

содержание

СТАЦИОНАР

Аспирин для профилактики кардиоваскулярных заболеваний

Рекомендации Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям (USPSTF)5

Амиодарон: особенности клинического применения

М.Ю. Гиляров, В.А. Сулимов.....10

Остеопороз хребта

В.В. Поворознюк, Т.В. Орлик, Н.І. Дзорович, В.М. Вайда, А.В. Макогончук16

Гипотермия: клиничко-физиологические аспекты, лечение и мониторинг

И.П. Шлапак, Д.Л. Мищенко21

Оптимизация инфузионного режима при резервировании аутокрови

В.П. Шано, О.В. Демчук, И.В. Гуменюк, С.В. Гладкая, В.Ю. Заяц26

Обезболивание при шдающихся методиках тотальной артропластики суставов.....28

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Послеоперационная боль: переход от комплексного лечения к контекстно-зависимому

G. Fanelli, M. Berti, M. Baciarello32

Лікувальна тактика у ранній післяопераційний період у хворих із синдромом портальної гіпертензії, ускладненим кровотечею

Г.Г. Рошнін, М.І. Тутченко, Д.В. Рудик, Н.І. Іскра, С.О. Каленик, В.Ю. Кузьмін39

Гострі виразки травного каналу в післяопераційний період у постраждалих із поєднаною травмою

Г.Г. Рошнін, В.О. Крилюк42

РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и лечение ишемического инсульта

Рекомендации Института усовершенствования клинических систем (ICSU), 200845

Ведение бронхиальной астмы

Шотландская межуниверситетская сеть по разработке клинических рекомендаций (SIGN), 200849

Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии

Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов53

ДАЙДЖЕСТ

Тромболизис при ишемическом инсульте можно проводить и по истечении 3 часов после его начала25

Габапентин и мелоксикам в купировании боли после лапароскопической холецистэктомии27

Дополнительная терапия телмисартаном после перенесенного инсульта оказалась не эффективнее применения плацебо. Данные испытания PROFESS31

ВСІ ПЕРЕВАГИ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ В ОДНОМУ ПРЕПАРАТІ

КОМБІНОВАНИЙ КОЛОЇДНО-КРИСТАЛОЇДНИЙ
ПРЕПАРАТ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ:

- БІЛКОВОГО
- КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО
- ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНІВ
- БЕЗ ОБ'ЄМНИХ ПЕРЕВАНТАЖЕНЬ

ЛАКТОПРОТЕЇН-С

(розчин для інфузій)

- швидко підвищує онкотичний тиск
- покращує мікроциркуляцію та перфузію
- здійснює дезінтоксикаційну дію
- попереджує розвиток поліорганної недостатності
- володіє вираженим осмодіуретичним ефектом
- не викликає різких змін рН



Україна, 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 9
тел. 529-21-93; www.biofarma.kiev.ua

Р.с. №464/09-300200000 от 13.01.09

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Зозуля Иван Саввич

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

Викторов Алексей Павлович

Д. м. н., профессор, заведующий отделом фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины, заведующий курсом клинической фармакологии с лабораторной диагностикой НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.

Д. м. н., профессор, директор Института терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

Березняков И.Г.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии ХМАПО, г. Харьков

Боброва В.И.

Д. м. н., профессор кафедры медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Бутылин В.Ю.

К. м. н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

Верткин А.М.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и внутренних болезней Российского государственного медицинского стоматологического университета, г. Москва

Вершигора А.В.

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

Глумчер Ф.С.

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

Денисюк В.И.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Дзяк Г.В.

Академик АМН Украины, д. м. н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии

Заболотный Д.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института отоларингологии имени А.И. Коломийченко АМН Украины, главный оториноларинголог МЗ Украины, г. Киев

Иванов Д.Д.

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

Евтушенко С.К.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Донецкого медицинского университета

Калюжная Л.Д.

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

Кузнецов В.Н.

Профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Маньковский Б.Н.

Д. м. н., профессор, заместитель директора и руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Мищенко Т.С.

Д. м. н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

Мостовой Ю.М.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Пархоменко А.Н.

Д. м. н., профессор, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

Перцева Т.А.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, заведующая кафедрой терапии №2 Днепропетровской государственной медицинской академии

Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, г. Киев

Радченко В.А.

Д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

Рошин Г.Г.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Снисарь В.И.

Д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии

Третько Н.Д.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко АМН Украины, г. Киев

Хилобок-Яковенко Е.В.

Заведующая отделением реанимации новорожденных Негосударственной акушерско-гинекологической клиники ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

Шлапак И.П.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Шуба Н.М.

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

Шунько Е.Е.

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

Яворская В.А.

Д. м. н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии ХМАПО, г. Харьков

Учредитель
Иванченко И.Д.

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Шеф-редактор
Александр Корцыгин
kortcigin@health-ua.com

Начальник редакционного отдела
Валентина Пригожая

Корректор
Елена Коробка

Дизайн/верстка
Вера Длужевская

Менеджер по рекламе
Галина Соломенная
Solomyanaya@id-zu.com

Начальник производственного отдела
Ивагин Крайчев

Отдел распространения
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс
95403

Подписано в печать 01.06.2009
Печать — Частное Предприятие
«Р.К. Мастер-принт».
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5

Тираж 12 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой *** публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются. Защищено авторским правом.

Адрес редакции:
04208, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35А, этаж 2
Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25



Аспирин для профилактики кардиоваскулярных заболеваний

Рекомендации Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям (USPSTF)

Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (U.S. Preventive Services Task Force [USPSTF]) разрабатывает рекомендации для пациентов, у которых отсутствуют характерные признаки или симптомы заболевания. Эти рекомендации основываются на данных систематических обзоров, касающихся преимуществ, недостатков и анализа результатов лечебных методик. Клиницисты при выборе индивидуальной лечебной тактики для каждого пациента должны учитывать эти рекомендации.

Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания, включая инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт (ИИ), являются ведущей причиной смертности.

Клинические аспекты

Исследуемая популяция

Данные рекомендации предназначены для профилактики кардиоваскулярных событий (КВС) у взрослых мужчин и женщин без ишемической болезни сердца (ИБС) или инсульта в анамнезе (табл. 1).

Исследование риска КВС у мужчин

Суммарная польза от профилактического применения аспирина как у мужчин, так и у женщин, зависит от начального риска развития ИМ и желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) [1]. Таким образом, при принятии

решения о начале лечения аспирином необходимо учитывать совокупный риск ИМ и ЖКК. При оценке степени риска возникновения ИМ у мужчин принимают во внимание следующие факторы: возраст, наличие сахарного диабета (СД), уровни холестерина, липопротеинов высокой плотности, величину артериального давления (АД), курение. Для оценки риска ИМ можно воспользоваться доступным в Интернете калькулятором: <http://healthlink.mcw.edu/article/923521437.html>.

В таблице 2 [2, 3] показана приблизительная частота предупрежденных случаев ИМ при использовании аспирина у мужчин в возрасте 45–79 лет с учетом уровня риска его развития. На основании приведенных данных можно сделать вывод, что при использовании аспирина количество предотвращенных случаев ИМ больше, чем число развившихся ЖКК и геморрагических инсультов, которое увеличивалось с возрастом. Данные пациенты не принимали других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), и у них отсутствовали другие факторы, повышающие риск ЖКК. Кроме того, окончательный уровень риска, при котором потенциальные выгоды превалировали над недостатками, рассчитывался индивидуально. Мужчинам с высокой вероятностью благоприятного и низкой вероятностью неблагоприятного исхода необходимо назначать аспирин. И наоборот, аспирин нужно отменить при малой от него пользе и высокой вероятности ЖКК.

Если у пациента-мужчины польза от применения аспирина и риск массивного кровотечения одинаковы, решение

Таблица 1. Применение аспирина для профилактики КВС

Популяция	Мужчины 45–79 лет	Женщины 55–79 лет	Мужчины моложе 45 лет	Женщины моложе 55 лет	Мужчины и женщины 80 лет и старше
Рекомендации	Если риск развития ЖКК меньше, чем потенциальная возможность предотвращения ИМ, необходимо принимать аспирин	Если риск развития ЖКК меньше, чем потенциальная возможность предотвращения ИИ, необходимо принимать аспирин	Применение аспирина для профилактики ИМ не рекомендуется	Применение аспирина для профилактики ИИ не рекомендуется	Применение аспирина не рекомендуется

Таблица 2. Предполагаемое количество предотвращенных случаев ИМ и побочные эффекты при использовании аспирина в течение 10 лет в гипотетической группе мужчин

10-летний риск развития ИМ, %	Предполагаемое число предотвращенных случаев ИМ на 1 тыс. мужчин разных возрастных групп, п		
	45–59 лет	60–69 лет	70–79 лет
1	3,2	3,2	3,2
2	6,4	6,4	6,4
3	9,6	9,6	9,6
4	12,8	12,8	12,8
5	16	16	16
6	19,2	19,2	19,2
7	22,4	22,4	22,4
8	25,6	25,6	25,6
9	28,8	28,8	28,8
10	32	32	32
11	35,2	35,2	35,2
12	38,4	38,4	38,4
13	41,6	41,6	41,6
14	44,8	44,8	44,8
15	48	48	48
16	51,2	51,2	51,2
17	54,4	54,4	54,4
18	57,6	57,6	57,6
19	60,8	60,8	60,8
20	64	64	64
Число предполагаемых побочных эффектов, п			
ЖКК	8	24	36
Геморрагический инсульт	1	1	1

Примечание: затемненные участки соответствуют комбинации риска и возраста, когда польза от применения аспирина больше либо равна вероятности развития ЖКК или геморрагического инсульта.

о его назначении нужно обсуждать и принимать непосредственно с ним (табл. 3). При этом учитываются потенциальные вред и польза, а также предпочтение пациента. Если польза превалирует над риском, а пациент отказывается принимать данный препарат, рекомендации должны быть более настойчивыми.

Поскольку риск развития ИМ у мужчин моложе 45 лет низкий, потенциальная польза от приема аспирина в этой возрастной группе соответственно меньше.

Исследование риска КВС у женщин

К факторам риска развития инсульта у женщин относятся: возраст, высокое АД, наличие СД, курение, кардиоваскулярные заболевания или фибрилляция предсердий в анамнезе, гипертрофия левого желудочка. Доступный инструмент для вычисления риска развития инсульта у женщин можно найти в Интернете по адресу: <http://www.westernstroke.org>.

В таблице 4 приведена частота предотвращенных случаев инсульта при использовании аспирина у женщин в возрасте 55–79 лет с учетом уровня риска его возникновения. По этим данным можно сделать аналогичные выводы: количество предотвращенных случаев инсульта больше, чем ЖКК, частота которых увеличивается с возрастом. Исследуемые женщины других НПВС также

не принимали. Следовательно, женщинам с высокой вероятностью благоприятного и низкой вероятностью неблагоприятного исхода необходимо назначать аспирин. И наоборот, его нужно отменить при малой от него пользе и высокой вероятности ЖКК.

Если у пациентки-женщины польза от аспирина и риск массивного кровотечения одинаковы, решение о его назначении следует обсуждать и принимать вместе с ней (рис. 3). При этом учитываются потенциальные вред и польза, а также предпочтение пациентки. Если польза превалирует над риском, а пациентка отказывается от лечения аспирином, его необходимо рекомендовать более настоятельно.

Ввиду низкого риска развития инсульта у женщин моложе 55 лет потенциальная польза от приема аспирина в этой возрастной группе соответственно снижается.

Таблица 3. Уровень риска, при котором вероятность КВС и массивного кровотечения одинакова

Мужчины		Женщины	
возраст, лет	10-летний риск развития КВС, %	возраст, лет	10-летний риск развития инсульта, %
45–59	≥ 4	55–59	≥ 3
60–69	≥ 9	60–69	≥ 8
70–79	≥ 12	70–79	≥ 11

Примечание: затемненные участки соответствуют комбинации возраста и риска, когда применение аспирина необходимо рекомендовать настоятельно.

Таблица 4. Предполагаемое количество предотвращенных случаев ИИ и побочные эффекты при использовании аспирина в течение 10 лет в гипотетической группе женщин

10-летний риск развития инсульта, %	Предполагаемое число предотвращенных случаев ИИ на 1 тыс. женщин разных возрастных групп, п		
	55–59 лет	60–69 лет	70–79 лет
1	1,7	1,7	1,7
2	3,4	3,4	3,4
3	5,1	5,1	5,1
4	6,8	6,8	6,8
5	8,5	8,5	8,5
6	10,2	10,2	10,2
7	11,9	11,9	11,9
8	13,6	13,6	13,6
9	15,3	15,3	15,3
10	17	17	17
11	18,7	18,7	18,7
12	20,4	20,4	20,4
13	22,1	22,1	22,1
14	23,8	23,8	23,8
15	25,5	25,5	25,5
16	27,2	27,2	27,2
17	28,9	28,9	28,9
18	30,6	30,6	30,6
19	32,3	32,3	32,3
20	34	34	34
Число предполагаемых побочных эффектов, п			
ЖКК	4	12	18

Примечание: затемненные участки соответствуют комбинации риска и возраста, когда польза от применения аспирина больше либо равна вероятности развития ЖКК.



Исследование риска ЖКК

Риск возникновения ЖКК с возрастом повышается как при приеме аспирина, так и без него [2, 4].

При работе над данными рекомендациями возраст и пол пациента рассматривались как основные факторы риска развития ЖКК. Также учитывались наличие боли в верхних отделах живота, диагноз язвенной болезни, использование НПВС. При комбинировании аспирина с другими НПВС риск массивного кровотечения увеличивался в 4 раза по сравнению с таковым при приеме только аспирина. При наличии ЖКК в анамнезе риск развития массивного кровотечения у пациентов, принимавших аспирин, больше в 2–3 раза. У мужчин он больше, чем у женщин, в 2 раза [2, 4]. Перед назначением аспирина все эти факторы необходимо принимать во внимание. Кишечнорастворимые и создающие защитный слой препараты не полностью уменьшают побочные действия аспирина на желудочно-кишечный тракт. Также риск массивного кровотечения повышается при нелеченой артериальной гипертензии и сопутствующем использовании антикоагулянтов.

Дозирование

Оптимальная доза для профилактики КВС не установлена. По результатам исследований для первичной профилактики наиболее удачными были следующие режимы дозирования: 75 и 100 мг/день, 100 и 325 мг — через день. Доза 75 мг/день, вероятно, столь же эффективна, как и более высокие дозы. С увеличением дозы повышается риск возникновения кровотечения.

Периодичность лечения

Хотя оптимальные время и частота курсов приема аспирина неизвестны, обоснованным считается проводить лечение каждые 5 лет в среднем возрасте и позже, а также каждый раз при наличии кардиоваскулярных факторов риска.

Особое указание для клиницистов

Частота ИМ и инсульта у лиц 80 лет и старше высока, и, следовательно, потенциальная польза от применения аспирина в этой возрастной группе тоже высокая. Однако ввиду увеличения с возрастом частоты ЖКК потенциальный вред аспирина у этих больных повышен. Польза от использования аспирина у лиц старше 80 лет более выражена при отсутствии факторов риска развития ЖКК и при способности организма перенести кровотечение (нормальный уровень гемоглобина, хорошая почечная функция, возможность быстро получить экстренную помощь). Врач должен рассказать пациенту о неблагоприятных последствиях кровотечения и о первых признаках его возникновения (темные каловые массы либо прожилки крови в них, выделение алой крови из заднего прохода, рвота кровью, обморок, головокружение). Все нюансы назначения аспирина пациенту старше 80 лет, а также возможные пользу и недостатки этого лечения врач обязан обсудить с ним.

Обсуждение

Оценка риска профилактического лечения

На основании данных Framingham Heart Study был разработан метод прогнозирования событий при ИБС. В качестве факторов риска учитываются пол, возраст, курение, наличие СД, величина АД, уровень холестерина

в крови [6]. На основании базы данных Framingham также разработан метод прогнозирования риска развития инсульта. В этой шкале главным фактором риска является артериальная гипертензия. К другим факторам риска относятся возраст, пол, наличие СД, курение, КВС в анамнезе, фибрилляция предсердий, гипертрофия левого желудочка [7].

В рекомендациях USPSTF 2002 года рассмотрены данные нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), свидетельствующие о снижении частоты ИМ у мужчин. Только в двух из них участвовали женщины. О достоверной разнице в частоте развития ИМ у мужчин и женщин не сообщается.

Для оценки преимуществ и недостатков применения аспирина для первичной профилактики КВС было проведено двойное слепое РКИ — Women's Health Study (WHS) [8]. В рандомизированном порядке 39 876 работникам здравоохранения женского пола был назначен аспирин в дозе 100 мг через день или плацебо. Средний срок приема препаратов составил 10,1 года. В результатах исследования сообщалось об уменьшении частоты инсультов у женщин, принимавших аспирин (относительный риск [ОР] 0,83; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,69–0,99). Особо отмечено снижение частоты ИИ (ОР 0,76; ДИ 0,63–0,93), незначительное уменьшение общего числа КВС (инсульт, ИМ, смерть по другим причинам), ИМ, случаев смерти от кардиоваскулярных заболеваний или летальности по всем причинам.

Недавно выполненный мета-анализ результатов 6 исследований по первичной профилактике, включая WHS, в которых участвовали 51 342 женщины и 44 114 мужчин, предполагает разделение эффектов аспирина в зависимости от пола [3]. Применение аспирина у женщин было связано со значительным уменьшением общего числа КВС — случаев инсульта, ИМ, смерти от любой причины (отношение шансов [ОШ] 0,88; ДИ 0,79–0,99) и ИИ (ОР 0,76; ДИ 0,63–0,93). Преимущественного снижения частоты ИМ и летальности вследствие КВС у женщин, принимавших аспирин, не обнаружено. Среди мужчин, принимавших аспирин, наблюдалось значительное уменьшение общего числа КВС (ОР 0,86; ДИ 0,78–0,94) и случаев ИМ (ОР 0,68; ДИ 0,54–0,86). Преимущественного снижения частоты развития ИИ или летальности вследствие кардиоваскулярных причин не выявлено.

