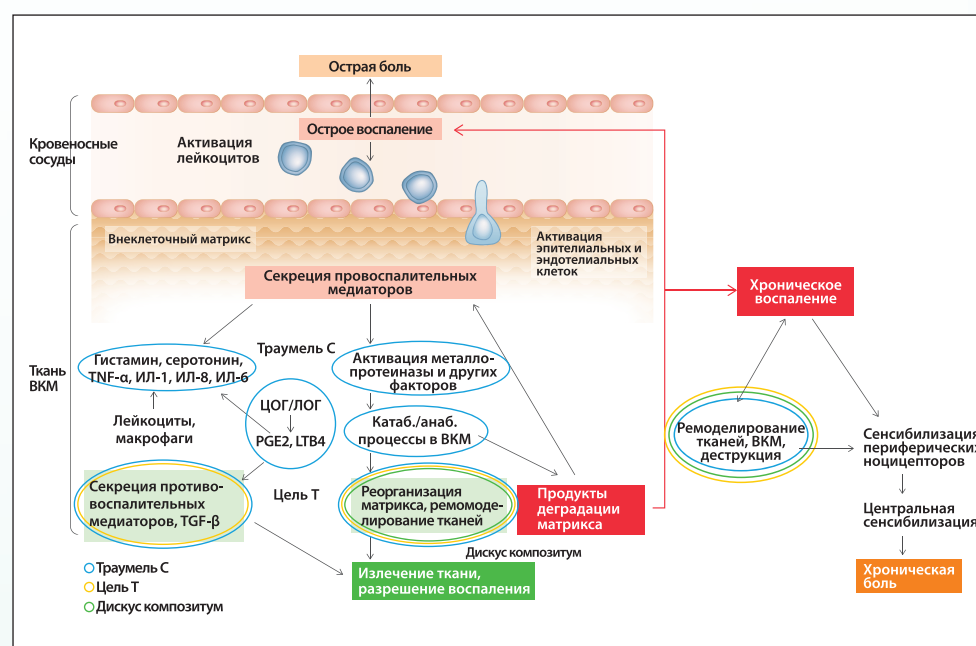


Рис. 1. Биорегуляционный эффект препаратов Траумель С, Цель Т и Дискус композитум на воспалительный процесс и внеклеточный матрикс

Заболевания ОДА часто становятся причиной длительной боли и нарушения физической активности, поражая до 47% населения планеты [1, 3-7]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, боль в поясничном отделе позвоночника, заболевания околосуставных мягких тканей, остеоартрит и остеоартроз являются самыми частыми причинами хронического БС [1, 67].

Стандартная терапия НПВС и КС подавляет воспаление и прерывает болевой импульс, но при этом не учитывает комплексный характер боли и роль воспалительного процесса в его излечении и восстановлении пораженных тканей [1, 14, 71]. А ведь лечение должно не просто подавлять болевое восприятие, а регулировать его и процесс воспаления, быть более безопасным по сравнению с простой блокадой болевого импульса [12, 15]. Применение обычных НПВС и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ) обеспечивает купирование боли, однако агрессивная блокада болевого восприятия повышает риск блокады защитных функций ноцицептивной и воспалительной боли и не предполагает долговременного модулирующего воздействия на заболевание, нарушает эндогенные механизмы разрешения воспаления и часто ведет к неконтролируемому переходу процесса в хроническую форму [1, 3, 10, 12, 16]. Кроме того, данные препараты обладают высокими рисками в отношении безопасности применения у пациентов с заболеваниями ССС и ЖКТ, пожилых больных и при долговременном применении [1, 17, 18].

В связи с этим необходимы новые более комплексные и регулирующие подходы в терапии, модулирующие развитие заболевания и действующие на основную причину БС ОДА, а не просто блокирующие болевой импульс [1, 19].

Биорегуляционная терапия КБП

Биорегуляционная терапия (БТ) – подход, который основан на укреплении и поддержке внутренних

саногенетических механизмов организма (саморегуляции и самовосстановления). КБП – главный инструмент БТ. Они состоят из нескольких компонентов, которые обуславливают синергичное действие и высокую эффективность, корректируя сразу множество механизмов в рамках реакции воспаления. Как упоминалось выше, назначение СМД КБП с целью применения многоцелевого подхода более физиологично (регуляционно) по сравнению с блокадой и подавлением воспалительной реакции [1, 20, 21]. Поэтому с учетом комплексного характера заболевания (этиологии и патогенеза) более оправданным и выгодным является многоцелевой биорегуляционный подход, использующий СМД активных компонентов, что обеспечивает лучшую переносимость и профиль безопасности проводимого лечения [1, 5, 22-25].

Траумель С, Цель Т и Дискус композитум

С точки зрения патофизиологии БС ОДА, завершенное (разрешенное) воспаление позволяет предотвратить переход острой боли в хроническую. При этом важнейшей задачей терапии острого воспаления и боли при заболеваниях ОДА является достижение регуляторного баланса между про- и противовоспалительными медиаторами, внеклеточным матриксом (ВКМ) и клеточным метаболизмом. А достигается это комплексным воздействием на «сеть» реакций при воспалении [1, 33, 34]. Основные КБП, решающие данные задачи при заболеваниях ОДА, – Траумель С, Цель Т и Дискус композитум.

Траумель С – универсальный противовоспалительный препарат, применяемый для терапии БС воспалительного генеза любой локализации и при острой травме. Оказывает комплексное обезболивающее, противовоспалительное, антиэкссудативное, репаративное действие, повышает тонус сосудов, снижает их проницаемость, устраняет венозный застой [66].

Цель Т – биорегуляционный хондропротектор, благодаря своему комплексному составу оказывающий хондропротекторное, хондростимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее действие [70, 72].

Дискус композитум оказывает трофическое, метаболическое, регенерирующее, обезболивающее, противовоспалительное действие, способствует улучшению эластических свойств и гидрофильности межпозвоночных дисков [28, 69].

Действие КБП основано на тонкой комплексной регуляции острого локального воспалительного процесса и внеклеточного матрикса (рис. 1).

Исследования in vivo и in vitro показали, что эффекты данных КБП основаны на уменьшении локального воспаления и боли, восстановлении и поддержании пораженных тканей и клеточных структур, активации процессов микроциркуляции и системы энергетического обмена соединительной ткани ОДА (табл.).

Клиническое применение

В практическом аспекте важно четкое понимание места каждого КБП в схеме применения. Траумель С, Цель Т и Дискус композитум обладают синергическим действием и, в зависимости от продолжительности и интенсивности болевого синдрома, применяются поэтапно. На начальном этапе – Траумель С, затем добавляется Цель Т, далее – Дискус композитум. Этапность назначения препаратов Траумель С, Цель Т и Дискус композитум определяется клиническими проявлениями, типом боли, причиной и продолжительностью заболевания (рис. 2).

Наличие парентеральной, пероральной и местной лекарственных форм (ЛФ) препаратов Траумель С и Цель Т позволяет более гибко подходить к составлению схем терапии, в том числе с учетом стоимости курса лечения, повышает готовность пациента



соблюдать все предписания и удобно в применении. Системное использование КБП (перорально и парентерально) может быть дополнено и усилено местным применением мази.

Эффективность и переносимость КБП

Клиническая эффективность и переносимость препаратов Траумель С, Цель Т и Дискус композитум доказаны в многочисленных клинических исследованиях. Среди них — рандомизированные клинические исследования, посвященные изучению эффективности, переносимости и особенностей практического применения [1, 29, 31, 54], фундаментальные исследования механизмов действия и биологических эффектов [30, 35, 40], а также обзорные работы и анализы [23, 55].

Исследование перорального и местного применения препаратов Траумель С и Цель Т показало их эффективность при остром БС ОДА, вызванном травмой (острое растяжение связок голеностопного сустава [1, 26, 53, 56, 57], эпикондилит, постоперационный отек, бурсит [57-59]), а также при хронической боли вследствие дегенеративных изменений (моноартроз, полиартроз тазобедренного, коленного и плечевого суставов, спондилоартроз шейного и поясничного отделов позвоночника, плечелопаточный периаартрит [29, 60]).

Многие исследования подтвердили эффективность парентерального применения препаратов Траумель С, Цель Т и Дискус композитум при острой боли и других проявлениях, связанных с травмами и повреждениями:

- внутрисуставное введение Траумель С при гемартрозе коленного сустава способствует быстрой регрессии кровоизлияния [61]. В другом исследовании местные инъекции Траумель С при эпикондилите были сравнимы по эффективности и восстановлению подвижности пораженного сустава с введением диклофенака [62];

- местные инъекции препарата Траумель С показали свою эффективность при поражении голеностопного сустава, тендовагините, плечелопаточном периаартрите, а также при БС вследствие дегенеративных заболеваний тазобедренного и коленного суставов [38];

- боль, ригидность, мышечное напряжение, вызванные дегенеративными поражениями коленного и тазобедренного суставов, суставов пальцев и позвоночника, купировались околосуставными инъекциями препаратов Цель Т и Дискус композитум [32, 60, 63, 64].

Способность СМД активных компонентов КБП модулировать и регулировать процессы воспаления и восприятия боли (а не подавлять) позволяет говорить об эффективности и хорошей переносимости комплексных биорегуляционных препаратов, как у детей, так и у взрослых [9, 24, 29, 31, 32, 63-65].