Побочные эффекты профилактического лечения

Использование аспирина для первичной профилактики КВС повышает риск возникновения массивного кровотечения как у мужчин, так и у женщин. По итогам мета-анализа, геморрагические инсульты чаще встречались у мужчин, чем у женщин. WHS также сообщает о побочных эффектах аспирина при использовании его для первичной профилактики КВС [8]. В отличие от женщин, получавших плацебо, у пациенток, принимавших аспирин, наблюдались случаи ЖКК, язвенной болезни, гематурии, появления незначительных кровоподтеков, носовых кровотечений. Массивные кровотечения, требующие переливания крови, также чаще наблюдались в группах больных, принимавших аспирин: 127 случаев в группе аспирина и 91 случай — в группе плацебо (ОР 1,40; ДИ 1,07–1,83). Зафиксировано 5 случаев смертельного исхода, из них 3 — в группе плацебо. Не обнаружено статистически достоверного увеличения

частоты геморрагических инсультов в группе лиц, леченных аспирином (ОР 1,24; ДИ 0,82–1,87).

При проведении мета-анализа результатов исследований в зависимости от половой принадлежности при использовании аспирина для первичной профилактики у 51 342 женщин и 44 114 мужчин выявлено большее количество побочных явлений, связанных с приемом этого препарата [3]. Большие кровотечения чаще встречались у лиц, принимавших аспирин (ОШ 1,68, ДИ 1,13–2,52 — у женщин и ОШ 1,72, ДИ 1,35–2,20 — у мужчин). Вероятность развития геморрагического инсульта у женщин была ниже (ОШ 1,07; ДИ 0,42–2,69), чем у мужчин (ОШ 1,69; ДИ 1,04–2,73). Результаты изучения баз данных свидетельствуют об увеличении вероятности развития ЖКК на фоне приема аспирина при наличии следующих факторов риска: боль в верхних отделах живота, язвенная болезнь в анамнезе [2, 4]. У женщин моложе 60 лет при отсутствии этих факторов повышение частоты обильных кровотечений в среднем составляет 0,4 случая на 1 тыс. человеко-лет. Этот показатель равен 0,8 у женщин с наличием боли в верхних отделах живота и 2,4–4,0 — при язвенной болезни в анамнезе. У мужчин моложе 60 лет без указанных факторов риска увеличение частоты массивных кровотечений, связанных с приемом аспирина, встречается в 0,8 случая на 1 тыс. человеко-лет. Этот показатель составляет 1,6 при наличии боли в верхних отделах живота и 4,8 — при язвенной болезни в анамнезе. Как уже упоминалось, риск ЖКК повышается с возрастом. У женщин без факторов риска показатель учащения массивных кровотечений, связанных с приемом аспирина, в возрасте 60–69 лет составляет 1,2 случая на 1 тыс. человеко-лет, 70–79 лет — 1,8, старше 79 лет — 3. У мужчин эти показатели составляют соответственно 2,4; 3,6 и 6 на 1 тыс. человеко-лет. Использование на фоне аспирина других НПВС увеличивает частоту кровотечений в 3–4 раза [2].

Анализ преимуществ

У мужчин и женщин, у которых риск развития ИМ или ИИ выше риска возникновения ЖКК, использование аспирина для первичной профилактики КВС имеет больше преимуществ, чем недостатков. Среди мужчин, принимавших аспирин в целях профилактики, в течение 5 лет зарегистрирован один случай ИМ на 118 человек, при этом одно массивное кровотечение и один геморрагический инсульт за тот же период — на 303 и 769 соответственно. Равновесие между пользой и вредом нарушается при наличии риска ИМ и ЖКК. Гипотетически у 1 тыс. мужчин моложе 60 лет с 6% 10-летним риском развития ИМ использование аспирина предотвратит приблизительно 19 случаев ИМ и 1 случай геморрагического инсульта (табл. 2). По окончательному заключению USPSTF, у мужчин польза от применения аспирина для профилактики ИМ больше, чем опасность повышения риска обильных кровотечений.

Среди женщин, принимавших аспирин в целях профилактики, в течение 5 лет зарегистрирован один случай ИМ на 417 человек, одно массивное кровотечение — на 392. Равновесие между пользой и вредом нарушается при наличии риска развития инсульта и кровотечения. Гипотетически у 1 тыс. женщин моложе 60 лет с 6% 10-летним риском развития инсульта применение аспирина позволит предотвратить около 10 случаев инсульта

и станет причиной 4 массивных кровотечений (табл. 4). К тому же с возрастом частота массивных кровотечений, в отличие от частоты инсультов, не увеличивается. Вывод USPSTF: у женщин использование аспирина является эффективным в отношении профилактики инсульта без повышения риска развития обильных кровотечений с возрастом.

Биологические причины различий в развитии КВС у мужчин и женщин

Сложный процесс тромбообразования в артериях, в котором важную роль играют адгезия и активация тромбоцитов, приводит к окклюзии сосуда с последующим развитием ИМ и инсульта. Доказано, что аспирин (благодаря инактивации циклооксигеназы) является эффективным средством первичной и вторичной профилактики КВС, происходящих вследствие скопления тромбоцитов [9].

Эпидемиология КВС у мужчин и женщин различна. Мужчины имеют более высокий риск развития ИМ. Кроме того, наблюдается тенденция к тому, что это происходит у них в более раннем возрасте. После 40 лет у мужчин риск развития ИМ составляет 49%, у женщин — 32%. Средний возраст развития первого ИМ у мужчин равен 65,8 года, у женщин — 70,4. Однако от ИМ чаще умирают женщины. В течение одного года после перенесенного ИМ умирает 38% женщин и 25% мужчин. Вероятно, отчасти это связано с тем, что первый ИМ у женщин встречается в более старшем возрасте [7, 10].

Частота инсульта также выше у мужчин, чем у женщин, однако, несмотря на это, от него чаще умирают женщины. Это может быть объяснено тем, что у женщин больше средняя продолжительность жизни. Согласно данным Framingham, 10-летний риск возникновения первого ИИ в 55 лет составляет 1,8% для женщин и 2,4% — для мужчин. В возрасте 65 лет риск повышается до 3,9% у женщин и до 5,8% — у мужчин. Риск развития ИИ в возрасте 55–75 лет больше у женщин, чем у мужчин (17–18 и 13–14% соответственно). После 75 лет риск снижается до 14% у женщин и до 8% — у мужчин. Биологические причины отличий в эпидемиологии и эффектах аспирина неясны.

Другие рекомендации

В 2006 году Американская ассоциация по диабету и Американская ассоциация сердца единогласно рекомендовали использовать аспирин в дозе 75–162 мг/сут для первичной профилактики заболеваний сердца на фоне СД у пациентов старше 40 лет или при наличии факторов риска КВС и отсутствии противопоказаний к его применению [11]. Позже Американская ассоциация инсульта вместе с Американской ассоциацией сердца рекомендовали применять аспирин для профилактики КВС у лиц с более высоким риском КВС, чем риск осложнений медикаментозного лечения (10-летний риск КВС — 6–10%). Кроме того, они не рекомендовали аспирин для первичной профилактики инсульта у мужчин, однако указали на целесообразность его использования с этой целью у женщин с более высоким риском развития инсульта, чем риск возникновения осложнений [12].

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.ahrq.gov

АСПІРИН КАРДІО®

100 мг


ВИБІР НА КОРИСТЬ БЕЗПЕКИ*

- Оригінальна кишково-розчинна оболонка захищає шлунок від пошкоджуючого впливу ацетилсаліцилової кислоти^{1,2}
- Спеціально створений для тривалого застосування
- Європейський бренд №1 у лікуванні кардіоваскулярних захворювань³



* Прийом кишково-розчинної форми Аспіріну 100 мг/добу протягом 7 днів спричинив значно меншу кількість негативних ефектів зі сторони шлунково-кишкового тракту в порівнянні з прийомом такої самої дози Аспіріну без оболонки.

Склад та форма лікарського засобу. Таблетки, вкриті кишково-розчинною оболонкою, 1 таблетка містить 100 мг або 300 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК). **Показання для застосування.** Для зниження ризику: смерті у пацієнтів з підозрою на гострий інфаркт міокарда (ІМ); смерті у пацієнтів, які перенесли ІМ; транзиторних ішемічних атак (ТІА) та інсульту у пацієнтів з ТІА; захворюваності і смерті при стабільній і нестабільній стенокардії. Для профілактики: тромбозів і емболій після операцій на судинах; тромбозів глибоких вен і емболій легень після довготривалої іммобілізації; ІМ у пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень та осіб із багатофакторним ризиком серцево-судинних захворювань. Для вторинної профілактики інсульту. **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або будь-якого компонента препарату; хронічна астма, спричинена застосуванням саліцилатів або нестероїдних протизапальних засобів, в анамнезі; гострі пептичні виразки; геморагічний діатез; виражена ниркова недостатність; виражена печінкова недостатність; виражена серцева недостатність; комбінація з метотрексатом у дозуванні 15 мг/тиждень або більше; III триместр вагітності. **Побічна дія.** Шлунково-кишкові розлади: диспепсія, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль; в окремих випадках — запалення шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ерозивно-виразкові ураження ШКТ, які в поодиноких випадках можуть спричинити шлунково-кишкові геморагії і перфорації. Підвищується ризик розвитку кровотеч, рідко або дуже рідко — серйозних кровотеч, таких, як геморагії шлунково-кишкового тракту, мозкові геморагії. Геморагії можуть призвести до гострої і хронічної постгеморагічної анемії. Можливий розвиток алергічних реакцій шкіри. Рідко спостерігається транзиторна печінкова недостатність, дуже рідко — анафілактичний шок. Спостерігалися запаморочення і дзвін у вухах. **Повну інформацію про препарат містить інструкція для медичного застосування. П.03.03/06145.**

1. Dammann H.G. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13; 1109-1114 2. Dammann H.G. Gastroduodenal Tolerability Profile of Low-Dose Enteric-Coated ASA. Gastroenterology International 1998, Vol.11, #4, 205-216 3. IMS-PH-GSM-MBA ex OTC Aspirin (NA, LA); MATIII 2006 (excl. NA, LA)

12.07-0149-UKR

ТОВ «Байер»: 04050, м. Київ, вул. Верхній вал, 4-б.
Тел.: (044) 220-33-36; факс: 220-33-01.
www.bayer.ua



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Амиодарон: особенности клинического применения

Амиодарон, синтезированный в 1960 году в Бельгии, первоначально использовался как средство для лечения стенокардии. Однако через некоторое время было выявлено, что этот препарат обладает антиаритмическим потенциалом. В этом качестве амиодарон (кордарон®, Санофи-авентис) быстро распространился по всему миру, получив заслуженное признание как высокоэффективное средство профилактики и лечения аритмий.

Во многом широкому использованию амиодарона способствовали его уникальные свойства, выделяющие его среди всех антиаритмических средств. Это естественным образом нашло свое отражение в частоте применения препарата. На сегодняшний день при необходимости назначения антиаритмической терапии свой выбор в пользу амиодарона делают 24,1% врачей в США, 34,5% — в Европе и 73,8% — в Латинской Америке [1].

Фармакокинетика

По своей химической структуре амиодарон является йодированным производным бензофурана. Каждая доза амиодарона 200 мг содержит 75 мг йода. Препарат выпускается как в виде таблеток, так и в виде раствора для внутривенного введения.

Несмотря на длительный опыт применения, фармакокинетика амиодарона остается не до конца понятной. Отчасти сложный фармакокинетический профиль амиодарона может быть объяснен его крайне высокой липофильностью и большим объемом распределения [2, 3]. Биодоступность амиодарона после перорального приема составляет 30–80%. Амиодарон медленно накапливается в тканях, причем скорость накопления может сильно различаться у отдельных групп пациентов [4]. Период полувыведения амиодарона отличается большой вариабельностью и зависит от способа его измерения. Относительно быстрое снижение концентрации амиодарона в плазме крови после внутривенного введения не отражает истинного периода полувыведения, так как препарат переходит в ткани [5].

При длительном пероральном приеме амиодарона, когда создается тканевое депо препарата, период его полувыведения составляет от 20 до 100 дней [6, 7]. Медленное накопление препарата в тканях требует длительного (до нескольких месяцев) периода насыщения до достижения равновесного состояния. Использование высоких нагрузочных доз (800–1200 мг/сут в 2–3 приема) позволяет ускорить наступление терапевтического эффекта, однако даже при использовании высоких стартовых доз возможны рецидивы аритмии в течение первых недель после начала

терапии, что вовсе не означает отсутствия эффекта, который может проявляться в более поздние сроки [2].

В организме человека амиодарон превращается в активный метаболит дезэтиламиодарон, концентрация которого превышает концентрацию исходного вещества в течение длительной терапии. Существуют выраженные индивидуальные различия в плазменной концентрации как амиодарона, так и дезэтиламиодарона, определяющие антиаритмическую эффективность препарата [8]. Концентрация амиодарона в плазме, превышающая 2,5 мг/л, связана с повышенным риском развития побочных эффектов [2]. Исследования, посвященные определению оптимальной поддерживающей дозы амиодарона, отсутствуют. В реальной практике поддерживающая доза составляет 200–400 мг/сут, однако имеются сообщения об эффективности назначения амиодарона в дозе 100 мг/сут [9].

Электрофизиологические свойства

Амиодарон по формальным признакам может быть отнесен к III классу антиаритмических препаратов по классификации Vaughan-Williams как средство, увеличивающее потенциал действия кардиомиоцита благодаря блокаде выходящего калиевого тока и, как следствие, удлиняющее интервал QT. Однако помимо воздействия на калиевый ток, амиодарону присущи свойства всех других классов антиаритмических препаратов, что, вероятно, объясняет его высокую безопасность и эффективность. У амиодарона имеются заметные свойства антиаритмических препаратов I класса. Он блокирует входящий натриевый ток в фазу 0 потенциала действия [10]. Кроме этого, амиодарон обладает отчетливым β-блокирующим действием, однако, в отличие от традиционных β-адреноблокаторов, блокада β-адренорецепторов у амиодарона неконкурентная, поэтому он может оказывать дополнительное ингибирующее действие на данную группу рецепторов и использоваться в качестве дополнения при необходимости применения β-адреноблокаторов [2, 11]. Помимо вышеуказанных свойств, амиодарон оказывает незначительно выраженное блокирующее действие на медленные кальциевые каналы и обладает α-блокирующим эффектом [11].

Клиническое применение

Желудочковые нарушения ритма и профилактика внезапной сердечной смерти

Внезапная сердечная смерть является самым тяжелым осложнением многих кардиологических заболеваний, поэтому профилактика ее возникновения является важной

задачей кардиолога. В 83,5% случаев внезапная смерть развивается вследствие возникновения фатальных желудочковых тахикардий (ЖТ), включая полиморфную желудочковую тахикардию типа *torsade de pointes* (12,7%), первичную фибрилляцию желудочков (ФЖ) (8,3%) и трансформацию пароксизма желудочковой тахикардии (ЖТ) в фибрилляцию желудочков (62,5%) [12].

Амиодарон является наиболее эффективным препаратом для профилактики желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти у различных групп пациентов. Опыт применения амиодарона у больных, перенесших инфаркт миокарда, пациентов с частой желудочковой экстрасистолгией, больных с дисфункцией левого желудочка и кардиомиопатией показал его высокую эффективность в этих группах пациентов, причем данные были получены в ходе рандомизированных контролируемых плацебо многоцентровых исследований.

Наибольшими по объему исследованиями, проведенными среди пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, являются EMIAT (European myocardial infarction amiodarone trial) и CAMIAT (Canadian myocardial infarction amiodarone trial). В первое исследование было включено 1486 пациентов, перенесших ИМ, с фракцией выброса (ФВ) меньше 40%. В исследовании EMIAT пациенты были стратифицированы на 2 подгруппы — с ФВ 31–40 и $\leq 30\%$. Общая смертность в группе амиодарона была такой же, как и в группе плацебо. Амиодарон снижал смертность от нарушений ритма на 35% ($p = 0,05$). Кроме этого, была отмечена тенденция к снижению общей смертности в подгруппе пациентов, получавших сочетание амиодарона и β -блокаторов [13].

В исследовании CAMIAT включались пациенты, перенесшие ИМ, у которых при холтеровском мониторингировании выявлялось более 10 желудочковых экстрасистол в час или регистрировались пробежки ЖТ (1202 человека). Влияние амиодарона на общую смертность было недостоверно, и отмечено снижение комбинированного показателя, включавшего смерть от аритмии в сочетании с ФЖ, успешно устраненной после реанимации на 38,2% ($p = 0,029$). В подгруппе пациентов, получавших амиодарон и β -блокаторы, результаты были еще более значимыми ($p = 0,008$) [14].

Наиболее представительным исследованием по профилактике внезапной смерти среди больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является GESICA. Оно включало 516 пациентов с ФВ менее 35%, у 61% которых ХСН была следствием неишемической кардиомиопатии. Амиодарон достоверно снижал общую смертность по сравнению с плацебо (33,5 и 41,4% соответственно, $p = 0,024$). Особенно выраженным эффект был в подгруппе пациентов, имевших пробежки ЖТ. При дальнейшем анализе было выявлено, что амиодарон улучшал выживаемость только у лиц с изначальной частотой сокращений сердца (ЧСС) в покое более 90 в минуту [15].

В некотором противоречии с исследованием GESICA находятся результаты исследования CHF-STAT, в которое вошли 674 больных с ФВ $< 40\%$ и имевших более 10 желудочковых экстрасистол в час. У 71% пациентов причиной ХСН была ишемическая кардиомиопатия. Исследование не показало различий в общей и внезапной смертности между группами амиодарона и плацебо. Однако в подгруппе пациентов с неишемической кардиомиопатией была отмечена тенденция к снижению общей смертности ($p = 0,07$) [16].

Различия в полученных результатах в GESICA и CHF-STAT объясняются, видимо, различным числом пациентов с ишемическим генезом ХСН (39% в GESICA и 71% в CHF-STAT), различной средней ЧСС (90/мин в GESICA и 80/мин в CHF-STAT), различной частотой неустойчивой ЖТ (33% в GESICA и 77% в CHF-STAT), а также тем, что в исследование GESICA включались более тяжелые пациенты; доля пациентов с III/IV функциональным классом (ФК) по NYHA в GESICA составила 79%, в CHF-STAT — 43%, а частота неблагоприятных исходов в группе плацебо в GESICA была 21%, в CHF-STAT — 9,4%.

Данные этих исследований были обобщены в двух мета-анализах, посвященных изучению влияния амиодарона на смертность больных с левожелудочковой дисфункцией, перенесших инфаркт миокарда.

В мета-анализе Sim I. et al. (рис. 1), включавшем 15 исследований по применению амиодарона (5864 пациентов), показано, что амиодарон достоверно снижал общую смертность по сравнению с плацебо (отношение шансов [ОШ] 0,81; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,69–0,94; $p < 0,01$), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,66–0,89; $p < 0,001$), а также частоту внезапных смертей (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,58–0,85; $p < 0,001$). При анализе в подгруппах (ИМ в анамнезе, наличие дисфункции левого желудочка, остановка сердца в анамнезе) указанные тенденции сохранялись. Особо следует подчеркнуть, что в наибольшей степени амиодарон снижал именно риск внезапной смерти [17].

В другом мета-анализе АТМА (Amiodarone trial meta-analysis) (рис. 2) было объединено 13 испытаний: в 8 из них амиодарон назначали 5101 больному с ИМ в анамнезе, в 5 — 1452 больным ХСН. В группе амиодарона уровень общей смертности оказался ниже на 13%, а смертности от аритмии (включая внезапную сердечную смерть) — на 29%, чем в контрольной группе ($p = 0,03$ и $p < 0,001$ соответственно) [18, 19].

Несмотря на успехи применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) у больных, переживших остановку сердца, их эффективность в качестве средств первичной профилактики изучена в меньшей степени, а результаты исследований на эту тему противоречивы. В ряде работ эффективность амиодарона достоверно

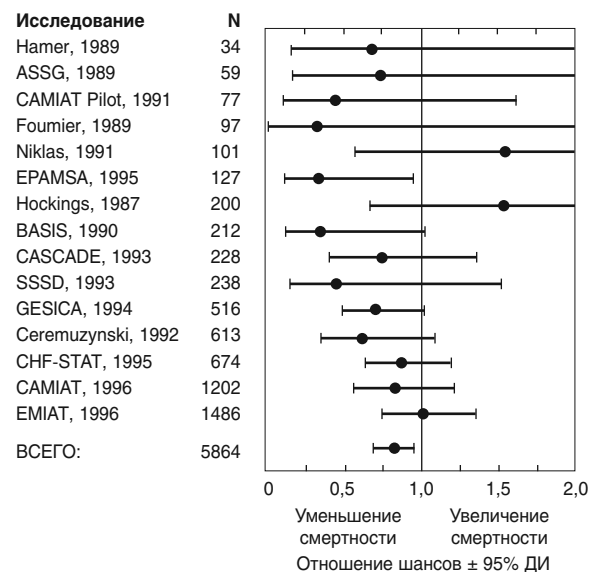


Рис. 1. Влияние амиодарона на общую, сердечно-сосудистую и внезапную смертность по данным мета-анализа Sim I. et al. [18]

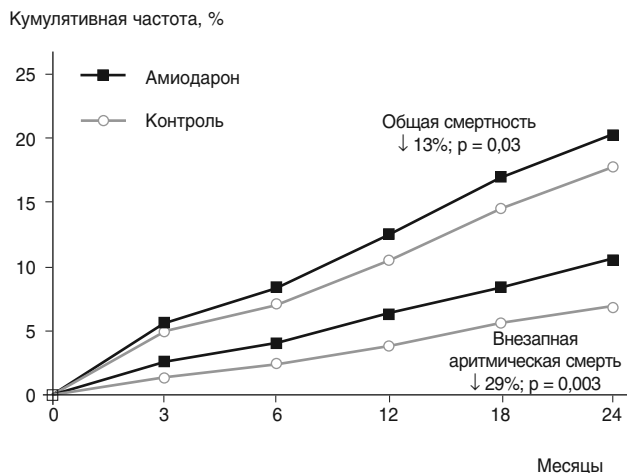


Рис. 2. Влияние амиодарона на общую и аритмическую/внезапную смертность по данным мета-анализа АТМА [19]

не отличалась от эффективности имплантируемых устройств (исследование CIDS). Кроме этого, некоторые из них были небезупречны с точки зрения дизайна. Так, в исследовании CABG-PATCH вопреки условиям рандомизации, у части больных как в контрольной группе, так и в группе применения кардиовертеров-дефибрилляторов использовались антиаритмические препараты, включая β -блокаторы, в том числе соталол и амиодарон. В исследовании MADIT 23% больных в группе антиаритмической терапии не получали лечения, и, напротив, 44% больных с ИКД принимали противоаритмические препараты. В группе последних β -блокаторы использовались в 5,4 раза чаще. И, наконец, «рутинная» антиаритмическая терапия была неконтролируемой и включала в том числе препараты класса IC [20].

И все-таки после опубликования в 2004 году результатов исследования SCD-HeFT чаша весов в проблеме первичной профилактики внезапной сердечной смерти стала склоняться в пользу ИКД. В исследовании SCD-HeFT участвовал 2521 пациент с ХСН II–III ФК по NYHA (ФВ < 35%). В нем было показано, что имплантация ИКД на 23% достоверно повышает 5-летнюю выживаемость пациентов с ХСН, в то время как назначение амиодарона не влияет на смертность таких пациентов [21]. Другие исследования (MADIT II, DEFINITE) не ставили своей задачей сравнение эффективности амиодарона и ИКД, хотя и продемонстрировали высокую эффективность последних.

Кроме того, имплантация ИКД не влияет на механизм возникновения аритмии, он играет роль стража, предотвращающего фатальные последствия аритмий. Высокая частота срабатывания имплантированного устройства снижает качество жизни и приводит к преждевременной потере заряда аккумулятора, снижая срок службы прибора. По данным разных авторов, до 40% пациентов с ИКД могут попадать в так называемый «электрический шторм». Под этим термином понимают два или более эпизода желудочковой тахикардии/фибрилляции, приводящих к срабатыванию ИКД в течение 24 часов [22].

Недавно было закончено исследование OPTIC [23] по применению амиодарона у больных с ИКД. В исследование было включено 412 пациентов, которые были рандомизированы на 3 группы. Первая группа (138 человек) получала β -адреноблокаторы (метопролол — 100 мг/сут, бисопролол — 10 мг/сут или карведилол — 50 мг/сут),

вторая группа (140 человек) получала амиодарон в нагрузочной дозе 800 мг/сут с последующим снижением до 200 мг/сут в сочетании с одним из перечисленных β -адреноблокаторов и третья группа (134 человека) получала соталол в дозе 160–240 мг/сут. Наилучший результат был получен у пациентов, принимавших амиодарон в сочетании с β -адреноблокаторами. Частота срабатывания ИКД в течение года в данной группе составила 10,3%, в то время как в группе принимавших только β -адреноблокаторы она была 38,5%, а в группе, получавшей соталол — 24,3% ($p < 0,0001$ и $p = 0,015$ соответственно). Кроме того, в группе, получавшей амиодарон, отмечена достоверно более низкая частота ложных срабатываний ИКД.

Достигалось это, вероятнее всего, за счет более эффективного подавления наджелудочковых аритмий на фоне приема амиодарона, поскольку эти нарушения ритма могут приводить к ложным срабатываниям ИКД [24].

Последнее положение нашло свое подтверждение в недавней работе Lee C.H. et al., в которой сравнивалась частота ложных срабатываний ИКД у пациентов, получавших амиодарон, соталол или β -блокаторы. Частота ложных срабатываний в течение 4-х лет наблюдения составила 27,3; 54,3 и 70,6% соответственно [25].

Отдельно стоит упомянуть использование амиодарона при проведении реанимационных мероприятий. Внутривенное введение амиодарона при некупирующейся электрической кардиоверсии ЖТ или ФЖ увеличивало количество пациентов, доставленных живыми в стационар, по сравнению с внутривенным введением лидокаина. В группе амиодарона доля выживших составила 22,8%, а в группе лидокаина — 12,8% (ОШ 2,17; 95% ДИ 1,21–3,83; $p = 0,009$). В связи с этим амиодарон является препаратом выбора при некупирующейся ЖТ/ФЖ согласно Европейским рекомендациям по сердечно-легочной реанимации [26, 27].

Фибрилляция и трепетание предсердий

К настоящему времени проведено довольно большое количество исследований по изучению эффективности амиодарона как средства для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), так и в качестве препарата для удержания синусового ритма. К сожалению, все эти исследования очень разнородны по своему дизайну, времени оценки наступления эффекта и виду ФП (пароксизмальная, персистирующая или больные с ФП обеих форм).

Так, в неконтролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в отделениях реанимации в критическом состоянии, эффективность амиодарона в купировании ФП, по разным данным, составила до 80% в течение 24 часов. Среднее время восстановления синусового ритма составило 27–171 минут (этот показатель оценивался не во всех исследованиях) [28].

В рандомизированных исследованиях несколькими авторами сравнивалась эффективность в отношении восстановления синусового ритма при ФП внутривенного введения амиодарона с плацебо с внутривенным введением дигоксина и верапамила. Эти исследования могут быть объединены, поскольку антиаритмическая активность дигоксина и верапамила не отличается от плацебо. В этих исследованиях в группе амиодарона наблюдался значительно более высокий процент восстановления синусового ритма, чем в группе контроля (табл. 1). Следует отметить, что эффективность амиодарона оценивалась в течение 24 часов. В первые же три часа эффективность

препарата не столь высока, а при персистирующей форме ФП в этот срок практически не отличается от плацебо.

При сравнении амиодарона с другими препаратами для восстановления синусового ритма он демонстрирует несколько меньшую эффективность, чем антиаритмики I класса. У больных с послеоперационной ФП хинидин восстанавливал синусовый ритм в 64%, а амиодарон — в 41% случаев ($p = 0,04$). В другом исследовании на 75 пациентах амиодарон продемонстрировал сходную с хинидином эффективность (92 и 100% соответственно). В случае восстановления ритма у больных ФП длительностью более 3 недель оба препарата были малоэффективны [29].

Однако при ФП главной задачей является не восстановление, а удержание синусового ритма. И здесь амиодарон является непревзойденным по эффективности препаратом. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что назначение амиодарона для предупреждения рецидивов ФП эффективнее соталола [30, 31] и пропafenона [32]. По данным мета-анализа McNamara R.L., ОШ для удержания синусового ритма на фоне приема амиодарона по сравнению с любым контрольным препаратом составило 6,8 (95% ДИ 4,0–11,4; $p < 0,01$) [28].

Еще одной областью использования амиодарона является его применение для предупреждения ФП после кардиохирургических вмешательств. ФП возникает, по разным данным, у 30% больных после аортокоронарного шунтирования, у 50% пациентов после операций по протезированию клапанов и у 70% пациентов, перенесших сочетанные кардиохирургические вмешательства. Возникновение ФП в послеоперационный период является независимым фактором риска смертности и увеличения длительности пребывания в стационаре [33]. В 10 рандомизированных исследованиях по профилактическому применению амиодарона приняло участие 1699 пациентов. В четырех из них амиодарон значительно снизил частоту послеоперационной ФП, а в шести его влияние на частоту возникновения этого осложнения было минимальным. По разным оценкам, амиодарон снижает относительный риск развития ФП после операции на 8–72%. Недостатком применения амиодарона является необходимость семидневного периода, в течение которого назначается нагрузочная доза препарата [34]. Исследование PARABEAR, включавшее 600 пациентов, показало,

что амиодарон достоверно снижал частоту развития ФП после кардиохирургических вмешательств по сравнению с плацебо, ФП возникала в 29,6% случаев в группе плацебо и в 16,1% случаев — в группе амиодарона ($p < 0,001$). Однако не было получено достоверных различий в смертности, хотя имелась тенденция к ее уменьшению в группе амиодарона (3,3 и 2,3% соответственно). Амиодарон был эффективен во всех подгруппах пациентов. Следует отметить, что многие больные получали β -блокаторы, которые сами по себе являются эффективным средством профилактики послеоперационной ФП. В подгруппе же пациентов, не получавших β -блокаторы, разница между группой плацебо и группой амиодарона была наибольшей. Частота развития ФП составила 35,8 и 16,3% соответственно ($p < 0,05$) [35].

Переносимость

Вероятно, благодаря тому, что амиодарону присущи свойства всех четырех классов антиаритмических препаратов, проаритмические эффекты на фоне его применения развиваются редко. Хотя амиодарон формально относится к III классу антиаритмических средств и, следовательно, удлиняет интервал QT, тахикардия типа «пируэт» на фоне его применения возникает очень редко (менее 0,5% случаев) [2]. При длительном приеме амиодарона также не наблюдается увеличения количества проаритмических эффектов [36, 37].

Чаше на фоне приема амиодарона возникают внекардиальные побочные эффекты. Наиболее серьезным (хотя и не частым) из них является поражение легких в виде альвеолита, который возникает из-за прямого токсического действия препарата или в результате иммунных механизмов [38]. Проспективные исследования показали, что при использовании препарата в дозах ниже 300 мг/сут частота возникновения данного побочного эффекта составляет не более 1% в год [39].

Одним из относительно частых побочных эффектов амиодарона является его влияние на функцию щитовидной железы. Это связано с высоким содержанием йода в препарате. Каждая доза амиодарона 200 мг содержит около 75 мг йода. При назначении амиодарона в дозе 200–600 мг/сут пациент получает 6–18 мг свободного йода ежедневно, что в 50 раз превышает оптимальное количество этого элемента [39, 40]. Кроме этого, амиодарон

Таблица 1. Эффективность амиодарона в восстановлении синусового ритма при ФП [30]

Автор	Контроль	Число пациентов	Время наблюдения, ч	ОШ	p
Исследования с плацебо-контролем или препаратом, не отличающимся от плацебо					
Cowan et al.	Дигоксин в/в	34	24	1,11	н/д
Hou et al.	Дигоксин в/в	50	24	1,3	0,0048
Cotter et al.	Плацебо	80	24	1,34	0,029
Galve et al.	Плацебо	100	24	1,13	0,532
Donovan et al.	Плацебо	64	24	1,05	н/д
Nos et al.	Верапамил в/в	24	3	н/д	< 0,001
Исследования с активным контролем					
McAlister et al.	Хинидин	36	8	0,64	0,04
Donovan et al.	Флекаинид	66	24	0,86	н/д
Pilati et al.	Хинидин	75	24	1,09	н/д
Kerin et al.	Хинидин	32	24	1,07	н/д
Di Blasi et al.	Пропafenон	40	24	1,15	н/д
Larbuissou et al.	Пропafenон	84	24	1,22	н/д
Chapman et al.	Прокаинамид	26	12	0,99	н/д
Moran et al.	MgSO ₄	42	24	0,64	< 0,05

Примечание: н/д — нет данных.

нарушает периферическую конверсию трийодтиронина в тироксин, что может приводить к повышению уровня трийодтиронина. Наиболее часто (около 6% случаев) это воздействие проявляется в виде гипотиреоза [41]. В том случае, когда амиодарон назначается по жизненным показаниям, при развитии гипотиреоза его можно не отменять, назначив соответствующую заместительную терапию тиреоидными гормонами. Согласно инструкции по применению кордарона при дисфункции щитовидной железы (гипертиреоз, гипотериоз) препарат противопоказан.

Более серьезным представляется возникновение тиреотоксикоза на фоне приема амиодарона, развивающегося примерно в 2% случаев [40]. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз бывает двух типов. Первый тип развивается на фоне исходно измененной щитовидной железы (узловой или диффузно-узловой зоб, диффузный токсический зоб и др.) и формируется по типу йодиндуцированного тиреотоксикоза. Он чаще встречается в зонах йодного дефицита. Второй тип представляет собой деструктивный тиреодит с разрушением клеток железы из-за токсического действия самого амиодарона, а не только содержащегося в нем йода. Деструкция клеток щитовидной железы сопровождается выходом в кровь повышенного количества тиреоидных гормонов [40, 41].

В дифференциальной диагностике, помимо данных анамнеза и ультразвукового исследования железы (обнаружение узлов, определение объема железы), используется исследование с радиоактивным йодом. При первом типе могут определяться участки повышенного накопления изотопа, а при втором типе накопление изотопа в железе нормальное или сниженное [41].

Тактика лечения при этих двух состояниях различна. Развитие тиреотоксикоза обычно требует отмены приема амиодарона, однако это решение принимается для каждого больного индивидуально на основании тяжести аритмии и выраженности клинических проявлений тиреотоксикоза. При первом типе назначают тиреостатические препараты (иногда в сочетании с кортикостероидами), а при отсутствии эффекта проводят оперативное лечение заболевания. При втором типе используют кортикостероидные гормоны (преднизолон по 30–40 мг/сут) [40].

На фоне приема амиодарона могут развиваться побочные эффекты со стороны кожи. Они выражаются в изменении цвета кожных покровов при длительном приеме за счет отложения препарата в коже. Амиодарон может откладываться также и в роговице глаза, приводя к появлению радужного ореола при взгляде на светящиеся объекты и снижению зрения. Эти побочные эффекты постепенно проходят после отмены препарата. Кроме этого, наблюдается повышение чувствительности кожи к ультрафиолету. В связи с этим пациентам, получающим амиодарон, рекомендуется избегать действия прямых солнечных лучей и использовать солнцезащитные кремы с высоким коэффициентом защиты [39].

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта развиваются, как правило, при использовании высоких нагрузочных доз препарата и проявляются болями в животе, тошнотой, рвотой и снижением аппетита. При снижении дозы эти явления обычно проходят [39].

К другим редко возникающим побочным эффектам амиодарона относится поражение печени, выражающееся, как правило, в виде бессимптомного повышения печеночных трансаминаз. В редких случаях может развиваться токсический гепатит. При повышении уровня трансаминаз в три

Таблица 2. Амиодарон: лекарственное взаимодействие [40]

Препарат	Взаимодействие
Дигоксин	Увеличение концентрации дигоксина в плазме
Варфарин	Увеличение протромбинового индекса и МНО
Симвастатин	Повышение риска миопатии (при дозе симвастатина более 20 мг/сут)
Силденафил	Увеличение концентрации силденафила в плазме
Циклоспорин	Увеличение концентрации циклоспорина в плазме
Антиаритмические препараты	Увеличение концентрации хинидина, дизопирамида, флекаинида, пропафенона и дофетилида в плазме
Хинолоны	Более выраженное удлиненное QT Повышение риска проаритмии
Антидепрессанты	Увеличение концентрации в плазме препаратов, метаболизирующихся в печени Повышение риска проаритмии

раза следует рассмотреть вопрос об отмене амиодарона или замене его на другой препарат.

На фоне приема амиодарона могут развиваться и неврологические нарушения в виде атаксии, парестезии, тремора и периферической полинейропатии. Частота этих явлений составляет 0,3% в год. В большинстве случаев поражение нервной системы возникает на фоне приема высоких доз амиодарона [39].

При назначении амиодарона на длительный срок необходимо наблюдение за пациентом. Во время контрольных визитов (каждые 3–6 месяцев) следует спрашивать об изменении аппетита, зрения, о проявлениях полинейропатии, оценивать цвет кожных покровов, регистрировать ЭКГ. Кроме того, каждые 6 месяцев необходимо определять уровень тиреотропного гормона и печеночных трансаминаз, а один раз в год проводить рентгенографию органов грудной клетки.