Эффективность и переносимость препаратов Траумель С, Цель Т и Дискус композитум были подтверждены в исследованиях по длительному применению препаратов, что позволяет рассматривать их в качестве безопасной альтернативы использования традиционных лекарственных средств при лечении хронических БС [27, 29].

Выводы

Траумель С, Цель Т и Дискус композитум действуют на различные системы и каскады реакций, регулируя воспалительный ответ.

- Действие на провоспалительные медиаторы ранней фазы и активация противовоспалительных цитокинов, способствующих разрешению заболевания, помогают модулировать острый воспалительный ответ, купировать клинические проявления боли и отек, поддерживая при этом нормальные функции иммунной системы.

- Данные КБП позволяют держать острый воспалительный ответ под контролем и завершить воспаление с восстановлением гомеостаза, что снижает риск развития хронического воспаления и боли.

- При хроническом воспалении данные препараты восстанавливают нарушенную регуляцию воспалительного ответа, предотвращают патологическое изменение тканей, что снижает вероятность дальнейшей дисрегуляции и восстанавливает гомеостаз и способность к регенерации.

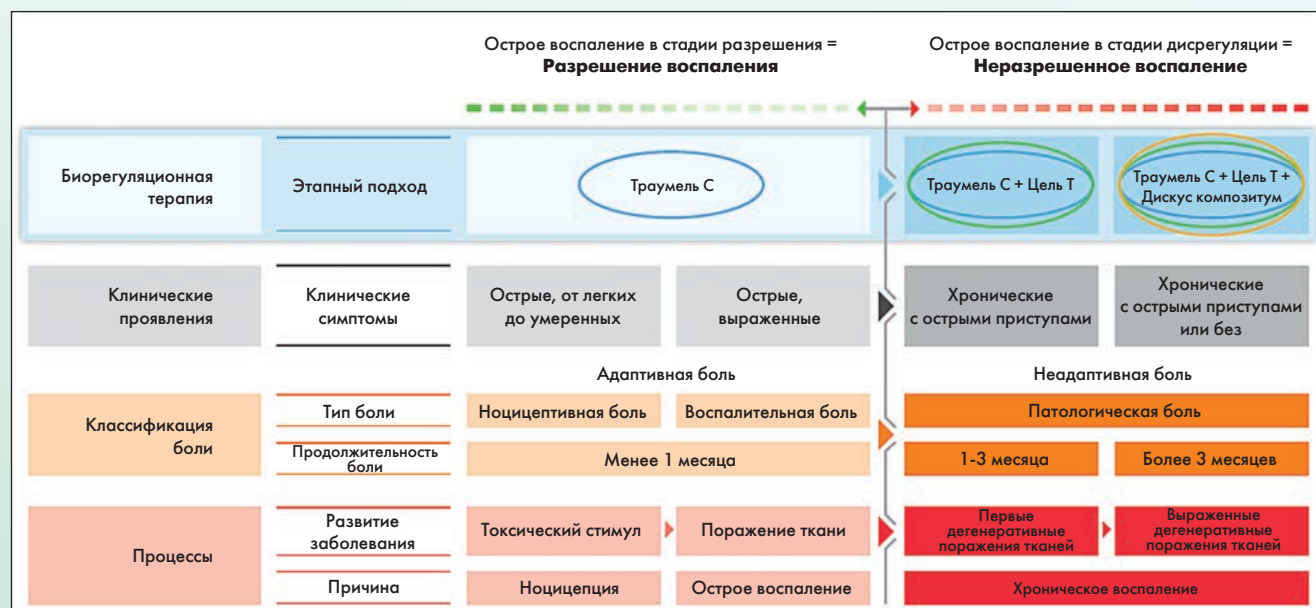


Рис. 2. Схема этапного подхода в назначении препаратов Траумель С, Цель Т и Дискус композитум

Таблица. Механизм действия препаратов Траумель С, Цель Т и Дискус композитум			
Снижение острого воспалительного ответа и боли		Траумель С	Цель Т
Ингибирование медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8)		✓	
Стимуляция противовоспалительных субстанций (в том числе трансформирующего фактора роста- α , TGF β), предотвращающих синтез провоспалительных медиаторов, не нарушая защитные функции иммунных клеток		✓	✓
Модуляция каскадов ЦОГ и липооксигеназы, что снижает продукцию лейкотриена В4 и простагландина Е2			✓
Ингибирование синтеза простагландинов вызывает экзототоз, купирующий воспаление и боль			✓
Восстановление тканей и поддержка клеточных структур		Траумель С	Цель Т
Стимуляция продукции противовоспалительных медиаторов (TGF- β), которые играют ключевую роль в регенерации структур ВКМ		✓	✓
Ингибирование металлопротеиназы-13, разрушающей структуру ВКМ		✓	
Активация синтеза глюкозаминогликанов, структурного элемента ВКМ		✓	
Ускоренные изменения в тканях, которые устраняют отек и активируют процесс излечения		✓	
Суис-органные компоненты, поддерживающие функции тканей ОДА			✓
Поддерживающее действие на клеточную энергетическую систему и активация микрорегуляции (баланс катаболизма-анаболизма)			✓

- Прямая поддержка клеточных структур за счет суис-органных компонентов и непрямая — путем восстановления баланса между анаболическими и катаболическими реакциями в ВКМ — снижают риск поражения окружающих тканей. Участие данных компонентов в регуляции восстановления пораженных тканей снижает риск их ремоделирования и дальнейшей дегенерации, что предотвращает развитие хронического БС и воспаления.

Таким образом, применение при БС ОДА комплексных биорегуляционных препаратов Траумель С, Цель Т и Дискус композитум позволяет на основе биорегуляционных принципов обеспечить снижение боли, способствует разрешению воспаления, восстановлению пораженной ткани и препятствует переходу острого воспаления в хроническое.

Список литературы находится в редакции.

Траумель С, р-р для инъекций. Р.С. № UA /5934/03/01 от 01.02.2013. Состав: Arnica montana D2, Calendula officinalis D2, Matricaria recutita D3, Symphytum officinale D6, Achillea millefolium D3, Atropa belladonna D2, Aconitum napellus D2, Bellis perennis D2, Hypericum perforatum D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Mercurius solubilis Hahnemanni D6, Hepar sulfuris D6. Побочные действия: в очень редких случаях у лиц с повышенной чувствительностью к растениям рода сложноцветных могут наблюдаться реакции гиперчувствительности; возникать реакции в месте инъекции; гиперсаливация; аллергические реакции.

Траумель С, мазь. Р.С. № UA /5934/01/01 от 23.02.2012. Состав: Achillea millefolium D2, Aconitum napellus D1, Arnica montana D3, Atropa belladonna D1, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D2, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D6, Matricaria recutita D4, Mercurius solubilis Hahnemanni D6, Symphytum officinale D4. Побочные действия: в очень редких случаях могут наблюдаться реакции гиперчувствительности или местные аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, воспаление кожи, покраснение, опухлость и зуд).

Траумель С, таблетки. Р.С. № UA/5934/02/01 от 01.02.2013. Состав. Действующие вещества: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D3, Arnica montana D2, Atropa belladonna D4, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D2, Hepar sulfuris D8, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemanni D8, Symphytum officinale D8. Побочные действия: препарат обычно хорошо переносится, но в очень редких случаях у лиц с повышенной чувствительностью к компонентам препарата могут возникать гиперсаливация; аллергические реакции.

Цель Т, р-р для инъекций. Р.С. № UA/0020/01/01 от 24.05.2013. Состав: Acidum thioccticum D8, Arnica montana D4, Cartilago suis D6, Coenzym A D8, Embryo totalis suis D6, Funiculus umbilicalis suis D6, Nadidum D8, Natrium diethyloxalacetikum D8, Placenta totalis suis D6, Rhus toxicodendron D2, Sanguinaria canadensis D4, Solanum dulcamara D3, Sulfur D6, Symphytum officinale D6. Побочные действия: в отдельных случаях при применении препарата возможны желудочно-кишечные расстройства, при индивидуальной непереносимости к компонентам препарата возможны реакции гиперчувствительности.

Цель Т, мазь. Р.С. № UA 0020/03/01 от 14.12.2012 Состав: Acidum silicicum D6, Acidum thioccticum D6, Arnica montana D2, Cartilago suis D2, Coenzym A D6, Embryo totalis suis D2, Funiculus umbilicalis suis D2, Nadidum D6, Natrium diethyloxalacetikum D6, Placenta totalis suis D2, Rhus toxicodendron D2, Sanguinaria canadensis D2, Solanum dulcamara D2, Sulfur D6, Symphytum officinale D8. Побочные действия: в единичных случаях могут возникать реакции гиперчувствительности или местные аллергические реакции.

Цель Т, таблетки. Р.С. № UA 0020/02/01 от 25.10.2011. Состав. Действующие вещества: Cartilago suis D4, Funiculus umbilicalis suis D4, Embryo suis D4, Placenta suis D4, Rhus toxicodendron D2; Arnica montana D1, Solanum dulcamara D2, Symphytum officinale D8, Sanguinaria canadensis D3, Sulfur D6, Nadidum D6, Coenzym A D6, Natrium diethyloxalacetikum D6, Acidum alpha-liponicum D6, Acidum silicicum D6. Побочные действия: во время лечения препаратами, которые содержат Сангвинарию канадскую, наблюдались единичные случаи повышения уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови, которые уменьшались или нормализовались после прекращения приема препарата.