Лекарственное взаимодействие

Амиодарон является потенциальным ингибитором печеночного и почечного метаболизма многих лекарственных препаратов. Амиодарон изменяет фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся с помощью цитохрома P450, включая изоформы CYP 2C9, CYP 2D6 и CYP 3A4. Наиболее важные взаимодействия амиодарона с другими лекарственными препаратами представлены в таблице 2. Клинически важным представляется взаимодействие амиодарона с дигоксином и варфарином. Амиодарон снижает клиренс варфарина, что может приводить к усилению действия последнего. Наибольшей выраженности усиление эффекта варфарина достигает к седьмой неделе терапии амиодароном [39].

Концентрация дигоксина при начале терапии амиодароном может увеличиваться приблизительно вдвое за счет снижения экскреции дигоксина канальцами почек и блокады Р-гликопротеина мембранной транспортной системы. В связи с этим при совместном назначении амиодарона и дигоксина требуется снижение дозы последнего на 50% [39].

Заключение

1. Амиодарон является единственным из существующих на сегодняшний день антиаритмических препаратов, доказавшим в крупных клинических исследованиях свою эффективность как средство первичной профилактики внезапной смерти. Он способен снижать как риск внезапной аритмической смерти, так и общую

- летальность у больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих желудочковые аритмии III–IV класса Lown и/или дисфункцию левого желудочка (ФВ < 40%).
2. Амиодарон с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, целесообразно применять в течение первых двух лет в дозах, не превышающих 400 мг в сутки.
 3. Амиодарон (особенно в сочетании с β -адреноблокаторами) является эффективным средством для снижения частоты как истинных, так и ложных срабатываний ИКД и повышает качество жизни пациентов с имплантированными устройствами и срок службы ИКД. Также сочетание показано в том случае, когда имплантация ИКД невозможна по медицинским показаниям или с экономической точки зрения.
 4. Амиодарон эффективен в отношении купирования жизнеугрожающих нарушений ритма, рефрактерных к электрической кардиоверсии.
 5. Внутривенное введение амиодарона является достаточно эффективным и безопасным средством в отношении купирования пароксизмов ФП, особенно у тяжелых больных.
 6. Амиодарон наиболее эффективен среди всех антиаритмических препаратов в отношении поддержания синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП.
 7. У пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, амиодарон является эффективным средством профилактики послеоперационной ФП.
 8. Необходим тщательный мониторинг у пациентов, получающих амиодарон в течение длительного времени, особенно в дозах, превышающих 200 мг/сут, в связи с возможностью развития экстракардиальных побочных эффектов.

Литература

1. Fang M.C. et al. National trends in antiarrhythmics and antithrombotic medications use in atrial fibrillation. Arch. Intern. Med., 2004; 164: 55–60.
2. Connolly S.J. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. Circulation, 1999; 100: 2025–2034.
3. Chatelain P., Laruel R. Amiodarone partitioning with phospholipids bilayers and erythrocyte membranes. J Pharm Sci., 1985; 74: 783–784.
4. Holt D.W., Tucker G.T., Jackson P.R., Storey C.G.A. Amiodarone pharmacokinetics. Am Heart J., 1983; 106: 840–847.
5. Roden D.M. Pharmacokinetics of amiodarone: implications for drug therapy. Am J Cardiol., 1993; 72: 45F–50F.
6. Kannan R., Nademanee K., Hendrickson J. Et al. Amiodarone kinetics after oral doses. Clin Pharmacol Ther., 1982; 31: 438–444.
7. Marchiset D., Bruno R., Dijane P. et al. Amiodarone and desethylamiodarone elimination kinetics following withdrawal of long-term amiodarone maintenance therapy. Biopharm Drug Dispos., 1985; 6: 209–215.
8. Connolly S.J., Gupta R.N., Hoffer D., Roberts R.S. Concentration response relationships of amiodarone and desethylamiodarone. Am Heart J., 1988; 115: 1208–1213.
9. Mahmarian J.J., Smart F.W., Moye L.E. et al. Exploring the minimal dose of amiodarone with antiarrhythmic and hemodynamic activity. Am J Cardiol., 1994; 74: 681–686.
10. Mason J.W., Honegham L.M., Katzung B.G. Block of inactivated sodium channels and of depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle by amiodarone. Circ Res. 1984; 55: 277–285.
11. Naccarelli G.V., Sager P.T., Singh B.N. Antiarrhythmic drug. In «Cardiac Arrhythmia. Mechanisms, Diagnosis and Management» 2nd editions. Eds. Podrid P.J., Kowey P.R., Lippincott Williams & Wilkins.
12. Сулимов В.А., Гиляров М. Ю. Амиодарон: первичная профилактика внезапной сердечной смерти. Врач, 2004; (7): 73–75.
13. Julian DG, Camm AJ, Franglin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P, for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators: Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with leftventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. Lancet, 1997; 349: 667–674.
14. Cairns, JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators: Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Lancet, 1997; 349: 675–682.
15. Doval H., Nul D., Grancelli H. et al. for de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet, 1994; 344: 493–498.
16. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. for the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. N Engl J Med, 1995; 333: 77–82.
17. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA: Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. Circulation, 1997; 96: 2823–2829.
18. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Lancet, 1997; 350: 1417–1424.
19. Обзор: применение амиодарона снижает смертность среди больных с застойной сердечной недостаточностью и после инфаркта миокарда. Международный журнал медицинской практики, 1999, (1): <http://www.mediasphera.ru/mjimp/99/1/r1-99-2.htm>
20. Голицын С. П. Лечение желудочковых аритмий с позиции первичной и вторичной профилактики внезапной смерти. Сердечная недостаточность, 2001; 2(5): 2–10.
21. Bardy G.H. et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure N Engl J Med, 2005; 352: 225–237.
22. Dorian P., Mangat I. Role of amiodarone in the era of the implantable cardioverter defibrillator. J. Cardiovasc. Electrophysiol, 2003; 14: S78–S81.
23. Connolly SJ, Hohnloser S, Dorian P, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) trial. Program and abstracts of the American College of Cardiology Annual Scientific Session, 2005; March 6–9, 2005; Orlando, Florida. Late Breaking Clinical Trials I.
24. Swerdlow C.D., Friedman P.A. Advanced ICD Troubleshooting: Part I. Pacing Clin Electrophysiol., 2005; 28: 1322–1346.
25. Lee C.H. et al. Effects of antiarrhythmic drugs on inappropriate shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators. Circ J., 2008; 72: 102–105.
26. Dorian P., Cass D., Schwartz B., Cooper R., Gelaznikas R., Barr A. Amiodarone as Compared with Lidocaine for Shock-Resistant Ventricular Fibrillation. N Engl J Med, 2002; 346: 884–890.
27. International Liaison Committee on Resuscitation. Part 4: Advanced life support. Resuscitation, 2005; 67: 213–247.
28. McNamara R.L., Tamariz L.J., Segal J.B., Bass E.B. Role of Pharmacologic Therapy, Electrical Cardioversion, and Echocardiography. Ann Intern Med., 2003; 139: 1018–1033.
29. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Амиодарон в XXI веке. Врач, 2006; № 4: 78–87.
30. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Engl J Med, 2000; 342: 913–920.
31. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. N Engl J Med, 2005; 352: 1861–1872.
32. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. An AFFIRM Substudy of the First Antiarrhythmic Drug. J Am Coll Cardiol., 2003; 42: 20–29.
33. Hogue C.W. et al. Epidemiology, Mechanisms, and Risks. American College of Chest Physicians Guidelines for the Prevention and Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Chest, 2005; 128: 9S–16S.

Полный список литературы, включающий 41 пункт, находится в редакции.

Впервые статья опубликована в «Русском медицинском журнале», № 6, 2008.

В.В. Поворознюк, Т.В. Орлик, Н.І. Дзерович, В.М. Вайда, А.В. Макогончук,
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, ДУ «Інститут геронтології АМН України», м. Київ

Остеопороз хребта

Остеопороз — це гетерогенна група станів, які мають різні, але часто взаємопов'язані причини виникнення і патогенетичні механізми. Останніми роками збільшився перелік клінічних станів, які супроводжуються втратою кісткової тканини й остеопорозом, що пояснюється, в першу чергу, розробкою та широким впровадженням у клінічну практику медичної апаратури для визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Найбільш грізним ускладненням остеопорозу є переломи тіл хребців. Клінічні дослідження показали, що в жінок після 60 років через кожні 10 років ризик їх виникнення зростає на 94% [13]. У США щорічно фіксується більше 500 тис. переломів тіл хребців внаслідок остеопорозу [23], у Західній Європі — 270 тис. [3], з яких близько 70 тис. — у Великобританії. За даними Європейського дослідження спінального остеопорозу, загальна поширеність остеопоротичних деформацій тіл хребців серед жителів західноєвропейських країн становить близько 12%. За останні десятиліття частота переломів хребта зросла [9]. Наприклад, у Великобританії та країнах Скандинавії за останні 30 років вона збільшилася у 3–4 рази [13]. Жодних переконливих пояснень цьому не наводиться. До недавнього часу співвідношення чоловіків та жінок з остеопоротичними переломами тіл хребців складало 1 : 5. За даними останніх досліджень воно дорівнює 1 : 2 [11]. Сумарний ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років становить для жінок 39,7%, для чоловіків — 13,1% [3]. У визначенні поширеності остеопоротичних переломів тіл хребців існують деякі труднощі, оскільки у більшості випадків їх симптоматика незначна, а масові скринінгові дослідження мають високу вартість і складні в організації [4]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, чотирьох з 10 жінок чекає один або більше остеопоротичних переломів протягом життя. Ця оцінка є не зовсім точною, оскільки вона включає лише діагностовані переломи тіл хребців, тому справжній ризик переломів значно вищий. Для порівняння: ризик розвитку таких поширених захворювань, як рак молочної залози та серцево-судинна патологія, у жінок віком 50 років складає відповідно 9 і 40% [3].

У жінок незначна втрата кісткової тканини відбувається ще до настання менопаузи, посилюючись у період перероди менопаузи [20]. Деякі дослідники [3] вказують на те, що найбільш інтенсивно щільність кісткової тканини зменшується у поперековому відділі хребта і що швидкість її втрати в різних ділянках скелета в одній третині жінок у постменопаузальний період неоднакова. За даними різних авторів, остеопороз розвивається у перші 4–5 років [9],

протягом 10 років постменопаузи [3], інші дослідники вважають, що клінічна картина захворювання наростає після менопаузи протягом 15 років і більше [23]. Відмічається загальне зменшення товщини тіл хребців, особливо по їх передньому краю, яке прогресує з віком і більш виражене у постменопаузальний період порівняно з пременопаузальним [3, 6]. Остеопоротичні переломи тіл хребців внаслідок інтенсивної втрати губчастої кісткової тканини аксіального (осьового) скелета часто виникають в осіб працездатного віку, що, поза сумнівом, має велике соціальне значення.

У хребті надзвичайно активно проходять метаболічні процеси на відміну від інших частин скелета, оскільки хребці складаються переважно з губчастої кісткової тканини. Для порівняння: проксимальна частина стегнової кістки містить лише 30% трабекулярної кісткової тканини.

Кісткова тканина *in vivo* ніколи не перебуває у метаболічному спокої. Її матриця й мінеральні резерви постійно перебудовуються за лініями механічного навантаження. Структурна цілісність скелета підтримується безперервним процесом перебудови (ремоделювання) кісткової тканини, що відбувається в ділянках, відомих під назвою «одиночі ремоделювання», кількість яких одночасно досягає 1 млн [3, 6]. У здорових молодих людей швидкість обміну (ремоделювання) кісткової тканини в одиницях ремоделювання залишається постійною: кількість кісткової тканини, що резорбується остеокластами, майже відповідає кількості кісткової тканини, утвореної остеобластами.

Швидкість ремоделювання кісткової тканини дорівнює 2–10% на рік. Її підвищують паратиреоїдний гормон, тироксин, гормон росту й кальцитріол, зменшують — кальцитонін, естрогени [3, 5]. Вона також стимулюється мікропереломами та механічними навантаженнями. Губчаста кістка, що становить приблизно 20% скелетної маси, ремоделюється на 80%, а компактна кісткова тканина, що становить 80% скелета, — тільки на 20% [3, 5]. У зв'язку з цим стає очевидним, чому остеопороз, при якому спостерігається дисбаланс ремоделювання, розвивається у першу чергу й переважно в губчастій кістковій тканині [3]. Будь-який дисбаланс метаболічних процесів у кістковій тканині насамперед виявлятиметься у трабекулярній кістці в цілому і в хребті зокрема [2, 3].

Клініка

Головне, що відрізняє остеопороз від інших захворювань опорно-рухового апарату, — майже повна відсутність клінічних проявів аж до виникнення перелому. Класичним

прикладом є переломи шийки стегнової кістки. Остеопороз хребта та його ускладнення мають свої особливості, оскільки поступово наростаючі деформації тіл хребців, як правило, супроводжуються певною клінічною симптоматикою. На відміну від хворих із переломом стегна, що потребують негайної госпіталізації, пацієнт із вертебральним переломом, який проявляється різноманітними клінічними ознаками й фізичною непрацездатністю, може й не привертати клінічної уваги. Крім того, людина літнього віку з переломом хребця часто вважає, що його симптоми є постійною і нормальною складовою старіння, яку не можна змінити [2, 3, 5]. Ігнорування множинних наслідків вертебрального перелому призводить до виникнення низхідної спіралі фізичних, соціальних і психологічних наслідків. Наявність навіть помірного вертебрального перелому підвищує ризик наступних вертебральних переломів і летальності [3, 13]. Безперервне ослаблення мікроархітектури хребта спричиняє біль у попереку, появу кіфозу, зменшення зросту людини, обмеження функцій і депресію.

Зазвичай виділяють два типи клінічного перебігу спінального остеопорозу: гострий та повільний. Гострий початок зумовлений компресійним переломом тіла хребця, який супроводжується різко вираженим больовим синдромом. Локалізація та іррадіація болю залежать від рівня пошкодження. При переломах грудних хребців виникає необхідність у диференційній діагностиці з інфарктом міокарда, стенокардією та гострим плевритом. Деформації поперекових хребців супроводжуються локальним болем у місці ураження та відповідною неврологічною симптоматикою. Позачеревна гематома, яка завжди супроводжує переломи тіл хребців, у даному випадку може стати причиною появи симптомів патології травного каналу, аж до клініки «гострого живота» [3]. Дуже часто остеопоротичний перелом тіла хребця симулює загострення остеохондрозу, а саме гостру протрузію диску. Проте при спінальному остеопорозі, на відміну від остеохондрозу, неврологічні симптоми рідко спостерігаються протягом тривалого часу. Як правило, досить гострий біль при остеопоротичному переломі триває до 4–6 тижнів. Якщо інтенсивність болю залишається високою й надалі, слід шукати іншу причину (метастази, множинну мієлому тощо) [23].

В анамнезі причиною різкого болю при остеопорозі можуть бути кашель, напруження при підйомі відносно неважких вантажів. Лише 50% остеопоротичних переломів пов'язують із падінням. Як правило, це падіння з висоти власного зросту, що вважається критерієм так званого низькоенергетичного перелому [3]. Решта пацієнтів розглядає посилення болю внаслідок остеопоротичного перелому як результат іншого захворювання хребта, найчастіше остеохондрозу [17].

Для повільного початку характерний постійний тупий біль у спині, що посилюється у положенні сидячи, при переході з горизонтального у вертикальне, при найнезначнішому навантаженні по осі (постукування по п'ятах, носіння зимового одягу). Часто хворі з хронічним болем у спині або зовсім не звертаються до лікаря, або роками ходять від терапевта до невропатолога з діагнозом «спондилоз» чи «остеохондроз», не отримуючи адекватного лікування. Навіть ті вертебральні переломи, які не проявлялися гострим болем на момент виникнення, призводять до посилення хронічного болю, зниження працездатності, а часто й до виникнення нових деформацій [2, 3, 6].

Більшість хворих з остеопорозом скаржаться на значне зниження працездатності, підвищену втомлюваність.

Тривалий біль у спині сприяє підвищеній дратівливості, збудливості та розвитку депресії, такі хворі часто худнуть [3, 5]. Нерідкими є випадки, коли виражений біль у спині, втрата маси тіла та виявлення змін у хребцях на рентгенограмах змушують лікарів вести онкологічний пошук, і тільки після тривалого обстеження встановлюється діагноз постменопаузального або сенільного остеопорозу.

При спінальному остеопорозі біль є провідним симптомом, що значною мірою порушує працездатність та погіршує якість життя. Основними причинами болю вважають мікро- та макропереломи тіл хребців, збільшення кривизни грудного кіфозу та компенсаторне посилення поперекового лордозу, спазм паравертебральних м'язів і розвиток згодом їх «втоми», що може зумовити дислокації у міжвідросткових суглобах, механічне стискання спинномозкових корінців, зв'язок, м'язів внаслідок зниження висоти тіл хребців як у сагітальній, так і у фронтальній площині [3, 17]. Множинні вертебральні переломи часто проявляються хронічним болем і/або дискомфортом. Іноді пацієнти описують це як «утома» спини. Біль у кістках, що спостерігається під час перелому, зазвичай гострий і може минути за 6–8 тижнів. Навпаки, м'язовий біль та ентезити і/або дискомфорт, пов'язаний із деформацією, зниженням зросту й змінами архітектури хребта, можуть стати хронічними, що виснажує пацієнта фізично і психологічно значною мірою через їх постійність і тривалість.

Періодичний біль у грудному та поперековому відділах хребта відмічається з однаковою частотою, проте вираженість болю у грудному відділі достовірно корелює із ступенем кіфозу, кількістю деформованих хребців і сумарним рівнем змін у грудному відділі хребта, тоді як кореляція між вираженістю болю у поперековому відділі та його остеопоротичними змінами відсутня, що може свідчити про різну етіологію больового синдрому в цих відділах хребта.

Біль у хребті у разі остеопоротичного перелому тіла хребця виражений менше порівняно з болем при переломах декількох хребців або переломах інших локалізацій. Клиноподібний перелом хребця Th7 або сусідніх хребців може призводити до виникнення деформацій у вигляді горба та викликати гострий біль в середньогрудному відділі хребта. Спочатку джерелом болю у попереку є механічне навантаження на поперековий відділ в результаті аномальної будови грудної клітки. Надалі хронічний больовий синдром підтримується артритом міжхребцевих суглобів, який часто зустрічається. Залишковий, тривалий біль, що виник у результаті гострої або хронічної деформації хребця, підтвердженої рентгенологічно, може бути наслідком самого перелому. Подібний «механічний» біль виникає при надмірному напруженні зв'язок, міжхребцевих дисків та суглобів і зумовлений зміною біомеханіки хребта. Множинні переломи тіл хребців зазвичай супроводжуються вторинним артритом міжхребцевих суглобів. У пацієнтів із поодинокими тяжкими деформаціями ризик болю в попереку, непрацездатність та погіршення здоров'я підвищуються в 1,3–2,1 раза порівняно з пацієнтами без деформацій; при множинних тяжких деформаціях ризик підвищується ще більше — в 1,7–4,2 раза [2, 3, 5].

Захворювання й синдроми, з якими необхідно диференціювати остеопоротичний біль у хребті, перелічені в таблиці 1.

При спінальному остеопорозі біль є провідним симптомом, що значною мірою погіршує працездатність та знижує якість життя пацієнтів. За даними літератури, існує

варіабельність у сприйнятті болю хворими з різними кількістю й ступенем вираженості остеопоротичних деформацій. На сьогодні більшість дослідників виключають будь-який зв'язок між низькою кістковою масою та інтенсивністю больових відчуттів.

Результати досліджень свідчать про те, що від 30 до 50% пацієнтів розцінюють посилення болю внаслідок перелому як результат інших захворювань хребта [8]. Перебіг решти 50% переломів взагалі безсимптомний. Тому тільки 35% переломів, які виявляються на рентгенограмах, клінічно діагностовані [18]. Отже, існують деякі труднощі у визначенні зв'язку між пошкодженням хребта й вираженістю та характером больового синдрому. Справа ускладнюється також тим, що й досі немає чітких критеріїв для оцінки цих двох параметрів болю. Кількість діагностованих переломів або деформацій залежить від кваліфікації лікаря та методу дослідження. Визначення ступеня вираженості больового синдрому теж є достатньо проблематичним. Результати анкетних опитувань показують велику розбіжність даних, тоді як фізичні методи вимірювання не враховують індивідуальну чутливість і емоційний стан пацієнта.

Незважаючи на всі ці труднощі, все ж таки є певна узгодженість у поглядах учених на зв'язок між деформаціями тіл хребців і болем у спині. Обстеження 2992 жінок показало, що ступінь деформації кожного окремого хребця корелює з інтенсивністю больового синдрому краще, ніж кількість переломів або деформацій. У жінок із ступенем деформації тіл хребців менше -4SD (у порівнянні з молодими жінками з нормальними показниками кісткової тканини) кореляція з інтенсивністю больового синдрому й ступенем непрацездатності була відсутня, тоді як у жінок із ступенем деформації, рівним -4SD або більше, ризик виникнення інтенсивного болю зростав в 1,9 раза, а непрацездатності — у 2,6 раза. При множинних переломах із ступенем деформації тіл хребців більше -4SD цей ризик був ще вищий [3]. Дані літератури свідчать про те, що існує тісний кореляційний зв'язок між клінічними проявами деформацій тіл хребців (зменшення зросту, відстані від ребер до гребенів клубових кісток) і больовими відчуттями. Пацієнти із сутулою спиною і втратою більше 4 см зросту у два рази частіше скаржаться на біль у хребті, ніж особи без таких симптомів [18], хоча у багатьох випадках тяжкого остеопорозу біль у спині може зменшуватися, а турбує більше біль у ребрах, особливо посилюючись при різкому зниженні зросту.

Дані анамнезу, що допомагають встановленню діагнозу при виникненні болю у хребті, представлені у таблиці 2.

Діагноз остеопорозу часто викликає у хворого загальне відчуття тривоги [23]. Хоча певні причини такої тривоги добре не вивчені, раніше проведені спостереження та дослідження дають підстави припустити, що діагноз остеопорозу змушує жінок почувати себе старими й непривабливими. Крім того, вони відчувають занепокоєння через наявність хронічної хвороби і недостатню інформованість щодо її проявів [23]. Пацієнти рідко обговорюють свої тривожні переживання з фахівцями, тому порушення психологічного стану частіше спостерігається в родині та серед друзів. Взаємозв'язок між депресією й остеопорозом був визначений у другій половині 1980 року за результатами напівструктурованих опитувань, під час проведення яких жінки постменопаузального віку з остеопорозом й вертебральними переломами повідомили про відчуття наляканості, безнадійності й про стан депресії [18]. Біль та деформації,

Таблиця 1. Можливі причини виникнення болю у спині

Хронічний неспецифічний біль	Хронічне напруження м'яких тканин Дистрофічно-деструктивні зміни міжхребцевих дисків Дистрофічно-деструктивні зміни міжхребцевих суглобів
Структурні порушення у кістках	Спондилоліз зі спондилолістезом або без нього
Метаболічні (непухлинні) захворювання кісток	Хвороба Педжета Остеомаляція Первинний гіперпаратиреоїдизм Інші (рідко)
Первинні або вторинні пухлини	Метастази пухлин Мієломна хвороба Інші гематологічні пухлини (лімфома, лейкоз) Первинна кісткова неоплазія Гуморальні ефекти пухлин кісток
Інфекції кісток або м'яких тканин хребта	Дисцит Остеомієліт Епідуральний абсцес Паравертебральні інфекції
Неінфекційні запальні захворювання	Анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний спондиліт тощо Ревматичний дисцит Арахноїдит
Біль, причиною якого є патологія кульшового суглобу	Остеоартроз Ревматоїдний артрит Асептичний некроз Інфекції
Біль, спричинений патологією органів черевної порожнини та позачеревного простору	Аневризма аорти Патологія нирок, сечоводів або сечового міхура Патологія підшлункової залози Патологія селезінки Виразкова хвороба Гінекологічна патологія Ретроперитонеальні пухлини
Змішана патологія хребта	Спінальний стеноз Хвороба Шейерманна Спондилоепіфізарна дисплазія
Психогенний біль	

Таблиця 2. Дані анамнезу, на які слід звертати увагу при больовому синдромі у хребті

Показник	Характеристика показника
Біль	Тривалість Обставини виникнення цього та попередніх епізодів болю Причини та фактори, що провокують загострення або ремісії
Неврологічні симптоми	Рухові порушення Порушення чутливості Контроль та чутливість міхурового та анального сфінктерів
Системні симптоми	Ранкова скутість Зниження маси тіла, анорексія тощо Підвищення температури тіла Специфічні ознаки порушення функції інших органів та систем Стреси (зокрема, емоційні, психологічні, професійні)
Перенесені захворювання	Псоріаз Ірит Запальні захворювання кишківника Будь-які злоякісні новоутворення
Наявність у близьких родичів захворювань	Будь-яке захворювання сполучної тканини Анкілозуючий спондилоартрит Псоріаз Ірит Запальні захворювання кишківника
Соціальний статус	Професія

пов'язані з остеопорозом, та їх соціальні наслідки можуть мати істотний негативний вплив на віру пацієнток щодо подальшої рухливості, що є важливим компонентом почуття власної гідності [22], зниження якого погіршує якість їхнього життя. Отже, вплив хвороби на психологічний стан пацієнтів з остеопорозом повинен розпізнаватися й корегуватися фахівцями, які їх лікують.

Діагностика

При об'єктивному обстеженні хворих з остеопоротичними деформаціями тіл хребців у першу чергу звертають на себе увагу порушення постави: посилення грудного кіфозу, формування «горба вдови», компенсаторний гіперлордоз. Поступово втрачається лінія талії, відмічається провисання живота й формування шкірних складок на животі та спині.

Важливе місце в діагностиці спінального остеопорозу займає антропометрія. У даній категорії пацієнтів вона передбачає вимірювання зросту, визначення вираженості грудного кіфозу за допомогою кифометра, відстані від потилиці пацієнта до стіни у положенні стоячи, від нижнього краю XII ребра до гребенів клубових кісток, а також кута нахилу тазу. Виразений кіфоз, при якому збільшується відстань від потиличного горба до стіни й зменшується відстань від XII ребра до гребеня клубової кістки, у поєднанні з втратою зросту більше 4 см, свідчить про наявність перелому як мінімум одного хребця. Окрім вимірювання зросту в клінічній діагностиці спінального остеопорозу застосовують визначення та порівняння відстаней від верхівки тім'я до лонного симфізу та від симфізу до стоп. У нормі вони однакові. Зменшення першого розміру відносно другого більш ніж на 5 см свідчить про наявність остеопоротичних деформацій хребців [5, 18].

Найбільш простим, дешевим і доступним методом діагностики остеопорозу є рентгенографія. Трабекулярна резорбція тіл хребців на рентгенограмах виявляється у вигляді витончення поперечних трабекул аж до їх повного зникнення та потовщення поздовжніх трабекул, орієнтованих по лініях навантаження, що проявляється картиною «смугастої» кістки. Саме ця ознака відрізняє рентгенологічну картину остеопорозу від картини остеомалії. Втрата губчастості кістки зумовлює також посилення контурів замикальних пластинок, що дає картину «порожньої коробки» або «віконної рами» [16]. Внаслідок цього тіла хребців втрачають міцність, що призводить до виникнення типових остеопоротичних деформацій.

Проте рентгенографія є достатньо неточним методом оцінки втрати кісткової тканини хребта. До 50% втрати губчастості кістки може бути непомітною на рентгенограмах, оскільки на звичайних знімках чітко візуалізується тільки кортикальна кісткова тканина [16]. Крім того, інтерпретація зображення на знімку залежить від багатьох умов. От чому для визначення остеопоротичних деформацій краще застосовувати метод рентгеноморфометрії, який базується на вимірюванні трьох висот тіла хребця, а також визначенні їх співвідношення у вигляді морфометричних індексів.

Найпоширенішим методом діагностики спінального остеопорозу є методика McCloskey, яка передбачає вимірювання передньої, середньої та задньої висот тіл хребців від Th4 до L4 та порівняння даних величин з такими у молодих здорових людей [5]. Лінійний, або абсолютний, розмір — це висота тіла хребця по передньому, середньому або задньому його краю, що з'єднує крайні точки

замикаючих пластинок. Для нівелювання впливу на отримані результати зросту, статі, віку, розмірів тіла та деяких інших показників вираховують відношення отриманих величин — індекси тіл хребців — передньозадній, середньозадній, задньозадній (A/P, M/P, P/Pn). На основі отриманих індексів визначають вид деформації тіла хребця [1]. З метою оцінки початкових проявів остеопорозу хребта використовують інший рентгеноморфометричний показник — індекс суми розмірів хребців. Цей показник дає можливість оцінити форму не одного, а одразу кількох хребців і тим самим узагальнити мінімальні зміни. Стандартне відхилення висот тіла хребця від 0 до -1 SD вважається нормою, від -1 SD до -2,5 SD — свідчить про остеопенію, менше -2,5 SD — вказує на остеопороз.

За даними наших досліджень встановлено, що вірогідні зміни рентгеноморфометричних розмірів тіл хребців у грудному відділі хребта в жінок відбуваються після 50 років, а в поперековому відділі — після 70. Зменшення розмірів тіл хребців розвиваються в два етапи: повільно — до 40 років та прискорено — у постменопаузальний період. Причому варіабельність рентгеноморфометричних показників хребта залежить від тривалості постменопаузального періоду. Найсуттєвіші зміни розмірів тіл хребців спостерігаються при тривалості постменопаузи 7–9 років: передня висота їх зменшується на 3–4% порівняно з висотою у жінок в період періменопаузи, що є критичним щодо розвитку деформацій та переломів тіл хребців. Визначені особливості основних рентгеноморфометричних показників підтверджені результатами вивчення особливостей грудного кіфозу (посилення кривизни грудного кіфозу) та індексу суми розмірів хребців (вірогідне зменшення показника). У жінок із постменопаузальним остеопорозом швидкість зменшення кісткової маси у три рази більша, ніж у здорових [2]. У жінок з остеопенією та остеопорозом вже у 50–59 років спостерігається вірогідне зменшення рентгеноморфометричних показників. Остеопоротичний процес призводить до змін у верхньо-грудному відділі хребта з тенденцією до формування клиноподібних деформацій за переднім типом та на поперековому рівні — переважно за компресійним. У жінок віком 60–69 років за рентгеноморфометричними показниками остеопороз проявляється переважно на поперековому рівні у вигляді деформацій компресійного типу. Характерними локалізаціями остеопоротичних деформацій є так звані перехідні зони, тобто місця переходу більш рухомого відділу хребта в менш рухомий, та навпаки.

Окрім звичайної рентгенографії для діагностики спінального остеопорозу використовуються методи із визначенням МЩКТ. Найбільш інформативними вважаються двофотонна й двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія та кількісна комп'ютерна томографія [11, 21].

Двофотонна абсорбціометрія дозволяє визначати МЩКТ поперекових хребців. Дослідження хребта проводиться у передньозадній проекції. Недоліком методу є збільшення відсотку погрішності за наявності остеопітів і кальцинозу аорти в осіб старше 60 років [23].

На відміну від двофотонної, двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія дає можливість обстежувати поперековий відділ хребта у двох проекціях: прямій — дозволяє виключити з вимірювання дужки й остисті відростки хребців, а також кальциноз аорти, що знижує помилку відтворення [21]; бокової — дозволяє вимірювати товщину хребця синхронно з площею його передньозадньої поверхні, що дає можливість розрахувати масу

мінеральних речовин на одиницю об'єму [11]. Методику можна з успіхом застосовувати для оцінки МЩКТ у дітей.

При кількісній комп'ютерній томографії отримують зображення тонкого поперечного зрізу тіла хребця, що дозволяє визначити об'ємну щільність мінеральних речовин кістки (г/см^3) у порівнянні з еталоном, незалежно від навколишнього кортикального пласта й наявності кальцинозу. Тобто, кількісна комп'ютерна томографія дозволяє визначити щільність тільки губчастої кісткової тканини тіл хребців, що є перевагою даного методу [7].

Значний інтерес викликають методики діагностики остеопорозу, в яких не використовується джерело іонізуючого випромінювання. Перш за все це ультразвукова кісткова денситометрія. Даний метод дозволяє визначати стан губчастої кісткової тканини скелета на підставі дослідження п'яткової кістки. Питання, наскільки щільність п'яткової кістки корелює із щільністю хребців, є дискусійним, хоча є дані, що ультразвукова денситометрія дає такі ж результати щодо прогнозування переломів тіл хребців, як і двофотонна абсорбціометрія при обстеженні хворих з остеопорозом грудного відділу хребта [12].

Лікування

Відразу ж після встановлення діагнозу остеопорозу необхідно розробити план лікування. Розрізняють медикаментозне й немедикаментозне лікування спінального остеопорозу. Серед препаратів, які застосовуються в лікуванні даної патології, виділяють дві великі групи: антирезорбенти та стимулятори остеогенезу [3, 5].

Механізм дії антирезорбентів базується на пригніченні активності остеокластів і, як наслідок, на зниженні темпів резорбції кісткової тканини. До даної групи препаратів відносяться естрогени, бісфосфонати, стронцію ренелат, кальцитонін, препарати кальцію, вітамін D та його активні метаболіти.

Серед стимуляторів остеогенезу необхідно виділити остеохін. Механізм дії препарату ґрунтується на стимуляції активності остеобластів. Прийом остеохіну повинен супроводжуватися прийомом препаратів кальцію (1 г/добу). Але основним недоліком даного лікарського засобу є те, що він не знижує частоту виникнення переломів хребта.

Остеопоротичні переломи хребців у 99% випадків є стабільними, тобто не мають тенденції до зміщення в бік спинномозкового каналу та не вимагають хірургічного втручання. Лікування таких переломів у гострий період зводиться до короточасної (впродовж 3–5 діб) іммобілізації хворого на жорсткій поверхні та призначення анальгетиків (аж до наркотичних) і теплових процедур з метою зняття больового синдрому. Надалі рекомендуються заняття лікувальною фізкультурою для зміцнення паравертебральних м'язів й створення м'язового корсету. На сьогодні доведено ефективність вправ із ізометричною релаксацією [2, 5].

Особливу увагу необхідно приділяти психологічній підготовці хворих з остеопоротичними переломами хребта. Належить орієнтувати пацієнта на те, що вже наявні деформації хребців скоректувати неможливо. Отже, головна мета лікування полягає в усуненні больового синдрому та недопущенні розвитку нових деформацій.

Література

1. Белосельский Н.Н. Рентгеновская морфометрия позвоночника в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 23–26.

2. Корж Н.А., Поворознюк В.В., Дедух Н.В. и др. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 648 с.

3. Поворознюк В.В. Остеопороз позвоночника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение // Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы клиника, диагностика, лечение) / Под ред. Н.Е. Полищука, Н.А. Коржа, В.Я. Фищенко. — К.: Книга плюс, 2001. — С. 272–304.

4. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 2 т. — К., 2004. — 520 с.

5. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. — К., 2004. — 512 с.

6. Сучасні принципи діагностики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку: 36. наук. праць. — Вип. 1 / Під ред. Поворознюка В.В. — К.: ВПЦ «Експрес», 2008. — 276 с.

7. Cann C.E. Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review // Radiology. — 1988. — 166. — P. 509–522.

8. Ettinger B., Black D., Nevitt M. et al. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability // J. Bone Miner. Res. — 1992. — 7, №4. — P. 449–455.

9. Krasomski G. Contemporary views on use of estrogen replacement therapy in postmenopausal women // Ginek. Pol. — 1995. — 66, № 1. — P. 28–31.

10. Matthis C., Weber U., O'Neill T.W., Raspe H. and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Health impact associated with vertebral deformities: Results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) // Osteoporos Int. — 1998. — 8. — P. 364–372.

11. Mazess R.B., Gifford C.A., Bteek J.P. et al. DEXA measurement of spine density in the lateral projection. L Methodology // Calcif. Tissue Int. — 1991. — 49. — P. 235–239.

12. McCloskey E. V., Murray S. A., Miller C et al. Broadband ultrasound attenuation in the os calcis: relationship to bone mineral at other skeletal sites // Clinical Science. — 1990. — 78. — P. 227–233.

13. Nuti R., Martini G. Effects of age and menopause on bone density of entire skeleton in healthy and osteoporotic women // Osteoporos. Int. — 1993. — 3, № 2. — P. 59–65.

14. O'Neil T.W., Feenberg D., Varlow J. et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol 11, № 7. — P. 1010–1018.

15. Orimo H., Shiraki M., Hayashi T., Nakamura T. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1,25(OH)-vitamin D // Bone Miner. — 1987. — 3. — P. 47–52.

16. Riggs B.L., Melton L. J. III. Involutional osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 1986. — 314. — P. 1676–1686.