Дискус композитум, р-р для инъекций. Р.С. UA/3959/01/01 от 01.02.2016. Состав: Discus intervertebralis suis D8, Acidum ascorbicum D6, Thiaminum hydrochloricum D6, Natrium riboflavinum phosphoricum D6, Pyridoxinum hydrochloricum D6, Nicotinamidum D6, Funiculus umbilicalis suis D10, Cartilago suis D8, Medulla ossis suis D10, Embryo suis D10, Glandula suprarenalis suis D10, Pulsatilla pratensis D6, Hydrargyrum oxydatum rubrum D10, Sulfur D28, Cimicifuga racemosa D4, Ledum palustre D4, Pseudognaphalium obtusifolium D3, Citrullus colocynthis D4, Secale cornutum D6, Argentum metallicum D10, Zincum metallicum D10, Cuprum aceticum D6, Aesculus hippocastanum D6, Medorrhinum-Nosode D18, Ranunculus bulbosus D4, Ammonium chloratum D8, Cinchona pubescens D4, Kalium carbonicum D6, Sepia officinalis D10, Acidum picricum D6, Berberis vulgaris D4, Acidum silicicum D6, Calcium phosphoricum D10, Acidum DL-alpha-liponicum D8, Natrium diethyloxalacetikum D6, Nadidum D6, Coenzym A D10. Побочные действия: изредка могут возникать реакции повышенной чувствительности в виде аллергических реакций со стороны кожи, изменения в месте введения.

Производитель. Биологише Хайльмитель Хеель ГмбХ, Германия.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Полная информация о лекарственных средствах и полный перечень возможных побочных эффектов указаны в инструкциях по медицинскому применению препаратов.

А.К. Рушай, д.мед.н., профессор, **В.В. Скиба**, д.мед.н., профессор, кафедра хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии Института последипломного образования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев; **В.Г. Климовицкий**, д.мед.н., профессор, **Ф.В. Климовицкий**, к.мед.н., кафедра травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Краматорск; **С.В. Лисунов**, **Е.А. Солоницын**, городская клиническая больница № 1, г. Киев

Объем медикаментозной профилактической терапии нейродистрофического синдрома у больных с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости на раннем амбулаторном этапе

Переломы дистального метаэпифиза лучевой кости (ДМЭЛК) являются наиболее часто встречаемыми переломами конечностей и, по данным разных авторов, составляют от 15 до 40% случаев (Д.Л. Мотовилов, 2009; Г.А. Оноприенко и соавт., 2006; A.A. Ismail et al., 2002). Удельный вес женщин выше, чем мужчин; после 45-50 лет данное соотношение значительно увеличивается и составляет 1:3 (Л.Ю. Науменко и соавт., 2011; И.В. Воронин, 2009; I.V. Wall et al., 2012). Основной причиной этого является развитие постменопаузального остеопороза (S. Giroux et al., 2010; В.В. Поворознюк и соавт., 2009; Л.Ю. Науменко и соавт., 2011; С.С. Страфун и соавт., 2015).

Группой довольно частых (5-12%) осложнений переломов ДМЭЛК являются нейропатии периферических нервов на уровне запястья (А.Н. Баринев и соавт., 2007; S. Bruehl et al., 2007; N.E. O'Connell et al., 2013) от быстро проходящих (С.С. Страфун и соавт., 2015; L. Parkitny et al., 2013; Ret Perez et al., 2008) до стойкого нейродистрофического синдрома (М.А. Щедрина и соавт., 2016; В.А. Корячкин, 2009; J.C. Schilder et al., 2006; J. Lesky, 2010).

Для исследования структурно-функционального состояния нервов предплечья (чаще всего срединного нерва) авторы используют ультразвуковое (УЗИ) и электрофизиологическое исследование (С.С. Страфун и соавт., 2015; О.Г. Гайко, 2011; М.Л. Золотушкин, 2012; J.C. Schilder, 2006). Визуализация карпального канала, сужения его полости или увеличения содержимого из-за отека должны проводиться в сравнении со здоровой рукой (А.Я. Вовченко, 2013; А.М. Гребенюк и соавт., 2010; И.Г. Чуловская и соавт., 2016). Динамика показателей является объективным критерием результатов лечения данной патологии.

Наиболее тяжелой формой осложнения переломов ДМЭЛК является посттравматический нейродистрофический синдром (НДС) или комплексный региональный болевой синдром (КРБС). Патогенез заболевания до конца не изучен. Немецким хирургом П. Зудеком в начале XX века был введен термин «каузалгия» (жгучие боли, трофические и двигательные нарушения кисти и пальцев). Синдром описан у больных с переломами ДМЭЛК.

В настоящее время основными факторами развития КРБС при переломах ДМЭЛК принято считать наличие длительно существующей ноцицептивной боли и существующей предрасположенности, запуск патологического аномального рефлекс (P.H. Veldman et al., 1993; А.Х. Баховудинов, 2011; T. Zecevic Lukovic

et al., 2012; В.В. Епанов, 2006). Заболевание протекает длительно, имеет стадии. На I стадии наблюдаются классические признаки воспаления: гиперемия области повреждения и соседних участков, отек, резкая болезненность.

Точно определить, у кого из больных будут запущены патологические механизмы КРБС, невозможно. Однако можно просчитать вероятность его развития (А.Х. Баховудинов, 2011; De Q.H. Tran et al., 2010; De M. Mos et al.). Предикторами развития синдрома авторы считают женский пол (С. Hugle et al., 2011; De M. Mos et al., 2011), остеопороз или остеопению (I.E. Veizi et al., 2012; В.И. Цимбалюк і співавтор., 2011; В.В. Поворознюк и соавт., 2009), гормональные нарушения (С.С. Страфун и соавт., 2015; S.E. Demir et al., 2010; De Q.H. Tran et al., 2011), шейный остеохондроз (Н.У. Сатыбалдыева, 2010, С. Hugle et al., 2010; А.А. Бурьянов, 2013), возраст старше 50 лет (Д.Л. Мотовилов, 2009, В.В. Епанов, 2006, R.N. Harden, 2011), степень смещения отломков (В.И. Кириллов, 2016, L. Cossins et al., 2012). Ряд авторов объединяют факторы риска в прогностические таблицы и оценивают их в баллах (А.Х. Баховудинов, 2009, 2011; S.E. Demir et al., 2010; С.Н. Измалков и соавт., 2007).

Все это свидетельствует о сложности, тяжести и длительности посттравматического НДС у больных с переломами ДМЭЛК. В связи с этим существующая практика прогнозирования вероятности развития данного осложнения и проведение в группе риска адекватных профилактических мероприятий позволяют снизить процент его развития.

Цель работы

Улучшить результаты профилактического лечения НДС у больных с переломами ДМЭЛК на основе индивидуальной медикаментозной профилактики в различных вероятностных группах.



А.К. Рушай

Задачи

1. На основе учета градиента То и балльной оценки общепринятых предикторов определить вероятность развития посттравматического НДС.
2. Предложить объем медикаментозной профилактической терапии в различных группах риска.
3. Оценить эффективность предложенного подхода.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 97 пострадавших с переломами ДМЭЛК со смещением. Среди пациентов преобладали женщины: 67 наблюдений, или 69,1%, старше 50 лет — 64 (66%).

Для определения силы боли использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), для оценки характера боли — опросник DN4 (опросник для диагностики нейропатической боли).

С помощью шкалы DASH оценивалась способность верхней конечности от 0 — отсутствие неспособности (хорошая функциональность) до 100 — чрезмерная неспособность. Интерактивная шкала находится по электронному адресу <https://sites.google.com/site/71microsurgery/vopros-vracu/dash>.

Предикторы были объединены в прогностические таблицы и оценивались в баллах (А.Х. Баховудинов, 2009). По значимости исследовательских факторов распределение было следующим: остеопороз или остеопения — 40 баллов; наличие трех факторов риска развития остеопороза — 8 баллов; пол женский и гипертоническая болезнь — 7 баллов; полный внутрисуставной перелом ДМЭЛК — тип «С»; ишемическая болезнь сердца и шейный остеохондроз или иные спондилопатии — 7 баллов (рис. 1).

Общая сумма баллов прогностических коэффициентов является основным показателем вероятности развития посттравматического НДС. Менее 15 баллов — малая вероятность; 16-29 баллов — прогноз средней вероятности; 30-39 баллов — прогноз высокой вероятности; 40 и более баллов — прогноз неизбежного возникновения.

У больных с переломами ДМЭЛК была проведена термометрия пальцев поврежденной и здоровой конечностей. Нами применялся универсальный медицинский инфракрасный термометр Neaso DT-8806S. Прибор считывает интенсивность инфракрасного излучения исследуемого объекта, преобразуя его показатели в цифровые значения.

Расстояние до объекта при определении температуры — не более 10 см. Время вычисления параметра — 1 с, погрешность — 0,1°C. В памяти хранится 32 результата последних измерений. Аппарат с чувствительным датчиком удобен в применении

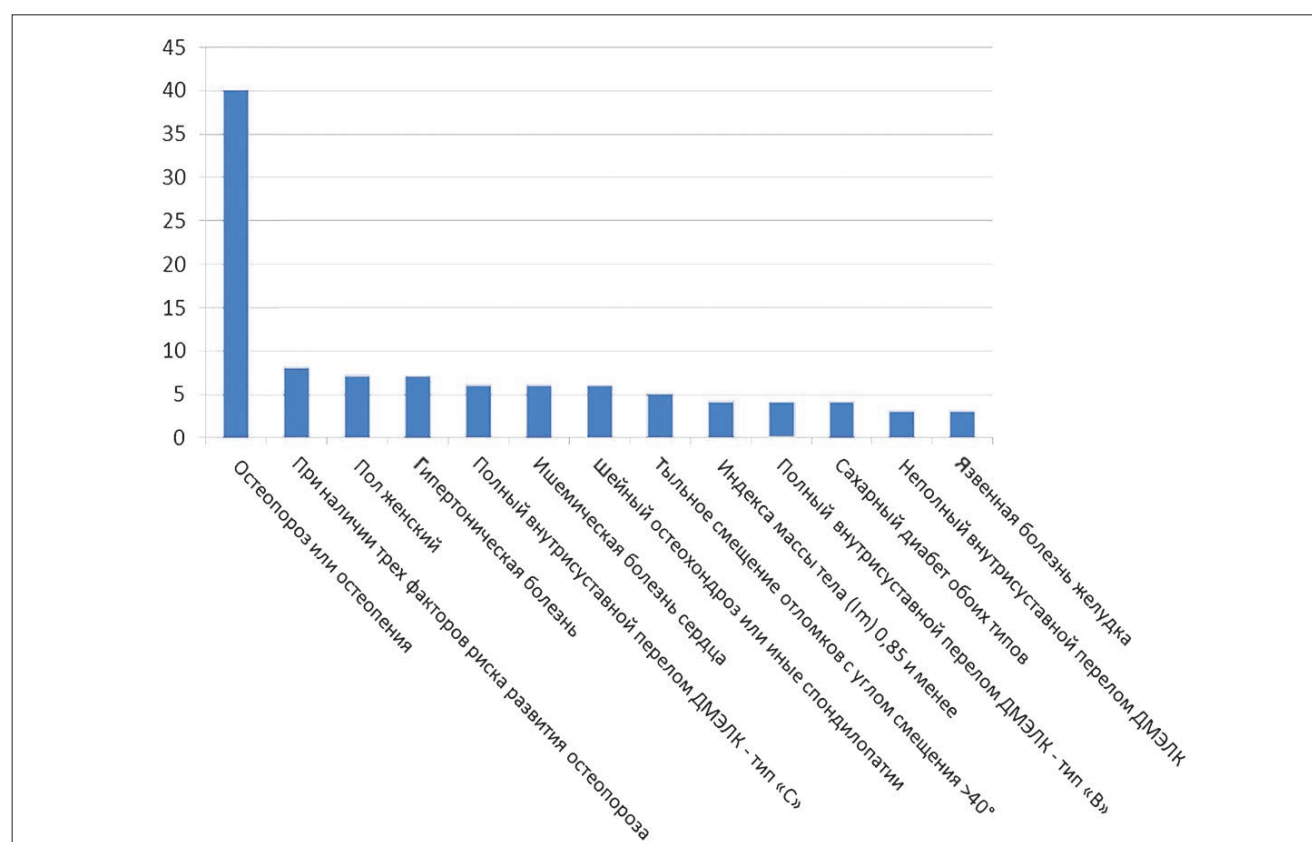


Рис. 1. Значение предикторов в прогнозировании посттравматического НДС (А.Х. Баховудинов, 2009)

Продолжение на стр. 48.

А.К. Рушай, д.мед.н., профессор, **В.В. Скиба**, д.мед.н., профессор, кафедра хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии Института последипломного образования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев;
В.Г. Климовицкий, д.мед.н., профессор, **Ф.В. Климовицкий**, к.мед.н., кафедра травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Краматорск; **С.В. Лисунов**, **Е.А. Солоницын**, городская клиническая больница № 1, г. Киев

Объем медикаментозной профилактической терапии нейрогистрофического синдрома у больных с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости на раннем амбулаторном этапе

Продолжение. Начало на стр. 47.

в амбулаторной практике. Цифры высвечиваются на жидкокристаллическом мониторе. Устройство не инвазивно, безопасно (рис. 2).

Данные градиента были сгруппированы по вероятности развития посттравматического НДС, которая ранее была определена по стандартной общепринятой методике (табл. 1).

На диаграмме рисунка 3 представлено уравнение линии тренда, где y = вероятность наступления события (развития посттравматического НДС). Здесь под переменной x понимается градиент температур (дельта). Коэффициент при переменной x положительный, что свидетельствует о возрастании вероятности развития НДС с ростом дельты. Визуально это легко заметить по росту линии тренда.

Истинный коэффициент детерминации модели зависимости случайной величины y от признаков x определяется следующим образом:

$$R^2 = 1 - \frac{V(y|x)}{V(y)} = 1 - \frac{\sigma^2}{\sigma_y^2},$$

где $V(y|x) = \sigma^2$ — условная (по признакам X) дисперсия зависимой переменной (дисперсия случайной ошибки модели).

В данном определении используются истинные параметры, характеризующие распределение случайных величин. В нашем случае $y = 0,0001x^2 - 0,0015x + 0,1679$; $R^2 = 0,7751$.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой вероятности развития посттравматического НДС с ростом градиента температур даже без учета других предикторов.

Однако проведение одинакового профилактического лечения у всех больных экономически и практически нецелесообразно. Статистически обоснованное и легко проводимое обследование каждого клинического случая на ранних этапах (в идеале — при поступлении в травмпункт) позволило максимально эффективно и с учетом выявленных клинических особенностей провести профилактическое лечение данных больных. В группах повышенного риска выполнялись дополнительные исследования, включающие рутинные: УЗИ, ЭКГ- и лабораторные исследования.

Достаточно информативным методом являлось УЗИ области перелома ДМЭЛК. Обращали внимание на состояние мягких тканей, особенно срединного нерва. Признаки отека, несоответствия его размеров размерам карпального канала, изменение формы — эти параметры свидетельствовали о повышенном риске развития посттравматического НДС.

Исследования проводились УЗИ-аппаратом SonoSite с частотой датчика 15 МГц. При поперечном сканировании ладонной поверхности лучезапястного сустава визуализировались сухожилия сгибателей, медиальный и локтевой нервы, лучевой и локтевой сосудистые пучки. Карпальный канал является одним из фиброзно-костных туннелей. Его медиальная костная граница сформирована крючковидной и трехгранной костями; латеральной костной границей является ладьевидная кость. Наиболее значимым образованием этой области у больных с переломами ДМЭЛК является срединный нерв, его форма и соотношение со стенками карпального канала (рис. 4).

При развитии воспаления (реакция на травму) внимание обращали на форму нерва, его структуру, соотношение со стенками и на экзогенность стенок. Уплотнение срединного нерва, интимное прилегание к каналу, утолщение стенок — признаки воспалительных явлений, отек и возможное сдавливание. Однако сонографическая картина крайне вариабельна, индивидуальна. Полученные данные несут

описательный характер, трудно поддаются объективизации. Более информативным является проведение симметричного сравнительного исследования здоровой и травмированной конечностей (рис. 5).

При продольном сканировании ладонной поверхности лучезапястного сустава срединный нерв хорошо визуализируется (рис. 6).

При перемещении датчика в дистальном направлении в поле сканирования попадает карпальная связка, под ней — срединный нерв. Он позволяет дифференцировать от окружающих тканей более упорядоченную «зернистую» структуру в отличие от сухожилий.

Данные полипозиционного поперечного и продольного сканирования помогают верно оценить структуру срединного нерва и выявить признаки патологических изменений.

В сочетании с другими методами обследования пострадавших с закрытыми переломами ДМЭЛК УЗИ-исследование является методом, позволяющим уточнить и визуализировать причины развития посттравматического НДС, назначить адекватную раннюю профилактическую терапию.

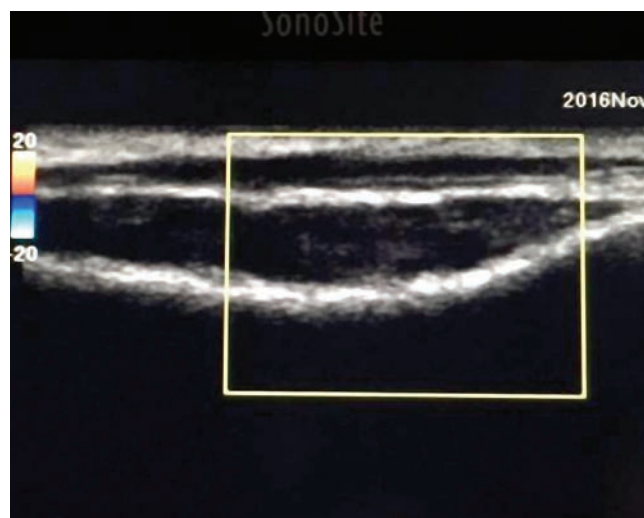


Рис. 6. Продольная сонограмма ладонной поверхности лучезапястного сустава

Обсуждение полученных результатов

Проведенные исследования при поступлении пострадавших с переломами ДМЭЛК в травмпункт позволили выделить группы, объем медикаментозной профилактики у которых соответствовал вероятности развития посттравматического НДС.