17. Ross P.D. Clinical consequences of vertebral fractures // Am. J. Med. — 1997. — 103 (suppl. 2A). — P. 30–43.

18. Scholz M.G., Minne H.W. Differential Diagnosis: Back Pain and Osteoporosis // Osteoporosis in Clinical Practice: A Practical Guide for Diagnosis and Treatment / Ed. P. Geusens. — London: Springer, 1999. — 68 p.

19. Sinaki M. Musculoskeletal challenges of osteoporosis // Aging. Clin. Exp. Res. — 1998. — 10. — P. 249–262.

20. Slemenda C., Longcope C., Peacock M. et al. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri- and postmenopausal women // J. Clin. Invest. — 1996. — 97, № 1. — P. 14–21.

21. Slosman D.O., Rizzoli R., Donath A., Bonjour J. P. Vertebral bone mineral density measured laterally by dual-energy X-ray absorptiometry // Osteoporosis Int. — 1990. — 1. — P. 23–29.

22. Tamayo-Orozco J., Arzac-Palumbo P., Peon-Vidales H., Mota-Bolfeta K., Fuentes F. Vertebral fractures associated with osteoporosis: Patient management // Am. J. Med. — 1997. — 103 (suppl. 2A). — P. 44–48; discussion — P. 48–50.

23. Wenderlein J.M., Eissfeldt K., Heber F., Dannert E. Gerontologic aspects of postmenopausal measurement of bone density and prevention of osteoporosis // Geburlshilfe Frauenheilkd. — 1995. — 55, №11. — P. 647–652.

И.П. Шлапак, Д.Л. Мищенко,
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Гипотермия: клинико-физиологические аспекты, лечение и мониторинг

Гипотермия, ацидоз и коагулопатия — главные причины летального исхода при тяжелых травматических повреждениях, в связи с чем их называют «триада смерти». Гипотермия во время госпитализации ассоциируется с увеличением летальности, более выраженным ацидозом, более продолжительным периодом пребывания в отделении интенсивной терапии и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких. Очень высокий риск развития гипотермии у детей, лиц пожилого возраста, пациентов с ожогами, черепно-мозговой травмой (нарушение регуляторной функции гипоталамуса), повреждениями спинного мозга (выраженные потери тепла из-за симпатической блокады). При этом низкая базальная температура является независимым фактором летальности у больных с тяжелой травмой, при которой предотвращение дальнейших потерь тепла и согревание чрезвычайно важны среди прочих мероприятий по оказанию помощи пострадавшим. Кроме того, мониторинг температуры тела и профилактика гипотермии являются компонентами интенсивной терапии и анестезиологического пособия во время хирургических вмешательств.

При гипотермии может наблюдаться изоэлектрическая электроэнцефалограмма (ЭЭГ), не отличающаяся от ЭЭГ при смерти мозга — так называемое преходящее обратимое энцефалографическое молчание коры. Поэтому смерть мозга по ЭЭГ определяется при температуре, равной, как минимум, 32 °С.

Гипотермия привлекает внимание исследователей и клиницистов не только как повреждающий фактор. Протективные свойства гипотермии исследовали корифеи отечественной реаниматологии В.А. Неговский, А.И. Трещинский и Л.П. Чепкий. Углубленные исследования различных аспектов лечебной гипотермии продолжаются [6].

Определение и патофизиология

Гипотермия определяется как снижение внутренней (базальной) температуры ниже 35 °С. Легкая степень гипотермии диагностируется при температуре 35–32 °С, средняя степень — при 32–30 °С, тяжелая — ниже 30 °С.

Как правило, гипотермия развивается при длительном воздействии низких температур, нахождении в холодной

воде или при получении тяжелого повреждения в условиях низкой температуры окружающей среды.

Выделяют острую гипотермию, классическим примером которой является погружение в ледяную воду. При этом наблюдается резкое снижение базальной температуры и развивается холодовой шок в течение 3–4 минут — быстрее, чем происходит мобилизация энергетических ресурсов и изменение волеического статуса. Возникают периферическая вазоконстрикция, гипервентиляция и тахикардия, возможны рефлекторный ларингоспазм и асистолия вследствие вагусного рефлекса.

О подострой гипотермии говорят при постепенном и длительном воздействии холода, что приводит к истощению энергетических компенсаторных механизмов (к примеру, зимний туризм). В данном случае происходит выраженное перераспределение жидкости, что проявляется гиповолемией и требует инфузионной терапии во время согревания.

В литературе можно встретить термин «субхроническая гипотермия», которая характеризуется постепенным снижением температуры с истощением энергетических резервов, при этом состояние осложняется рабдомиолизом, острой почечной недостаточностью, метаболическим ацидозом и гиповолемией. В качестве примера можно привести перелом шейки бедра у лица пожилого возраста (чаще одинокого) при падении дома. Интенсивная терапия осложняется кардиоваскулярной нестабильностью и сопутствующими заболеваниями (инфекции дыхательных путей), что приводит к высокой летальности. В таких случаях мероприятия по согреванию рекомендуется проводить медленно.

Другим примером субхронической гипотермии является микседематозная кома, которая характеризуется усилением симптомов гипотиреоза. Летальность при ней, по имеющимся данным, составляет 30%. Микседематозная кома обычно возникает у больных пожилого возраста с нелеченым (недиагностированным) или неправильно леченым гипотиреозом, а также под воздействием таких провоцирующих факторов, как продолжительное пребывание в холодном помещении, инфекция, травма, желудочно-кишечное кровотечение, коронарный синдром или

цереброваскулярное поражение, прием медикаментов, угнетающих центральную нервную систему (ЦНС) или нарушающих терморегуляцию (антипиретики и др.).

Наиболее частые клинические проявления микседематозной комы: гипотермия, брадикардия и гиповентиляция. Показатели артериального давления могут варьировать. Часто имеется выпот в перикарде, в плевральной и брюшной полостях. Нередко наблюдается парез кишечника. Неврологический статус: часто нарушено сознание с развитием ступора и комы, возможны судороги; сухожильные и периостальные рефлексы либо отсутствуют, либо снижены; можно обнаружить типичные для гипотиреоза изменения кожи и волос; зоб часто отсутствует, но может быть полезной для диагностики находкой; рубец после операции на щитовидной железе также является важным диагностическим признаком.

Клинико-лабораторные критерии микседематозной комы включают: анемию, гипонатриемию, гипогликемию, гиперкапнию и гипоксемию. Уровни тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина) в сыворотке обычно низкие, в то время как содержание тиреотропного гормона повышено.

Если гипотермия развивается у здоровых лиц под влиянием низких температур, то говорят о первичной (непреднамеренной, случайной) гипотермии. Вторичная гипотермия возникает как осложнение какого-то другого заболевания или патологического состояния (острое отравление, травма).

Со стороны сердечно-сосудистой системы типичным проявлением по мере снижения базальной температуры является прогрессирование нарушений ритма от синусовой брадикардии до мерцательной аритмии, фибрилляции желудочков и асистолии. Характерно появление на электрокардиограмме (ЭКГ) зубца J. Этот ЭКГ-признак, впервые описанный в 1938 году, известен как волна Осборна или «гипотермический горб» (рисунок). Он виден на стыке сегментов QRS и ST и может появляться при температуре ниже 32 °C. Чаше всего наблюдается в отведениях II и V₆, однако при тяжелой гипотермии может появляться и в V₃ или V₄. Важно помнить, что у таких пациентов фатальные нарушения ритма могут возникнуть в любой момент при изменении положения тела или грубых манипуляциях в ходе транспортировки.

Тахипноэ сменяется брадипноэ со сниженным дыхательным объемом. Сопутствующая бронхорея предрасполагает к ателектазированию и пневмониям.

При первичной гипотермии до падения базальной температуры тела со стороны ЦНС наблюдаются первоначальная раздражительность и возбуждение, сменяющиеся апатией, летаргией с последующим прогрессированием в кому. Интересно, что снижение потребности головного мозга в кислороде на фоне гипотермии может иметь определенное протективное значение, предупреждая гипоксическое и ишемическое повреждения при асистолии.

Вследствие холодового диуреза и гемоконцентрации может развиваться выраженная гиповолемия. Повышение



Рисунок. Волна Осборна (зубец J) на ЭКГ

мочеотделения обусловлено нарушением концентрационной способности почек на фоне ишемии и повышением центрального объема циркулирующей крови из-за периферического вазоспазма. Отмечается экстраваскулярное перераспределение объема внутрисосудистой жидкости, что обуславливает сгущение крови с вероятностью развития ДВС-синдрома. Время свертывания крови удлиняется на фоне нарушения функциональной способности тромбоцитов и несостоятельности внешнего пути свертывания. Нарушение функции почек может усугубляться развитием острого канальцевого некроза из-за гипоперфузии почек и миоглобинеми, поскольку такие пациенты склонны к рабдомиолизу.

Факторы, предрасполагающие к острому некрозу скелетных мышц (адаптировано по С. Корпел, 1989)

- Дегидратация
- Гипокалиемия, гипофосфатемия, неполноценное питание
- Возбуждение, спутанность сознания, кома
- Шок, гипотензия
- Гипоксемия, ацидоз
- Эндокринопатия (гипотиреоз, диабетический кетоацидоз)

На первых этапах развития патологического процесса происходит усиление гликогенолиза для мобилизации энергетического обеспечения организма, что в дальнейшем приводит к гипогликемии.

На фоне повышенной мышечной активности (дрожательный термогенез), депрессии дыхания, спазма периферических сосудов с нарушением перфузии, резкого сдвига кривой оксигенации гемоглобина влево и повышения продукции лактата в условиях недостатка кислорода развиваются выраженный метаболический и дыхательный ацидоз.

Существует вероятность передозировки лекарственных средств в силу дисфункции рецепторов на фоне гипотермии и незначительного эффекта адреномиметиков. Также в условиях гипотермии и гипоперфузии нарушается функция печени, что способствует накоплению веществ, подвергающихся печеночному метаболизму и/или детоксикации.

В нашей стране, где подавляющая масса населения употребляет алкоголь, немаловажно знать, какая существует связь между алкоголизацией и гипотермией? Передозировка этанола чревата тяжелыми патофизиологическими нарушениями. Это самая частая сопутствующая причина потери тепла и гипотермии в городских условиях. Больные алкоголизмом более чувствительны к температурным флуктуациям из-за изменения ощущений при опьянении, несоответствия одежды погоде, неполноценного укрытия и других причин. Одним из влияний алкоголя является периферическая вазодилатация, которая способствует потере тепла. В свою очередь, термогенез нарушается из-за подавления дрожания на фоне дефицита энергетических ресурсов (подкожный жир, гликоген). Таким образом, между гипогликемией и этанолом имеется тесная корреляция.

Глубокая гипотермия наряду с брадикардией, гипотензией, миозом и угнетением глубоких сухожильных рефлексов является клиническим проявлением синдрома Вернике — Корсакова. Это патологическое состояние связано с гипоталамической геморрагией, вызванной истощением запасов тиамин. Поэтому пациентам с гипотермией показано внутривенное введение 100 мг тиамин, а также его необходимого кофактора магния, запасы которых у алкоголиков часто истощены.

Диагностика

Для определения степени гипотермии на догоспитальном этапе рекомендуется удобная методика, предложенная в Консенсусном руководстве по оказанию неотложной помощи в горах (Consensus Guidelines on Mountain Emergency Medicine). Метод не требует измерения внутренней температуры тела и может быть применен лицами, не имеющими медицинского образования (таблица).

Необходимо помнить, что на фоне глубокой гипотермии реанимационные мероприятия могут быть успешными даже после нескольких часов асистолии. Ввиду вышесказанного, пациента в состоянии глубокой гипотермии необходимо считать живым (не мертвым, пока не теплый — *not dead until warm and dead*) и соответственно проводить реанимационные мероприятия, пока не будет очевидно обратное. Критериями, указывающими на необратимость состояния, являются:

- очевидные повреждения, несовместимые с жизнью;
- «замерзшая» грудная клетка (выполнение компрессии невозможно);
- постоянная асистолия без появления эпизодов фибрилляции желудочков;
- базальная температура ниже 13 °C;
- концентрация калия в сыворотке крови более 12 ммоль/л.

Лечение

Лечебные мероприятия определяются степенью гипотермии.

Степень I

Обеспечение укрытия и защита от воздействия холода (снег, дождь или ветер). Необходимо переодеть пострадавшего в сухую одежду, накормить его горячей едой и дать сладкие напитки. Госпитализация проводится при выявлении повреждений или состояния, вызвавшего гипотермию (интоксикация алкоголем или заболевание).

Степень II

На этой стадии прекращается дрожательный термогенез. При резкой смене положения тела или грубой транспортировке пациента возникает риск развития аритмии. Для обеспечения проходимости дыхательных путей и при отсутствии повреждения позвоночника пострадавшего транспортируют в горизонтальном положении на боку. При сохранности защитного кашлевого рефлекса и возможности глотать ему предлагают сладкий чай и еду. У лиц, попавших в лавину или тонувших, высок риск развития поздних легочных осложнений (отек легких,

Таблица. Определение степени гипотермии по клиническим проявлениям

Степень гипотермии	Клинические проявления	Вероятная базальная температура тела, °C
I	Пациент активный, мышечная дрожь	35–32
II	Пациент заторможен, отсутствие дрожи	32–28
III	Пациент без сознания, сохранены витальные функции (дыхание, пульс, артериальное давление)	28–24
IV	Отсутствие витальных функций, вероятная смерть	24–13
V	Смерть из-за необратимой гипотермии	< 13

острый респираторный дистресс-синдром, аспирационный пневмонит).

Степень III

При этой степени охлаждения у пациентов снижен уровень сознания и крайне высокий риск развития желудочковой фибрилляции и асистолии. Для обеспечения проходимости дыхательных путей и проведения адекватной вентиляции важно провести интубацию. Для выполнения индукции анестезии и интубации быстро и последовательно следует обеспечить венозный доступ. Существует риск развития желудочковой фибрилляции на фоне проведения интубации трахеи. Необходимы мероприятия по согреванию и предотвращению дальнейших потерь тепла. Желательно госпитализировать пострадавшего в клинику, где есть возможность проведения экстракорпоральных методов согревания: аппарат искусственного кровообращения (АИК) и аппарат для экстракорпоральной мембранной оксигенации (АЭМО).

Степень IV

Это крайне тяжелая степень гипотермии, при которой высока вероятность смертельного исхода. У пострадавшего отсутствуют глубокие сухожильные рефлексы, зрачки расширены и фиксированы. Сердечно-легочную реанимацию (СЛР) необходимо начинать безотлагательно и продолжать до госпитализации, поскольку при такой степени гипотермии трудно оценить дыхание и сердечную деятельность. Инициация СЛР может привести к фибрилляции желудочков. Прекращение ее для пациента может стать фатальным. В европейских рекомендациях указано, что пациента обязательно нужно транспортировать в клинику с наличием АИК или АЭМО, поскольку без проведения экстракорпоральных методов согревания вероятность благоприятного исхода практически нулевая.

Особенности проведения реанимационных мероприятий

Интубацию и вентиляцию следует проводить с соблюдением легочной протективной стратегии — высокое положительное давление в конце выдоха, низкие дыхательные объемы. В течение не более 60 секунд нужно диагностировать наличие или остановку кровообращения (пальпация пульса на сонных артериях, одновременно регистрация и оценка ЭКГ). Соотношение вентиляции (вдохов) и компрессий грудной клетки такое же, как и при стандартной СЛР. Инфузионные растворы должны быть подогреты. В большинстве учебников приведена температура растворов 43 °C, хотя есть указания на внутривенное введение растворов более высокой температуры [7].

Поскольку метаболизм лактата в печени снижен, раствор Рингера не рекомендуется. В экспериментальных работах по использованию адреналина показана его способность улучшать коронарную перфузию без влияния на выживаемость. При температуре ниже 30 °C нецелесообразно вводить адреналин и амиодарон, так как снижены их метаболизм и активность адренергических рецепторов, что может привести к токсическому эффекту препаратов. При согревании до 30 °C интервал между введениями лекарственных средств увеличивают в два раза. При согревании аритмии, как правило, проходят самостоятельно (кроме фибрилляции желудочков). Дефибрилляцию можно осуществлять на догоспитальном этапе, но не более трех раз, поскольку при базальной температуре ниже 30 °C эффект невысокий. Гипотермия сопряжена с риском потенциальных осложнений.

Осложнения гипотермии

- Панкреатит
- Перитонит
- Желудочно-кишечные кровотечения
- Острый канальцевый некроз
- Тромбоз
- Метаболический ацидоз
- Рабдомиолиз
- Сердечные аритмии
- Аспирационная пневмония
- Гипотензия из-за значительной вазодилатации после согревания
- Отек легких
- Гангрена
- Компартмент-синдром

После инициации согревания может наблюдаться снижение базальной температуры, что обусловлено снятием спазма периферических сосудов и постепенным восстановлением перфузии в более холодных периферических областях тела (конечности, кожа). Это может спровоцировать фибрилляцию желудочков на фоне охлаждения сердечной мышцы.

Описаны случаи кардиальных нарушений в течение 24 часов после согревания и стабилизации состояния, что указывает на необходимость постоянного мониторинга витальных функций в госпитальных условиях. Существует опасность фатального перераспределения внутрисосудистой жидкости, поэтому важным является нахождение пострадавшего в горизонтальном положении с постепенной мобилизацией даже стабильных пациентов.

Лечение больных с микседематозной комой имеет свою специфику. Сразу же после установления диагноза необходимо быстро восстановить уровень циркулирующих тиреоидных гормонов, восполнить дефицит глюкокортикоидов, скорректировать гипогликемию на фоне мероприятий по поддержанию жизненных функций и устранить провоцирующие состояния. Для быстрого восстановления уровня тиреоидных гормонов в крови может быть использован один из режимов терапии:

- левотироксин (LT4) в дозе 300–500 мкг в течение 5 минут внутривенно, затем — 50–100 мкг/день перорально или внутривенно;
- лиотиронин (LT3) в дозе 50–100 мкг в течение 5 минут внутривенно, затем тироксин (T4) по 50–100 мкг/день перорально или внутривенно.

Для возмещения глюкокортикоидов внутривенно вводят гидрокортизон по 100 мг каждые 8 часов.

Мониторинг температуры тела

Для мониторинга температуры в клинике применяют несколько методов, которые можно также использовать и на догоспитальном этапе. Оптимальным в случае глубокой гипотермии является установка температурного датчика в нижней трети пищевода или в мочевом пузыре.

Ректальная температура неточно отображает базальную температуру, так как ее изменения могут происходить позже, чем внутренние. Поэтому измерение ректальной температуры рекомендуется при отсутствии возможности проведения измерения другими методами. Термометр следует вводить на 15 см и не погружать в холодные фекалии. Потенциальным осложнением является перфорация прямой кишки.

Температура барабанной перепонки достаточно точно отображает температуру мозга, поскольку кровоснабжение этой зоны происходит из внешней сонной артерии. Специальный датчик устанавливают во внешний слуховой проход. Могут быть неточности измерения, связанные с наличием ушной серы. Также существует риск травмирования барабанной перепонки.

Датчик, установленный в носоглотку, точно отображает базальную температуру, поскольку рядом расположена сонная артерия. Относительным противопоказанием является черепно-мозговая травма с ликворореей (перелом основания черепа).

Температура в подмышечной впадине измеряется при установлении датчика над подмышечной артерией при полностью приведенной верхней конечности. Температура в этой точке на 1 °C ниже, чем базальная в условиях нормо- и гипертермии. При глубокой гипотермии будет регистрироваться не базальная, а поверхностная температура тела, поэтому в данном случае эту методику не применяют.

Методы согревания

Ключевым моментом лечения пациентов с гипотермией является согревание. Существуют определенные разногласия по поводу преимуществ того или иного метода, однако клиницист принимает решение в зависимости от возможностей лечебного учреждения и состояния пациента.

Пассивное внешнее согревание проводят путем предотвращения дальнейших потерь тепла (укутывание, теплая одежда в теплой комнате), что позволяет генерировать тепло пострадавшим самостоятельно. Метод применим только при легкой гипотермии без сопутствующей патологии. Позволяет повышать базальную температуру на 0,5–2 °C в час.

Активное внешнее согревание осуществляется с помощью прикладывания тепла к коже. На догоспитальном этапе можно прикладывать теплые пакеты с водой на проекцию крупных сосудов (на шее, в паху, подмышечной области). Кроме того, используют радиаторы, конвекторы, согревающие матрасы. Согревание потоком воздуха (часто используется интраоперационно) является удобным и эффективным методом, позволяющим поднимать температуру на 2 °C в час. Понятно, что он более эффективен при комбинировании с другими методами (подача теплого кислорода и внутривенное введение теплых растворов).

Не рекомендуется погружение пациента полностью в теплую ванну, поскольку быстрое нагревание поверхности тела приведет к выраженной вазодилатации с высоким риском развития аритмий на фоне неадекватного мониторинга.

Хорошо зарекомендовал себя метод согревания путем погружения в теплую воду (42–45 °C) кистей рук, предплечий, ступней и голеней. При этом артериовенозные анастомозы пальцев конечностей служат теплообменниками. Метод позволяет нагревать до 9,9 °C в час.

Активное внутреннее согревание обеспечивается путем внутривенного введения теплых растворов в различные полости организма. Введение теплых растворов и подача теплого кислорода применяется у всех пациентов с гипотермией в комбинации с другими методами.

При проведении лаважа кишечника и желудка теплыми растворами нагревается ограниченная поверхность,

поэтому метод применяется в комбинации с другими методиками. При этом существует риск регургитации.

После стернотомии или торакотомии проводят медиа-стенальный лаваж изотоническим раствором (40 °C). Закрытый торакальный лаваж выполняют после установки торакотомической трубки спереди и сзади. Он может спровоцировать фибрилляцию. Обе процедуры применяются в случае асистолии при наличии АИК.

Перитонеальный лаваж позволяет согревать со скоростью 1–3 °C в час и имеет определенный детоксикационный эффект при передозировке препаратов, быстрее согревает печень. Не рекомендуется применять у стабильных пациентов.

Экстракорпоральные методы согревания (гемодиализ, АИК, АЭМО) требуют определенных навыков и соответствующей аппаратуры. Использование АИК и АЭМО считается «золотым стандартом» в согревании пациентов с гипотермией. При этом необходимо системное введение антикоагулянтов, что может быть неприемлемым в случае

травматических повреждений. Базальная температура может повышаться со скоростью 1–2 °C за 5 минут.

Параллельно с согреванием проводят коррекцию метаболических и электролитных нарушений с адекватной инфузионной терапией. После восстановления циркуляции придерживаются стандартной стратегии ведения постреанимационного периода. Рутинное применение стероидов, антибиотиков не рекомендуется, кроме случаев развития инфекционных осложнений.

При современных подходах к лечению гипотермии благоприятный исход с полным восстановлением неврологических функций возможен даже после нескольких часов асистолии. Выживаемость может достигать 64% в случае, если не было асфиксии до наступления гипотермии. При первичной асфиксии с последующей гипотермией (утопление, снежная лавина) прогноз крайне неблагоприятный.

Список литературы находится в редакции.

дайджест

дайджест

дайджест

Тромболизис при ишемическом инсульте можно проводить и по истечении 3 часов после его начала

Во многих клинических исследованиях доказано, что в ряде случаев внутривенное введение альтеплазы при остром ишемическом инсульте (ИИ) помогает спасти больных. Однако ограничением для назначения этого относительно безопасного и эффективного препарата стали временные рамки его применения — от 0 до 3 часов с момента первых проявлений инсульта. К сожалению, в большинстве случаев медики за это время не успевают не только начать лечение, но даже доставить больного в стационар или провести диагностику. Авторы исследования ECASS III решили выяснить, насколько можно продлить срок эффективного применения альтеплазы при ИИ.

Это исследование было запланировано как двойное слепое с параллельными группами. В него были включены больные с острым ИИ в возрасте 18–80 лет из множества медицинских центров Европы, у которых симптоматика сохранялась в течение более 30 минут после начала заболевания. Критериями исключения были геморрагический инсульт или обширный ИИ, подтвержденные с помощью компьютерной (иногда магнитно-резонансной) томографии головного мозга; быстрое исчезновение симптомов или незначительные остаточные явления перед началом лечения; неизвестные дата и время начала заболевания; эпилептический припадок при первых признаках инсульта; инсульт или черепно-мозговая травма в анамнезе; наличие у больного сахарного диабета. Больных рандомизировали в соотношении 1 : 1 на две группы: пациентам первой группы внутривенно вводили альтеплазу в дозе 0,9 мг/кг массы тела, второй — плацебо. Препарат применяли в срок от 0 до 4 часов после развития симптомов инсульта. После мая 2005 года, когда в исследовании уже участвовали 228 больных, была внесена поправка: период для проведения тромболизиса увеличили еще на 30 минут. За первичную конечную точку приняли степень инвалидизации к 90-му дню после инсульта: исход заболевания определяли как благоприятный при оценке 0 или 1 балл по модифицированной шкале Рэнкина или как неблагоприятный — от 2 до 6 баллов по данной шкале. Вторичной конечной точкой считали оценку общего состояния и неврологического статуса больного по четырем шкалам: Rankin Scale, Barthel Index, NIHSS и Glasgow Outcome Scale.

Конечными точками безопасности были смерть, симптоматическое интракраниальное кровоотечение и другие серьезные побочные эффекты. Оценка состояния больного проводили в день включения его в исследование, через 1, 2 и 24 часа, а также на 7-й, 30-й и 90-й день после введения препаратов.

С 29 июля 2003 года по 13 ноября 2007 года в исследовании участвовал 821 больной из 130 медицинских центров 19 стран Европы.

Благоприятные исходы в группе альтеплазы наблюдались из 418 у 219 (52,4%) больных, а в группе плацебо — из 403 у 182 (45,2%). Таким образом, абсолютная разница между группами в отношении доли больных с благоприятными исходами составила 7,2% (отношение шансов [ОШ] 1,34; 95% ДИ 1,02–1,76; относительный риск [ОР] 1,16; 95% ДИ 1,01–1,34; $p = 0,04$).

Многофакторный анализ показал, что использование альтеплазы было связано с благоприятными исходами к 90-му дню после развития инсульта (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,02–1,98; $p = 0,04$).

Лечение с применением альтеплазы коррелировало и с более благоприятными вторичными исходами. В целом общее ОШ для благоприятных исходов составило 1,28 (95% ДИ 1,00–1,65; $p < 0,05$) в пользу альтеплазы. То есть шансы благоприятного исхода после инсульта в группе альтеплазы были на 28% выше, чем в группе плацебо.

За время исследования умерли 66 больных: 32 (7,7%) из 418 пациентов в группе альтеплазы, и 34 из 403 — в группе плацебо (разница — 8,4%). После 90-дневного срока умерли 7 человек: 4 (1,0%) и 3 (0,7%) соответственно.

В группе альтеплазы интракраниальные кровоизлияния происходили чаще, чем в группе плацебо (27 и 17,6% соответственно; $p = 0,001$). Все симптоматические интракраниальные кровоизлияния возникли между первыми 22 и 36 часами после начала лечения. Частота симптоматического отека в группах значительно не различалась: по 29 больных в каждой группе (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,56–1,64; $p = 0,88$). Частота других серьезных неблагоприятных событий в группах не различалась.

Исходя из данных проведенного исследования, сделано заключение, что внутривенное введение альтеплазы в срок между 3 и 4,5 часами после появления симптомов ИИ приводит к умеренному, но вместе с тем статистически значимому улучшению клинического состояния. При этом не отмечено столь выраженного повышения частоты симптоматических интракраниальных кровоизлияний, которое наблюдалось ранее при введении альтеплазы в срок от 0 до 3 часов после появления симптомов. Вместе с тем авторы исследования по-прежнему рекомендуют вводить альтеплазу настолько быстро, насколько это возможно.

Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. Sep 25, 2008; 359 (13): 1317–29.

Обзор статьи подготовлен интернет-журналом MedMir.com «Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке» www.medmir.com



В.П. Шано, О.В. Демчук, И.В. Гуменюк, С.В. Гладкая, В.Ю. Заяц,
Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк

Оптимизация инфузионного режима при резервировании аутокрови

Реализация идеологии устранения кровопотери и ее последствий с помощью аутоотрансфузии — сложная проблема трансфузиологии в интенсивной терапии (J.F. Baron, 2000; H. Chang, 2000). Одной из важнейших и не до конца решенных задач при этом является достижение адекватности инфузионного режима (H. Corwin, A. Ciettinger, R.G. Pearl, 2004; Lang K., Boldt J., Suttner S. et al., 2001).

Должны быть учтены роль инфузионных сред для коррекции как волемии, так и метаболических нарушений, включая коагулопатию, электролитные расстройства, а также дезинтоксикационные, эндотелиопротекторные, антигипоксические, иммунокорректирующие свойства препаратов для инфузий. При этом важным является определение ответной реакции больного на парентеральное введение инфузионных средств.

Весьма актуальным остается и вопрос о целесообразности, возможности и необходимости использования донорского альбумина в составе инфузий у больных хирургического профиля перед операцией (Гельфанд Б.Р. и др., 2004). При аутоотрансфузии, идеология которой предусматривает отказ от донорских препаратов крови, проблема использования альбумина по-прежнему дискуссионна (Горобец Е.С., 2001). Объективному ее решению мешает так называемый конфликт интересов: ежегодно во всем мире используется 300–400 тонн донорского альбумина, что составляет 4 миллиона флаконов 5% раствора по 500 мл, а финансирование производителями интернациональных программ по его промоции составляет 1,4 миллиона британских фунтов стерлингов (Boldt J. et al., 2000; Yamey G., 2000). При этом предполагается, что данный препарат обладает реологическими, антиоксидантными, иммуностимулирующими, детоксикационными свойствами. Однако донорский альбумин вовсе не идентичен и генетически чужероден каждому отдельному пациенту, так как повышает экспрессию молекул адгезии и обладает провоспалительным эффектом.

Тем не менее, считается, что снижение концентрации альбумина в плазме крови больного сопровождается

увеличением числа осложнений и ростом летальности. Это требует применения альбумина в определенных ситуациях по строгим показаниям, а также использования препаратов, полученных в соответствии с современными технологиями.

Целью работы была оптимизация инфузионного режима при резервировании аутокрови у больных с исходно низким уровнем общего белка с помощью отечественного препарата лактопротеин-С.

Изучено содержание общего белка и альбуминов у 26 пациентов, прооперированных в связи с аденомой предстательной железы (14) и фибромиомой матки (12).

У всех больных до операции выполняли резервирование компонентов аутокрови в соответствии с разработанным для них алгоритмом, определяющим необходимый объем гемодилюции: изоволемической — $25 \pm 1,5$ мл/кг при гематокрите (Ht) < 42%, частоте сердечных сокращений (ЧСС) > 80 в минуту, ударном объеме (УО) < $65 \pm 1,2$ мл, показателе транскапиллярного обмена (ПТО) более 4,22 у.е.; или гипervолемической — $45 \pm 3,9$ мл/кг при Ht > 42%, ЧСС < 80 в минуту, УО > $65 \pm 1,2$ мл и ПТО > 4,22 у.е.

В состав инфузионного режима ввели лактопротеин-С объемом 200 мл в период первого и второго резервирования крови. Общая доза составила 400 мл в течение 3 суток предоперационного периода.

Основанием для этого послужило наличие в предоперационный период снижения содержания общего белка до $60,1 \pm 2,1$ г/л (контроль $73,1 \pm 2,1$ г/л) и альбумина — до $38,2 \pm 1,1\%$ (контроль $43,3 \pm 1,4\%$).

Основной составляющей лактопротеина-С является альбумин, 1 г которого может удержать в сосудистом русле 18 г воды, что способствует стабилизации объема циркулирующей крови. Карбоксильные и ε-аминогруппы, а также тиоловые и имидазольные группы обеспечивают наличие комплексов, которые способны связывать токсины. Это важно для таких этапов детоксикации, как транспорт и нейтрализация токсинов. Благодаря низкой вязкости обеспечивается дезагрегация форменных

элементов, улучшается микроциркуляция. Длительность циркуляции составляет 8–9 суток в отличие от таковой при использовании синтетических коллоидов.

Лактат натрия, входящий в состав препарата, включаясь в цикл Кребса с образованием воды и углекислого газа или превращаясь в гликоген, устраняет метаболический ацидоз. В печени и мышцах он окисляется до пирувата и в дальнейшем образует коэнзим А — основу энергетического субстрата для неогликогенеза.

Преимуществом препарата является и то, что в качестве источника энергии используется сорбитол, быстро включающийся в метаболизм фруктозы с последующим образованием гликогена, способствуя нормализации углеводного и энергетического обменов, в том числе в гепатоцитах. Вследствие этого повышается детоксикационный потенциал. Наряду с этим сорбитол не вызывает увеличения уровня глюкозы в крови, что важно при критических состояниях, так как известно, что при его повышении до 20 г/л риск смерти возрастает более, чем в два раза, увеличивается образование свободных радикалов, блокируется синтаза оксида азота (NOS), расширяются зоны ишемии миокарда и мозга; возможны повышение содержания провоспалительных цитокинов и дисфункция лимфоцитов. Сорбитол определяет также диуретический эффект и обладает способностью привлекать в сосудистое русло жидкость, уменьшая интерстициальный отек (Орлик В.В., 2008).

Установлено, что использование лактопротеина-С при резервировании аутокрови обеспечило повышение содержания общего белка с $60,1 \pm 2,1$ до $68,7 \pm 2,2$ г/л, которое сохранялось на этом уровне в течение всего послеоперационного периода. Уровень альбумина повысился с $38,2 \pm 1,1$ до $42,4 \pm 2,1\%$. Достоверно ($p < 0,05$) снизилось содержание в плазме конечных продуктов белкового обмена — мочевины с $10,6 \pm 0,1$ до $5,2 \pm 0,1$ ммоль/л, креатинина — с $0,19 \pm 0,01$ до $0,05 \pm 0,001$ ммоль/л. Повышения активности органоспецифических ферментов не наблюдалось. Применение лактопротеина-С способствовало уменьшению метаболического ацидоза, изменению уровня буферных оснований с $-3,7 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,1$ мэкв/л.

Таким образом, использование отечественного комплексного препарата лактопротеин-С при резервировании крови у больных перед оперативным лечением по поводу аденомы предстательной железы и фибромиомы матки в случае снижения содержания общего белка и альбумина следует считать целесообразным. Это определяет клиническую «нишу» применения лактопротеина-С как современного полифункционального плазмозамениителя. В то же время необходимо углубленное изучение иммуномодулирующих эффектов препарата у больных в критическом состоянии.

Литература

1. Гельфанд Б.Р., Еременко А.А., Проценко Д.Н. и др. Интенсивная терапия критических состояний. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке // *Анестезиология и реаниматология*. — 2005. — №2. — С. 41–45.
2. Горобец Е.С. Принципы инфузионно-трансфузионной терапии при массивной операционной кровопотере // *Анестезиология и реаниматология*. — 2004. — №2 — С. 40–43.
3. Орлик В.В. Плазмозамінник поліфункціональної дії Лактопротеїн при множинній та поєднаній травмі // *Укр. хіміотерапевт. журн.* — 2008. — № 1–2. — С. 272–274.
4. Baron J.F. Adverse effects of colloids on renal function // *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, edited by Vincent J-L. — Berlin, 2000. — P. 486–493.
5. Boldt J. Human albumine on the intensive care unit: Can we live without in // *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, edited by Vincent J-L. — Berlin : Springer, 2000. — P. 467–475.
6. Chang H., Hall G.A., Geerts W.H. et. al. Increased rate of infection associated with transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection // *Vox Sang.* 2000. — Vol. 78. — P. 13–8.
7. Corwin. H.T., Ciettinger A., Pearl R.G. at al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill current Clinical practice in the United States // *Crit Care Med.* — 2004. — Vol. 32. — P. 39–52.
8. Lang K., Boldt J., Suttner S. et al. Colloides vsruss crystalloids and tissue oxygen tension in patients udergoing major abdominal surgere // *Anesth. Analg.* — 2001. — Vol. 93. — P. 405–409.

дайджест

дайджест

дайджест

Габапентин и мелоксикам в купировании боли после лапароскопической холецистэктомии

Были сообщения об эффективности комбинированного использования ингибиторов циклооксигеназы-2 и габапентина/прегабалина в течение 1–2 дней послеоперационного периода. Для сравнения эффектов ежедневного перорального приема мелоксикама в дозе 15 мг, габапентина по 1200–1600 мг и их комбинации за 1 час до амбулаторной лапароскопической холецистэктомии и в течение 2 дней после нее было проведено рандомизированное двойное слепое исследование. В день выполнения операции боль, возникающая в покое в течение 60 минут была значительно меньше (по 10-балльной шкале; $p < 0,05$) при приеме только габапентина ($2,0 \pm 1,6$), чем при применении

только мелоксикама ($3,6 \pm 2,1$). Наблюдаемая разница между эффектами комбинированного использования препаратов и приема только габапентина была незначительной, но в пользу последнего ($p > 0,05$). Вторичный анализ показал, что при комбинировании тошнота встречалась реже (24%), чем при приеме только мелоксикама (57%). Несмотря на это, данное исследование демонстрирует незначительные преимущества либо их отсутствие при комбинации мелоксикама и габапентина для уменьшения боли в день операции. Это является подтверждением того, что полипрагмазия не всегда бывает целесообразной и адекватной.