С нашей точки зрения, перспективным практическим направлением является использование измерения термоасимметрии пораженной и здоровой конечности уже на раннем амбулаторном этапе. Измерение ее в динамике в сочетании с другими легко выполнимыми тестами делало возможным выявление степени риска развития нейрогистрофического синдрома у больных с переломами ДМЭЛК и проведение раннего обоснованного индивидуального профилактического лечения в соответствующих группах.

В группе с прогностическим коэффициентом <15 баллов и градиент $T < 0,4^\circ\text{C}$ (малая вероятность) больным назначалась обезболивающая терапия (декскетопрофен), витамины группы В и С, комбинированный препарат кальция карбоната и холекальциферола.

При значении прогностического коэффициента 16–29 баллов и градиент $T 0,5-1,3^\circ\text{C}$ (средняя вероятность) в комплекс дополнительно включались полипептиды (Келтикан), миорелаксанты (толперизона гидрохлорид — Мидокалм), антиоксиданты (альфа-липоевая кислота — Берлитион), депротеинизированный гемодериват из крови телят (Солкосерил, Актовегин).

В группах с прогнозом высокой вероятности и прогнозом неизбежного возникновения посттравматического НДС (прогностический коэффициент >30

и 40 баллов и градиент T более $-1,9-2,2^\circ\text{C}$) статистически достоверного различия получено не было. В связи с этим в этих группах объем терапии не различался. Дополнительно применялись и антиконвульсанты — габапентин по 300 мг на ночь или прегабалин (Лирика) по 150 мг/сут, противоотечные перпараты — смесь биофлавоноидов (Троксевазин) 900 мг/сут и мазь, содержащая гепарин натрия (Лиотон 1000).

Результаты лечения больных оценивались при поступлении и в динамике к 60-м суткам после травмы. Проведение профилактических мероприятий (психогенная подготовка пострадавших, мультимодальное обезболивание, шадящая репозиция с использованием предложенного устройства для пластырного вытяжения, фиксация современными пластиковыми фиксирующими повязками, медикаментозная профилактика и лечение, раннее физиотерапевтическое лечение и ЛФК) привели к снижению выраженности болевого синдрома. Уже к 4-м суткам после поступления пострадавшие отмечали снижение интенсивности боли с $7,42 \pm 0,31$ до $2,4 \pm 0,12$ балла; на 7-е и 14-е сутки, по данным ВАШ, — уже $2,1 \pm 0,1$ и $2,2 \pm 0,3$ балла, что свидетельствует о хорошей переносимости ощущения боли. Такие же показатели сохранились и к концу иммобилизации.

У 2 пострадавших имела место хронизация болевого синдрома (5 баллов). Наблюдались контрактуры пальцев и лучезапястного сустава. Сохранился нейропатический выраженный болевой синдром. У 2 имели место выраженные нейротрофические и функциональные нарушения, которые в дальнейшем потребовали длительного консервативного лечения.

При опросе больных по шкале DASH функцию поврежденной руки определили как удовлетворительную функциональность — $33,2 \pm 0,4$ балла.

Полученные нами результаты свидетельствуют о следующем. Переломы лучевой кости в типичном месте во всех случаях сопровождаются нейропатическим компонентом боли. Сочетание психогенной подготовки пострадавших, мультимодального обезболивания, шадящей репозиции с фиксацией современными фиксирующими повязками, обоснованной профилактической медикаментозной терапии, раннего физиолечения и кинезотерапии позволили купировать болевой синдром уже к 7-м суткам у подавляющей массы пострадавших. К 60-м суткам после окончания лечения 87 пациентов (89,7%) оценили болевые ощущения как терпимые, а функцию поврежденной руки определили как удовлетворительную функциональность.

Выводы

1. На основе учета градиента $T^\circ\text{C}$ и балльной оценки общепринятых предикторов определена вероятность развития посттравматического НДС, выделены 4 группы риска.

2. Определен оптимальный объем медикаментозной профилактической терапии в различных группах риска.

3. Предложенный подход профилактики и раннего лечения посттравматического НДС у больных с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости на раннем амбулаторном этапе следует считать перспективным и эффективным.

4. У 87 (89,7%) больных боль, по данным ВАШ, оценена как незначительная и терпимая ($2,4 \pm 0,24$ балла), по шкале DASH функцию поврежденной руки определили как удовлетворительную функциональность — $33,2 \pm 0,4$ балла.

Литература

- Bruehl S. Cognitive Behavioral Therapy for CRPS // RSDSA Review. — 2007. — 20 (3). — P. 10–11.
- Cossins L. Treatment of complex regional painsyndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012 / L. Cossins, R.W. Okell, H. Cameron, B. Simpson, H.M. Poole, A. Goebel // Eur. J. Pain. — 2013. — 17. — P. 158–173.
- Demir S.E. Risk factors for complex regional painsyndrome in patients with traumatic extremity injury / S.E. Demir, N. Ozaras, S.S. Karamehmetoglu, I. Karacan, E. Aytakin // Ulus Travma Acil. Cerrahi Derg. — 2010. — 16. — P. 144–148.
- Giroux S. High density polymorphisms analysis of 23 candidate genes for association with bone mineral density / S. Giroux, L. Elfassih, V. Clement // Bone. — 2010. — Vol. 7. — P. 975–981.
- Harden R.N. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines / R.N. Harden, A.L. Oaklander, A.W. Burton, R.S. Perez, K. Richardson, M. Swan // Pain Med. — 2013. — 14. — P. 1900–229.
- Hugle C. The treatment of CRPS I from the occupational therapist's point of view / C. Hugle, M. Geiger, C. Romann, C. Moppert // Hand Chir Mikrochir Plast Chir. — 2011. — V. 43. — № 1. — P. 32–38.
- Ismail A.A. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) / A.A. Ismail, S.R. Pye, W.C. Cockerill // Osteoporos Int. — 2002. — Vol. — 13. — P. 565–571.
- Lesky J. Sudeck syndrome (CRPS) caused by unique personality traits: myth and fiction // Z. Orthop. Unfall. — 2010. — V. — 148. — № 6. — P. 716–722.

Таблица 1. Вероятность формирования посттравматического НДС с учетом градиента температур

Вероятность	Менее 15 баллов – малая вероятность	16-29 баллов – прогноз средней вероятности	30-39 баллов – прогноз высокой вероятности	40 и более баллов – прогноз неизбежного возникновения
Количество наблюдений, %	67 (69%)	13 (13,4%)	15 (14,7%)	2 (2,9%)
Градиент Т°С, пальцы кистей рук	0,4±0,09	1,3±0,1	1,9±0,1	2,2±0,5



Рис. 2. Проведение термометрии термометром Heaco DT-8806S

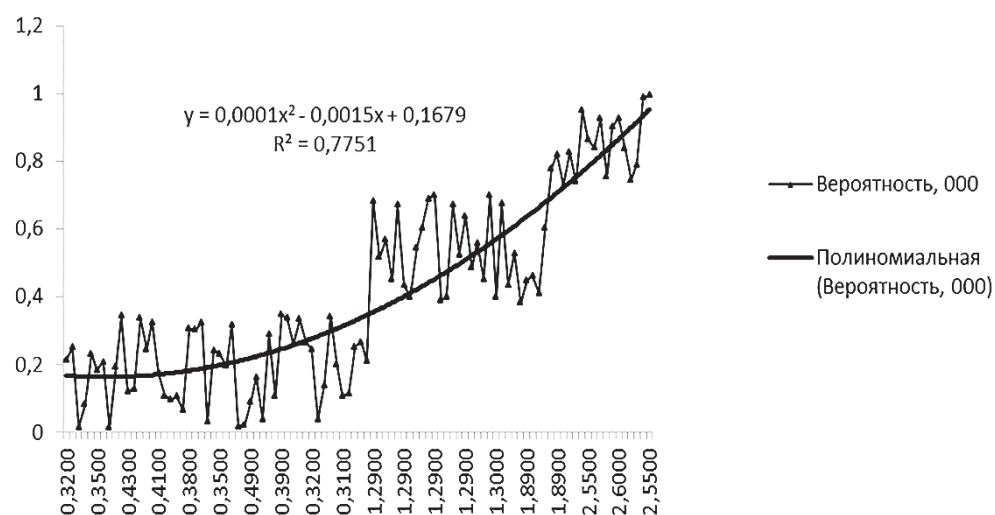


Рис. 3. Диаграмма линии тренда вероятности развития посттравматического НДС в зависимости от значения градиента температур пальцев кисти

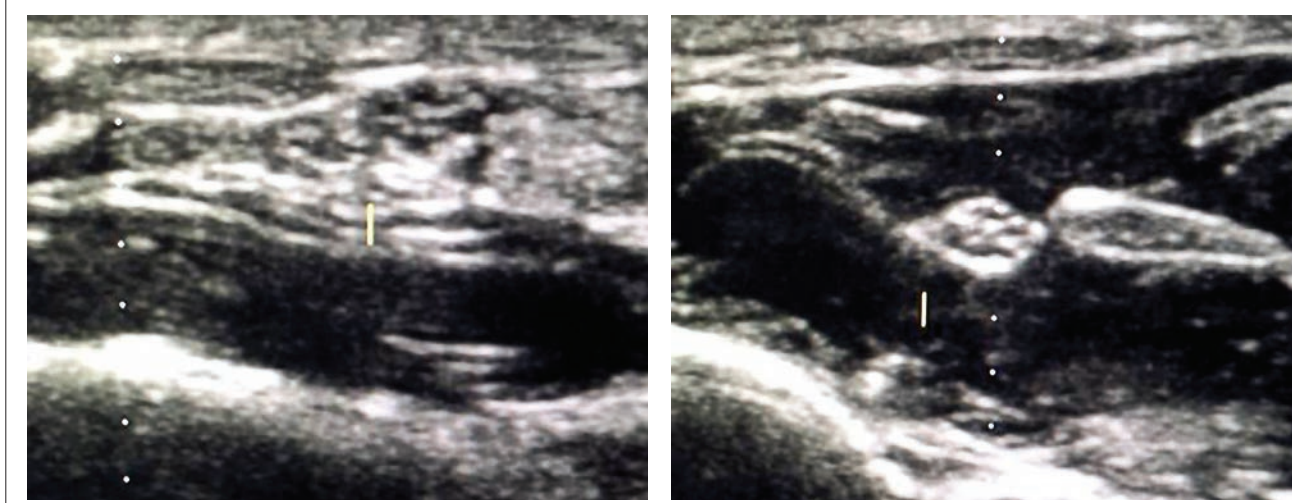


Рис. 4. Поперечная сонограмма ладонной поверхности лучезапястного сустава. Белая метка – срединный нерв

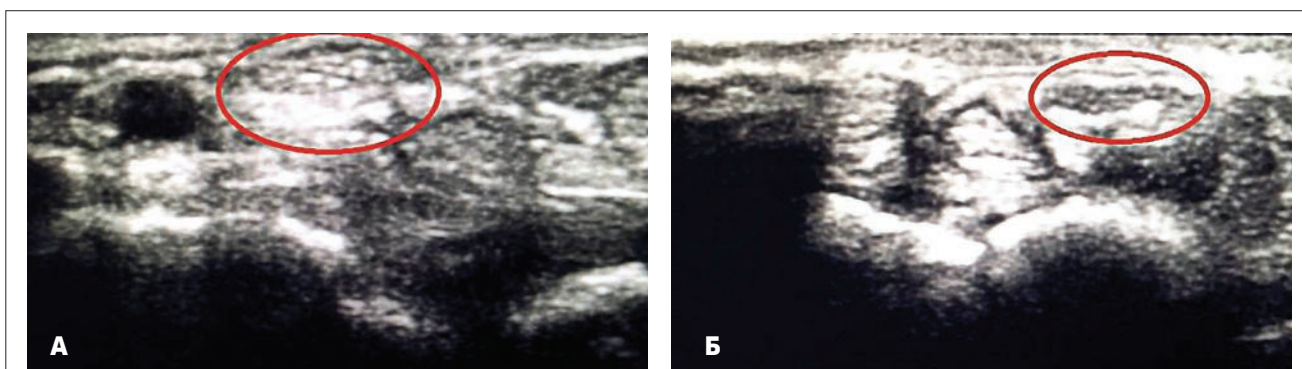


Рис. 5. Поперечная симметричная сонограмма ладонной поверхности лучезапястных суставов: а – овалом выделен срединный нерв: на стороне перелома; отмечается уплотнение его, близкое расположение к стенкам канала, уплотнение стенок канала по сравнению с б – симметричным участком на здоровой симметричной стороне

9. O'Connel N.E. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome / N.E. O'Connel, B.M. Wand, J. McAuley, L. Marston, G.L. Moseley // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – 4. – P. 1224-1228.
10. Parkitny L. Inflammation in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis / L. Parkitny, J.H. McAuley, F. Di Pietro, T.R. Stanton, N.E. O'Connell, J. Marinus // Neurology. – 2013. – 80. – P. 106-117.
11. Perez R. Prognostic factors in treatment of distal radius fracture: volar plate versus external fixation / R. Perez, J. Vicent-Vera // Rev. Esp. Cir. Orthop. traumatol. 2008. – 52. – P. 300-3005.
12. Prommersberger K.J. Malunion Of The Distal Radius / K.J. Prommersberger, T. Pillukat, M. Muhldorfer // Arch Orthop Trauma Surg. – 2012. – V. 132. – № 5. – P. 693-702.
13. Schilder J.C. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management / J.C. Schilder, A.C. Schouten, R.S. Perez, F.J. Huygen, S. Bruehl, O.Y. Chung // Clin. J. Pain. – 2006. – 22. – P. 430-437.
14. Schilder J.C. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management / J.C. Schilder, A.C. Schouten, R.S. Perez, F.J. Huygen, S. Bruehl, O.Y. Chung // Clin. J. Pain. – 2006. – 22. – P. 430-437.
15. Tran de Q.H. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence / Q.H. de Tran, S. Duong, P. Bertini, R.J. Finlayson // Can. J. Anaesth. – 2010. – V. 57. – № 2. – P. 149-166.
16. Wall L.B. The effects of screw length on stability of simulated osteoporotic distal radius fractures fixed with volar locking plates / L.B. Wall, M.D. Brodt, M.J. Silva, M.I. Boyer, R.P. Calfee // J Hand Surg Am. – 2012. – V. 37. – № 3. – P. 446-453.
17. Zecevic Lukovic T. Complex regional painsyndrome type I in the upper extremity – how efficient physical therapy and rehabilitation are / T. Zecevic Lukovic, B. Ristic, Z. Jovanovic, N. Rancic, D. Ignjatovic Ristic, S. Cukovic // Med. Glas. (Zenica). – 2012. – 9. – P. 334-340.
18. Акимова В.В. Средние сроки временной нетрудоспособности у больных с переломами длинных костей / В.В. Акимова, Е.В. Савченко, Гладкова, А.С. Колмыкова, А.Г. Чибриков // Травма. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 44-47.
19. Баринов А.Н. Невропатическая боль: особенности клиники, диагностики и лечения / А.Н. Баринов, Н.Н. Яхно // Врач. – 2007. – № 3. – С. 16-22.
20. Баховудинов А.Х. Прогнозирование формирования синдрома Зудека при дистальных переломах лучевой кости / Автореф. дис. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2011. – С. 27.
21. Бурьянов А.А. Преимущества комбинированной фармакотерапии при лечении комплексного регионального болевого синдрома // Український ревматологічний журнал. – 4(54). – 2013. – С. 24-32.
22. Вовченко А.Я. Путеводитель по ультразвуковому исследованию в травматологии и ортопедии. Суставы / А.Я. Вовченко. Под ред. д.м.н. Я.Б. Куценка. – Киев, 2011. – 152 с.
23. Воронин И.В. Совершенствование метода чрескостного остеосинтеза стержневыми и спицеобразными репозирующими аппаратами внешней фиксации при лечении переломов костей предплечья / Авт. дис. ... к.мед.наук. – Саратов, 2009. – С. 25.
24. Гайко О.Г. Оцінка ступеня тяжкості ушкодження та перспектив відновлення нервів при первинному електроміографічному дослідженні хворих з травмою периферичних нервів верхньої кінцівки / О.Г. Гайко // Літопис травматології та ортопедії. – 2011. – Т. 1. – № 8. – С. 21-28.
25. Гребенюк А.М. Посттравматический остеопороз (рефлекторная дистрофия, синдром Зудека) / А.М. Гребенюк, Д.А. Ивашутин // Травма. – 1. – (том 11). – 2010. – С. 64-67.
26. Епанов В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика переломов дистального отдела лучевой кости на почве остеопороза в условиях крайнего севера (на примере города Якутска) / Авт. дис. ... к.м.н. – Якутск, 2006. – С. 22.
27. Золотушкин М.Л. Лечение посттравматического комплексного регионарного болевого синдрома с применением криогенных технологий и медикаментозной коррекции / Авт. дис. ... к.м.н. – Пермь, 2012. – 18 с.
28. Измалков С.Н. Рентгенологическая диагностика переломов дистального метаэпифиза лучевой кости / С.Н. Измалков, О.М. Семенкин, Н.У. Сатыбалдыева // Методические рекомендации. – Самара, 2007. – С. 22.
29. Кириллов В.И. Опыт оперативного лечения переломов дистального метаэпифиза лучевой кости у пожилых пациентов / В.И. Кириллов, О.Н. Аюпов, А.Г. Нагога, В.И. Быховцев // VI Всероссийский съезд общества кистевых хирургов (2-3 июня 2016 г., г. Нижний Новгород). Материалы съезда: ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России. – 2016. – С. 63.
30. Корячкин В.А. Комплексный региональный болевой синдром // Травматология и ортопедия России. – 2014. – 3(73). – 147- С. 149.
31. Мотовилов Д.Л. Научное обоснование организации специализированной помощи при переломах дистального метаэпифиза лучевой кости: Санкт-Петербург, 2009. – С. 27.
32. Наumenko Л.Ю. Результаты лечения переломов дистального метаэпифиза лучевой кости / Л.Ю. Наumenko, А.А. Винник // Травма. – 2011. – № 2. – С. 25-29.
33. Оноприенко Г.А. Ретроспективный анализ частоты и стоимости лечения переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья / Г.А. Оноприенко, А.В. Древал, Л.А. Марченкова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2006. – № 2. – С. 10-16.
34. Поворознюк В.В. Вікові та статеві особливості переломів кісток дистального відділу передпліччя в жителів промислового центру Донбасу / В.В. Поворознюк, Ф.В. Климовицкий // Травма. – 3 (том 10). – 2009. – с. 41-44.
35. Страфун С.С. Переломы дистального метаэпифиза лучевой кости / С.С. Страфун, С.В. Тимошенко. – Киев, 2015. – 307 с.
36. Чуловская И.Г. Принципы создания алгоритма диагностики при заболеваниях и повреждениях кисти и предплечья / Сборник тезисов международной конференции травматологов-ортопедов «Применение современных технологий лечения в российской травматологии и ортопедии». – Травма. 2016. Москва, 3-4 ноября 2016 г. – С. 206.
37. Щедрина М.А. Дифференцированный подход к восстановительному лечению пациентов с комплексным региональным болевым синдромом / М.А. Щедрина, А.В. Новиков, О.П. Мотыкина // VI Всероссийский съезд общества кистевых хирургов (2-3 июня 2016 г., г. Нижний Новгород). Материалы съезда: ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России. – 2016. – С. 125.

Пентотрен в хирургической практике и интенсивной терапии: давно известные показания и новые возможности

Используемый во всем мире на протяжении вот уже четырех десятилетий, пентоксифиллин зарекомендовал себя в качестве эффективного лекарственного средства, сочетающего вазодилататорное действие и способность нормализовать реологические свойства крови. Благодаря такому сочетанию эффектов пентоксифиллин нашел широкое применение в разных отраслях медицины. Возможностям его применения в хирургической практике и интенсивной терапии посвящен этот обзор.

История препарата

В медицинской периодике пентоксифиллин (в то время обозначаемый как BL 191) стал упоминаться с начала 70-х гг. прошлого века. Публиковались данные о его биохимических свойствах (влияние на энергетический обмен эритроцитов), воздействии на клетки экспериментальных опухолей (снижение адгезивности), оценивалась его токсичность.

Начало использованию пентоксифиллина в клинической практике было положено экспериментальной работой М. Olivari и соавт. (1975). Авторы, изучая динамику некроза кожного лоскута крысы, связанного с нарушением кровоснабжения, продемонстрировали значительно меньшее развитие некроза при назначении пентоксифиллина не только по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с животными, которым проводилась инфузия декстрана 40.

В 1976 г. К. Traumann наблюдал «неожиданное улучшение» при назначении пентоксифиллина у больных с окклюзиями периферических артерий (II-III степени по Фонтейну) у 84% из 102 больных.

В 1977 г. в Германии было впервые проведено двойное слепое исследование эффективности и переносимости пентоксифиллина при нарушениях кровообращения по сравнению с аденозином (G. Feine-Haake). Автор пришел к выводу о том, что пентоксифиллин является полезным средством для длительного лечения периферических сосудистых нарушений.

Практически одновременно эффективность препарата при заболеваниях, обусловленных атеросклерозом периферических артерий, по сравнению с рядом других вазоактивных препаратов была продемонстрирована в СССР (Белозов и соавт., 1978).

В те же годы были сформулированы и современные общие представления о механизме действия пентоксифиллина. По R. Muller (1979), он включает в себя уменьшение вязкости и свертываемости крови, а также способности эритроцитов и тромбоцитов к агрегации, что вместе с увеличением эластичности эритроцитов создает условия для улучшения снабжения кислородом тканей в области пораженных артерий.

В начале 1980-х гг. препарат начинает испытываться в США. В. Acetto (1982) опубликовал данные рандомизированного двойного слепого исследования, в котором результаты 8-недельного применения пентоксифиллина у больных с окклюзиями периферических артерий (II-III степени по Фонтейну) сравнивались по показателям абсолютного времени ходьбы и дистанции ходьбы на тредмиле, а также по данным плетизмографии дистальных отделов конечностей с более старыми вазоактивными препаратами (нилидрин). Автор сделал вывод об отчетливом улучшении состояния по всем показателям в группе больных, получавших пентоксифиллин ($p < 0,05$).

В обзоре D. Baker и соавт. (1985) препарат упоминается уже как одобренный FDA (Food and Drug Administration) для консервативного лечения перемежающейся хромоты.

В дальнейшем появился ряд обширных исследований, сочетавших изучение как клинической эффективности пентоксифиллина, так и его фармакологических свойств. В работе коллектива итальянских ученых (T. Di Pergi et al., 1984) его клиническая эффективность была подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании. Одновременно авторы изучили огромный спектр показателей вязкости

и свертываемости крови, а также системной и регионарной гемодинамики.

Авторы работ того времени единодушны: пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови, влияя как на агрегацию тромбоцитов, так и на гуморальное звено гемостаза. Кроме того, связываясь с мембраной эритроцитов, он повышает их эластичность (B. Lee et al., 1985). Все вместе это обеспечивает снижение вязкости крови и существенное увеличение перфузии в бассейне пораженной артерии.

Не только перемежающаяся хромота

В последующие годы появлялись все новые работы, подтверждающие эффективность препарата при стенозе периферических артерий как в клинике, так и в эксперименте. Скандинавская группа исследователей (F. Lindgarde et al., 1989) провела многоцентровое двойное слепое параллельное исследование (I фаза — 4-6-недельный предварительный слепой плацебо-контролируемый период оценки первоначальной дистанции ходьбы; II фаза — 6-месячный двойной слепой наблюдательный период), в результате которого рекомендовала включение пентоксифиллина в схему консервативного лечения больных с перемежающейся хромотой. А в работе R. Dinn и соавт. (1990) было показано, что пентоксифиллин восстанавливает регионарный кровоток при экспериментальном стенозе бедренной артерии у крыс. В результате применения препарата толерантность к физической нагрузке у животных восстанавливалась до нормальных значений.

Вопрос о физиологической подоплеке данного явления (восстановление кровотока и толерантности к нагрузке при сохраняющемся стенозе магистральной артерии) был выяснен в позднейших исследованиях. Группа исследователей под руководством профессора O. Hudlicka (J. Dawson et al., 1990; S. Egginton et al., 1992) установила, что в бассейне стенозированной артерии резистивные артериолы перестают расширяться в ответ на мышечное сокращение, а в некоторых случаях даже сужаются. Внутривенная инфузия пентоксифиллина не просто расширяет спазмированные артериолы, как было принято думать ранее, а восстанавливает нормальную реактивность артериол. Более того, степень расширения артериол в ответ на мышечное сокращение зависит, как известно, от типа энергетического метаболизма мышечных волокон, кровоснабжаемых из данной артериолы. Волокна с преимущественно анаэробным метаболизмом («гликолитические», «быстрые»), сокращаясь, не вызывают расширения артериол в такой степени, как волокна с аэробным метаболизмом («оксидативные», «медленные»). В экспериментах с инфузией пентоксифиллина данная закономерность прослеживалась полностью. При мышечной нагрузке кровоток через слой гликолитических волокон, несмотря на стеноз магистральной артерии, возрастал в 2 раза, а через слой оксидативных волокон — в 4 раза по сравнению с состоянием покоя. Значение такого «физиологического» восстановления в условиях патологии несомненно.

По мере накопления данных был установлен еще один механизм действия пентоксифиллина: влияние на образование свободных радикалов кислорода (S. Crouch et al., 1992). Последние являются универсальным фактором повреждения при большинстве патологических состояний. Было замечено, что во многих случаях заболеваний периферических сосудов

(хроническая венозная недостаточность, диабетическая микроангиопатия, посттромбофлебитический синдром, синдром Рейно) плазма, полученная из соответствующих бассейнов, отличается повышенной оксидантной активностью. Источником свободных радикалов в этом случае служат полиморфноядерные нейтрофилы, скопление которых закономерно наблюдается в русле скомпрометированного сосуда. Считается, что действие свободных радикалов наряду с повышенной протеолитической активностью плазмы является в подобных ситуациях непосредственной причиной повреждения тканей, вплоть до развития язвенного дефекта (P.D. Coleridge Smith, 1993). В этих условиях инфузия пентоксифиллина способна оказывать протективное действие, подавляя продукцию радикалов и значимо уменьшая повреждение (G. Ciuffetti et al., 1991).

Это лабораторное наблюдение было затем подтверждено в клинике. В исследовании P. Adler (1991) у 8 из 12 больных с диабетической стопой и не поддающимися другому консервативному лечению язвами отмечалось полное заживление дефекта при применении пентоксифиллина, и еще у одного — уменьшение размера язвы. Любопытно, что исследователи, отдающие предпочтение нервно-трофической теории патогенеза диабетической стопы («диабетическая нейропатия»), отмечают в экспериментах на диабетических животных не только снижение проводимости седалищного нерва, но и уменьшение эндоневрального кровотока (оба показателя — примерно на половину; H. Flint et al., 2000). При этом назначение пентоксифиллина, наряду с ускорением проводимости седалищного нерва, устраняло (на 50,4%) и дефицит эндоневрального кровотока.

Способность пентоксифиллина подавлять продукцию свободных радикалов проявлялась настолько отчетливо, что постепенно его стали предлагать применять при острых состояниях, сопровождающихся так называемым свободнорадикальным взрывом (W. Hand et al., 1989). R. Bone в своем обзоре (1992), посвященном результатам применения пентоксифиллина на различных экспериментальных моделях сепсиса, указывал на его перспективность в качестве возможного адъюванта при инфузионной терапии септического шока.

В 1999 г. появилась работа R. Lauterbach и соавт., в которой сообщалось о результатах перспективного двойного слепого рандомизированного исследования по применению пентоксифиллина в качестве вспомогательного средства при лечении сепсиса у детей в возрасте до 1,5 лет, родившихся недоношенными. В этом исследовании пентоксифиллин значительно снижал образование интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), а также снижал смертность таких детей от сепсиса.

В 2014 г. M. Bajcetic и соавт. предложили дополнить схему лечения сепсиса новорожденных так называемой редокс-терапией, одним из компонентов которой, наряду с другими, являлся бы пентоксифиллин.

Наконец, в последнее время в ряде исследований сообщается о возможности протективного эффекта пентоксифиллина при реперфузионных повреждениях. Так, J. Lloris-Carsi и соавт. (2013) продемонстрировали значительную протекцию при экспериментальной ишемии и реперфузии кишечника в случае, если инфузия препарата начиналась одновременно с восстановлением кровотока в бассейне мезентериальных сосудов.

В 2009 г. T. Costantini и соавт. в экспериментах с послеожоговым повышением проницаемости кишечника показали модулирующее влияние пентоксифиллина на эпителиальный кишечный барьер, в результате чего уменьшается его проницаемость и снижается степень последующей интоксикации. Авторы установили, что в данном случае эффект препарата реализуется через ряд вне- и внутриклеточных факторов, в первую очередь посредством снижения активности MLCK (киназы легких цепей миозина), и заключили, что данный препарат может быть ценным адъювантом при реанимации в подобных случаях.

H. Heinze и соавт. (2007) сообщили, что при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения добавление пентоксифиллина в дозировке 5 мг/кг к инфузионным средам обеспечивало менее значительное повышение маркеров повреждения (ФНО-α и С-реактивный белок) у пациентов в послеоперационном периоде, и таких больных можно было переводить из отделения интенсивной терапии и реанимации в общую палату в среднем на 24 ч раньше.

Имеются экспериментальные и клинические данные о протективном действии пентоксифиллина в отношении развития асептических остеонекрозов (например, стероидных и бисфосфонатных; M. Epstein et al., 2010).

Пентотрен — пентоксифиллин для инфузионной терапии в современной упаковке

Новый препарат ФФ «Дарница» Пентотрен содержит пентоксифиллин и выпускается в виде полипропиленовых флаконов с евро-колпачком. В соответствии с требованиями стандартов Good Manufacturing Practice (GMP) такая упаковка обеспечивает 100% контроль герметичности, гарантирует стерильность и сохранение необходимых качеств растворов. Изготовление этой уникальной и удобной упаковки компания освоила первой на отечественном фармацевтическом рынке. В отличие от используемых в подавляющем большинстве случаев стеклянных флаконов и ампул она химически инертна, абсолютно нетоксична, ареактогенна, отвечает требованиям безопасности инфузионной терапии и экологическим нормам. Два стерильных порта евро-колпачка позволяют подключать систему для инфузий и дополнительно вводить во флакон лекарственные препараты. Объем флакона 200 мл, что при концентрации действующего вещества 0,5 мг/мл является наиболее удобным для практического применения.

Множественные эффекты Пентотрена (ангиопротективный, антиагрегантный, сосудорасширяющий), о которых уже было сказано выше, обуславливают достаточно широкую сферу его применения в разных областях медицины. Прежде всего это состояния, связанные с нарушением кровоснабжения тканей, включая и уровень микроциркуляции: нарушения периферического кровообращения (облитерирующий эндартериит, диабетическая ангиопатия, болезнь Рейно), мозгового кровообращения ишемического типа (ишемический церебральный инсульт), атеросклеротической и дисциркуляторной энцефалопатии, ангионейропатии, трофические изменениях тканей вследствие нарушения артериальной или венозной микроциркуляции (посттромбофлебитический синдром, варикозное расширение вен, трофические язвы, гангрена, отморожения), сосудистая патология органов зрения и слуха. Следует отметить, что Пентотрен ингибирует противовоспалительный эффект различных цитокинов (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли-α), продукцию супероксида, а это крайне важно для лечения тяжелых стадий артериальной недостаточности.

Подготовил Федор Добровольский



Pentotren Пентотрен

Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить: пентоксифіліну - 0,5 мг.



Якість підтверджено
сертифікатом GMP

ВІЛЬНИЙ РУХ КРОВІ

ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ

ПОКРАЩУЄ мікроциркуляцію
ТА ПОСТАЧАННЯ ТКАНИН КИСНЕМ¹

ПОЛІПШУЄ РЕОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ¹

**У СУЧАСНОМУ
ПОЛІПРОПІЛЕНОВОМУ ФЛАКОНІ
З ЄВРОКОВПАЧКОМ²**



Склад: Пентоксифілін. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. Р.П.№ UA/15146/01/01 від 18.05.2016. **Фармакотерапевтична група.** Периферичні вазодилатори. Код АТХ C04A D03. **Показання.** Атеросклеротична енцефалопатія; ішемічний церебральний інсульт; дисциркуляторна енцефалопатія; порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням; трофічні розлади у тканинах, які пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартеріїт; ангіонейропатії (хвороба Рейно); порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока); порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху. Побічні реакції: Аритмія, тахікардія, стенокардія, кардіалгія, коливання артеріального тиску, відчуття стискання за грудниною; відчуття жару (припливи), кровотечі, периферичний набряк; тромбоцитопенія з тромбоцитопенічною пурпурою і апластична анемія (часткове чи повне припинення утворення всіх клітин крові, панцитопенія), що може мати летальний наслідок, гіпофібриногенемія; нудота, блювання, анорексія, метеоризм, атонія кишечника; загострення холециститу, холестатичний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза; запаморочення, головний біль, асептичний менінгіт, тремор, парестезія, судом; збудження та порушення сну, тривожність, галюцинації; порушення зору, кон'юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки, скотома; анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок; свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, підвищена ламкість нігтів; підвищення рівня трансаминаз, підвищення рівня лужної фосфатази; відомо про випадки виникнення гіпоглікемії, підвищеної пітливості, підвищення температури тіла, ознобу. Діти. Досвід застосування препарату дітям відсутній. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 200 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Джерело інформації:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТОТРЕН.

2. www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom[3]

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®

10-12 ГОДИН ВИРАЖЕНОЇ СТІЙКОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ^{1, 2, *}



Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 30 мг кеторолаку трометаміну; **допоміжні речовини:** натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфід безводний (Е 221), спирт бензиловий, повідон, пропіленгліколь, трометамін, вода для ін'єкцій. 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг; **допоміжні речовини:** лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крошпівідон, магнію стеарат. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій, таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТС М01А В15. **Показання.** Розчин для ін'єкцій: купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. Таблетки: короточасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. **Спосіб застосування:** Режим дозування розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® встановлюють індивідуально з урахуванням вираженості больового синдрому. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг з наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин при необхідності. У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Препарат у формі таблеток Кетолонг-Дарниця® призначають по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Загальна добова доза розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® не повинна перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату та до інших НПЗЗ. Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, або виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі. Наявність або підозра на шлунково-кишкову кровотечу або черепно-мозковий крововилив. Стан із високим ризиком кровотечі або неповного гемостазу, геморагічний діатез. Тяжкі порушення функцій нирок. Порушення згортання крові. Супутнє застосування антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота), антикоагулянтів, включаючи варфарин та низьку дозу гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 годин). Тяжка серцева, печінкова недостатність. Протипоказаний пацієнтам, у котрих інші інгібітори синтезу простагландину спричиняють алергічні реакції, такі як астма, риніт, ангіоневротичний набряк чи кропив'янка. Бронхіальна астма, бронхоспазм, поліпи порожнини носа, ангіоневротичний набряк в анамнезі. Препарат протипоказаний при переїмах. Одночасне лікування іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази, ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію. Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або до інших інгібіторів синтезу простагландинів. Не застосовувати як анагетичний засіб перед і під час оперативного втручання. Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату. **Побічні реакції.** Анорексія, нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі і перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у людей літнього віку), гастрит, виразкова хвороба, панкреатит, мелена, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту; печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ; головний біль, запаморочення, судоми, психотичні реакції, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, зниження та втрата слуху; сильний біль у місці проєкції нирок, часте сечовипускання, олігурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гематурія, протеїнурія, підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, нефротичний синдром, біль у грудях, відчуття серцебиття, брадикардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація; пурпура, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові; астма, набряк легенів; реакції фотосенсибілізації, синдром Лаелла, бульозні реакції, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірні висипання; анафілактичні та анафілактоїдні реакції, кропив'янка, набряк язика, артеріальна гіпотензія, експлозивний дерматит, бульозний дерматоз. **Особливості застосування:** Розчин для ін'єкцій: рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару, максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Таблетки: максимальна тривалість лікування не має перевищувати 7 днів. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/2190/01/01, UA/2190/02/01. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кетолонг-Дарниця. 2. <http://www.apteka.ua/article/11646>. * Інформація стосується лікарської форми Кетолонгу-Дарниця розчину для ін'єкцій.