Anesthesia and Analgesia, 2009, 108: 623–630

Обезболивание при щадящих методиках тотальной артропластики суставов

Тотальная артропластика суставов (ТАС) может успешно применяться при их поражении вследствие остеоартрита. В настоящее время в США каждый год проводится более 400 тыс. тотальных артропластик коленного сустава (ТАКС) и 250 тыс. тотальных артропластик тазобедренного сустава (ТАБС). Успешные исходы при этом наблюдаются в 80–90% случаев [1]. Предполагается, что к 2030 году количество таких операций у лиц пожилого возраста составит 3,48 млн и 572 тыс. соответственно [1]. Вниманию читателей предлагается краткое изложение обзора Scott S. Reuben, Asokumar Buvanendran «Anesthetic techniques for minimally invasive total joint arthroplasty», посвященного методикам обезболивания в ортопедии при щадящей артропластике суставов, опубликованного в журнале Pain Medicine News, Special edition в декабре 2008 года.

Критериями для выписки после ТАС являются способность пациента контролировать боль только при помощи пероральных анальгезирующих средств и передвигаться в течение не менее 30 минут при выполнении домашней работы [2]. Вследствие неадекватного лечения боли увеличивается время пребывания пациента в стационаре, становится невозможным его участие в реабилитационных программах, задерживается восстановление после операции, ухудшается клинический результат, а также возрастают расходы ресурсов клиники [3]. Несвоевременное выполнение реабилитационной программы после оперативного вмешательства на коленном суставе увеличивает риск развития послеоперационных осложнений, таких как замедление восстановления прочности, длительная неподвижность суставов, комплексный региональный болевой синдром [4]. Недостаточно эффективное лечение боли приводит к развитию синдрома хронической боли [5]. В настоящее время длительность нахождения в клинике после операции в США составляет 4–5 суток, затем пациенты поступают в реабилитационные центры [1]. Недавно описаны методики минимально инвазивного оперативного вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава, которые предусматривают уменьшение длины разрезов и щадящее отношение к жизнеспособным мышцам [6, 7]. Такой подход позволяет провести ТАБС с 1–2 относительно малыми разрезами: продельывают 2–3-дюймовое отверстие в паховой области для образования углубления и 1–2-дюймовое — в ягодичной области для последующего введения стержня [6]. Используемые имплантаты аналогичны

применяемым при традиционной ТАБС. Для их правильного размещения необходимы специально разработанные инструменты — для препарирования вертлужной впадины и бедренной кости. В отличие от традиционной методики, когда делается разрез 8–14 дюймов, при щадящей ТАБС он составляет 4–6 дюймов. Поскольку при этой методике минимально травмируется четырехглавая мышца бедра, ее используют многие ортопеды. Следствием уменьшения травмирования является уменьшение послеоперационной боли.

Однако если пациент выписывается в тот же день или не позже, чем через 24 часа после щадящего оперативного вмешательства, он должен пройти физиотерапевтическое лечение в течение нескольких часов после его проведения [8–10]. Для этого необходимы адекватный контроль боли, сведение к минимуму таких проявлений, как гипотензия, гипотермия, синдром послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), и увеличение двигательной активности пациента в послеоперационный период. Для сохранения физиологических и психомоторных функций в послеоперационный период в комплексной обезболивающей терапии используют локальные анестетики и другие способы устранения боли.

Дооперационный период

Количество выполняемых малоинвазивных методик постоянно увеличивается, поэтому важно, чтобы врачи на различных этапах оказания помощи пациентам сотрудничали между собой. Так, комплексное лечение

в предоперационный период ортопеды должны назначать после консультирования с анестезиологами.

Используются различные неопиоидные анальгетические средства, такие как ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетаминофен, кетамин; пероральные опиоиды; ингибиторы $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны нейронов (прегабалин или габапентин) в комбинации с невралгической блокадой.

За три дня до операции больной прекращает прием традиционных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и начинает принимать целекоксиб по 200 мг два раза в день и ацетаминофен по 1000 мг каждые 6 часов. В день операции за 2–3 часа до ее начала он получает целекоксиб в дозе 400 мг внутрь с глотком воды. Использование НПВС в дооперационный период позволяет в послеоперационный период контролировать боль, в том числе и при наличии остеоартрита. Противобольной эффект комбинирования целекоксиба с ацетаминофеном в послеоперационный период является синергичным [5].

Предполагается, что целекоксиб, как и другой ингибитор ЦОГ-2 — рофекоксиб, при повторных введениях имеет свойство кумулироваться в cerebrospinalной жидкости [12]. Уменьшение боли в послеоперационный период после эндопротезирования суставов происходит в результате подавления ингибиторами ЦОГ-2 синтеза простагландинов в спинном мозге [13]. Таким образом, при лечении послеоперационной боли у больных с ТАС ингибиторы ЦОГ-2 имеют преимущества перед традиционными НПВС [5, 14–16]. Исследования подтвердили, что применение ингибиторов ЦОГ-2 в послеоперационный период не повышает частоту осложнений, связанных с кровоточивостью. Кроме того, использование ингибиторов ЦОГ-2 в послеоперационный период после ТАКС коррелирует не только с уменьшением боли, но и с меньшим расходом опиоидных анальгетиков, более низкой частотой рвоты и нарушений сна, с восстановлением объема движений в коленном суставе и удовлетворенностью пациентов [5, 14, 15].

Противопоказаниями к назначению целекоксиба являются аллергия на аспирин или другое НПВС, на сульфаниламиды. Дозу следует уменьшить вдвое при транзиторной почечной недостаточности и у пациентов старше 70 лет.

Перед операцией вводят оксикодон с контролируемым высвобождением в дозе 10–20 мг. Эффективность этой методики была продемонстрирована при выполнении других процедур в амбулаторной хирургии [17]. Инфузионную терапию в предоперационной палате проводят в должном объеме. Гидратация в количестве 20 мл/кг перед операцией способствует уменьшению частоты неблагоприятных явлений в послеоперационный период, таких как тошнота, головокружение и сонливость [18]. При сердечной или почечной недостаточности объемы инфузии должны быть откорректированы. После обсуждения с пациентом схемы введения средств для анестезии в целях седации и во избежание необходимости применения опиоидов вводят мидазолам. Перед выполнением разреза пациент должен получить 10–20 мг кетамина, который является антагонистом N-метил-D-аспартатных рецепторов. Этот препарат продемонстрировал болеутоляющую эффективность при многих амбулаторных ортопедических процедурах [5].

Кроме этих анальгетиков для контроля послеоперационной боли после ТАКС дополнительно можно использовать прегабалин. Как габапентин, так и прегабалин являются аналогами γ -аминомасляной кислоты, которые изначально применялись в качестве антиконвульсантов.

Эти препараты имеют сродство к $\alpha_2\delta$ -субъединицам потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны нейронов и предотвращают высвобождение ноцицептивных нейромедиаторов, таких как глутамат, субстанция Р и норадреналин [19]. Предполагаемыми точками их воздействия являются периферические первичные афферентные нейроны и нейроны спинного мозга, а также супраспинальные отделы [20]. Эти антиконвульсанты могут усиливать обезболивающий эффект морфина [21], НПВС [22] и ингибиторов ЦОГ-2 [23]. Результаты недавних исследований свидетельствуют об их способности обеспечить эффективную постоперационную аналгезию при введении до операции [24, 25]. Назначение прегабалина после операции уменьшает необходимость проведения эпидуральной анестезии и увеличивает пассивный и активный объемы движений в коленном суставе после ТАКС. Есть основания предполагать, что прегабалин можно эффективно использовать для премедикации у пациентов с ТАКС [26].

Интраоперационный период

Тотальная артропластика коленного сустава

Существует несколько различных подходов для обеспечения интраоперационного наркоза при щадящей ТАКС. Из них для анестезии и аналгезии чаще всего используют центральную нейроаксиальную блокаду и блокаду периферического нерва с введением катетера.

Нейроаксиальная блокада. Проводят два вида нейроаксиальной блокады: комбинированную спинально-эпидуральную и эпидуральную. Комбинированная спинально-эпидуральная блокада с использованием «минидозы» спинального анестетика лидокаина (20–30 мг 0,5% раствора) или бупивакаина (7,5–10 мг 0,75% раствора) в комплексе с опиоидом фентанилом (20–25 мкг/кг) обеспечивает адекватную анестезию на уровне дерматомов T10 в течение 80–120 минут [27, 28]. В случае необходимости при этой процедуре можно использовать эпидуральный катетер в качестве доступа для продления анестезии, если того требуют условия хирургического вмешательства. Комбинирование малой дозы интратекально введенного опиоида и малой дозы локального анестетика продлевает анестезию и аналгезию с минимальными гемодинамическими изменениями [29]. При введении более высоких доз бупивакаина (15–20 мг) при операциях в ортопедии может развиваться выраженная гипотензия, что потребует использования вазопрессорных средств [30]. Выраженная интраоперационная гипотензия может привести к ПОТР и когнитивной дисфункции [31], что является препятствием для начала проведения ранней физиотерапии.

Эпидуральная блокада обычно осуществляется при титровании 200–300 мг лидокаина (2% раствор с эпинефрином) и/или 20–50 мг бупивакаина (0,5% раствор). После успешного попадания в эпидуральное пространство, прежде чем продвинуть катетер, иглу Туохи следует повернуть на 45° по отношению к операционному полю. С помощью этой манипуляции можно добиться распространения эпидуральной анестезии и аналгезии преимущественно на оперируемую конечность, минимизируя объем используемого локального анестетика для обеспечения анестезии и аналгезии в послеоперационный период [32]. Благодаря этой методике также значительно снижается частота развития задержки мочеиспускания в послеоперационный период [33].

Преимущество эпидуральной анестезии перед спинальной заключается в меньшей частоте развития гипотензии

и способности обеспечить анестезию в течение всего оперативного вмешательства. К тому же положение эпидурального катетера не мешает проведению физиотерапии в ранний послеоперационный период. Однако после этой процедуры релаксация мышц и моторный блок менее сильны, чем после проведения спинальной анестезии [34], а сильная релаксация позволяет осуществлять щадящие процедуры с минимальными разрезами. Эпидуральная анестезия с применением катетера при эндопротезировании суставов с большим успехом использовалась в медицинском центре Университета Раш в Чикаго (США) [35].

Периферическая блокада. Блокады бедренного, седалищного и поясничного сплетений были ранее описаны как эффективные методики устранения боли после ТАКС [36, 37]. Блокада бедренного нерва эффективна для ослабления боли в передней части колена, а блокада седалищного нерва — для уменьшения боли в задней его части [37]. Методика с однократным введением препарата обеспечивает более эффективную аналгезию, чем применение парентеральных опиоидов [5], действие которых ограничено продолжительностью локальной анестезии. Непрерывная инфузия локальных анестетиков через катетер обеспечивает наиболее благоприятный эффект в послеоперационный период [38]. Использование этой методики для блокады бедренного нерва после ТАКС способствует сокращению длительности госпитализации и связанных с ней затрат [11, 39].

Тотальная артропластика тазобедренного сустава

Наиболее приемлемыми методиками анестезии при ТАБС являются центральная нейроаксиальная блокада с использованием «минидозы» спинального анестетика либо эпидуральная анестезия с пропофолом и мидазоламом для седации [6, 8, 10]. При запланированной общей анестезии для обеспечения адекватной мобильности пациента в послеоперационный период необходимо тщательно индивидуально титровать анестетики и избегать применения опиоидов [10].

Периферическая блокада. Эффективной болеутоляющей методикой для щадящей ТАБС является комбинирование блока поясничного сплетения с размещением катетера в перинеуральном пространстве и блока седалищного нерва с парасакральным доступом [10]. Для этого используется локальный анестетик ропивакаин в дозе 15–17 мл (0,2% раствор) для болюсного введения в область поясничного сплетения и 5–7 мл — для блокады седалищного нерва [10]. Как альтернативный вариант может быть выполнена блокада подвздошной фасции, однако эта методика не обеспечивает адекватной анестезии запирающей мышцы и латеральных бедренных кожных нервов [16].

Методики анестезии во время операции. Независимо от того, по какому протоколу осуществляется анестезия, интраоперационное ведение больного должно преследовать цель обеспечить раннее восстановление и необходимое долечивание в амбулаторных условиях, а также, что важно, предотвращение синдрома ПОТР. Для уменьшения вероятности развития синдрома ПОТР и для раннего восстановления необходимо соблюдение следующих условий:

- минимизация использования опиоидов внутривенно во время операции;
- при осуществлении общей анестезии, в случае ее необходимости, избегание применения средств, способных привести к реверсу нейромышечного блока;

- предупреждение гипотензии путем оптимальной дозировки анестезирующих средств и проведения адекватной инфузионной и, по показаниям, вазопрессорной терапии.

Пациент во время операции получает также профилактические дозы противорвотных средств. Традиционно для предотвращения ПОТР используют блокаторы серотониновых рецепторов 3-го типа: ондансетрон — 4 мг внутривенно за 15 минут до окончания операции; дола-сетрон — 25–50 мг внутривенно после начала операции; гранисетрон — перед вводным наркозом, один или в комбинации с внутривенным введением после вводного наркоза 8 мг дексаметазона.

Для предотвращения ортостатической гипотензии в послеоперационный период у этих больных необходим контроль внутрисосудистого объема во время операции [40]. Его осуществляют при адекватном проведении инфузионной терапии. Учитывают анамнез заболевания, количество потерянной крови при операции, наличие заболеваний сердца или почек. В связи с этим протоколы инфузионной терапии включают введение 2500–3000 мл кристаллоидов и 500 мл коллоидов.

Профилактика гипотермии. В первую очередь необходимо обеспечить температурный контроль в операционной. Также используются различные устройства принудительного нагрева. Жидкости, вводимые внутривенно в операционной, должны быть подогреты. Во время обширных ортопедических операций умеренная гипотермия наблюдалась при больших потерях крови и обильных трансфузиях [41]. Кроме того, поддержание адекватной температуры в операционной снижает вероятность развития раневой инфекции [42].

Послеоперационный период

Подход к лечению боли в послеоперационный период зависит от того, какие мероприятия проводились во время операции. Для послеоперационной анестезии после эпидуральной или комбинированной спинально-эпидуральной блокады можно использовать уже введенный катетер. Обычно эффективной бывает комбинация локального анестетика бупивакаина (0,1% раствор) и опиоида фентанила (2–5 мкг/мл). Введение осуществляется со скоростью 6 мл/ч, затем — под контролем пациента в дозе 1 мл каждые 15 минут [43]. Авторы обзора удаляли эпидуральный зонд у пациентов, перенесших щадящую ТАКС, после первой физиотерапевтической процедуры. За 2 часа до удаления катетера эти больные получали 10–20 мг оксикодона перорально.

Пациенты с перинеурально введенным катетером обычно получают ропивакаин (0,2% раствор) в дозе 5 мл/ч с последующим введением его под их контролем по 5 мл с перерывом 60 минут. После проверки функциональности седалищного нерва можно использовать катетер, введенный перинеурально, для введения ропивакаина (0,1% раствор) в дозе 3 мл/ч. При выписке катетер удаляется. Пациенты, которым необходима непрерывная инфузия анальгетика для блокады бедренного нерва, после соответствующего обучения могут быть выписаны с последующим ее проведением на дому. В восстановительный период гидратационные мероприятия продолжают как в виде инфузионной терапии, так и перорально с приемом кофе, соков и безалкогольных напитков. Пациент получает предписание принимать после выписки целекоксиб в дозе 200 мг каждые 12 часов, ацетаминофен по

650–1000 мг каждые 6 часов в течение не менее 5 дней, при сильной боли — оксикодон по 5–10 мг каждые 4 часа. Перинеуральная инфузия для блокады бедренного нерва может поддерживаться в течение 48 часов после операции при использовании одноразовых инфузионных насосов.

Портативные инфузионные насосы

С внедрением портативных неэлектрических одноразовых инфузионных насосов [44] непрерывные инфузии локальных анестетиков госпитализированным и амбулаторным пациентам в ортопедии становятся все более популярными [38]. Преимущества таких насосов: легкий вес, небольшой размер, простота использования, независимость от внешнего электропитания, исключение ошибок программирования, одноразовое применение [44]. Отмечены значительные преимущества для пациентов, которым в послеоперационный период проводятся хирургические процедуры в амбулаторных условиях, в том числе перинеуральные инфузии локальных анестетиков с использованием упомянутых насосов. По заключению недавно выполненного систематического обзора 44 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2141 больного, использование этой методики уменьшает необходимое для введения количество опиоидов и интенсивность боли, сроки госпитализации, частоту ПОТР, увеличивает удовлетворенность пациентов и улучшает процессы восстановления. Авторы обзора считают целесообразным широкое внедрение данной методики [45].

Одноразовые насосы также имеют определенные недостатки: возможны неточности в расходе вводимого раствора; резервуар имеет фиксированный объем; нельзя изменить скорость потока и объем болюсной дозы, проследить историю потребности в анальгезии и определить будущую стоимость, комбинировать контролируемую пациентом анальгезию с фоновой инфузией [44, 46]. Недавно появились разработки, которые позволяют комбинировать непрерывную инфузию с контролируемым пациентом введением анальгетиков [47]. Хотя локальная анальгезия под контролем пациента обеспечивает адекватное обезболевание при амбулаторном лечении, неточный расход лекарственного средства, особенно при выполнении эпидуральной анестезии, может ограничить широкое распространение этой процедуры [48]. Безопасность данного прибора для проведения периферической блокады в амбулаторных условиях, в том числе и у пациентов с ТАС, должна быть дополнительно изучена.

Выводы

Клиницисты продолжают работать над совершенствованием и изменением хирургических методик эндопротезирования суставов. Таким образом, основой улучшения послеоперационных исходов является изменение парадигмы ведения больных. Тесное сотрудничество между врачами необходимо для достижения быстрого восстановления и успешного начала ранней физиотерапии после щадящих методик ТАС.

Подготовил Александр Корцыгин.

дайджест

дайджест

дайджест

Дополнительная терапия телмисартаном после перенесенного инсульта оказалась не эффективнее применения плацебо. Данные испытания PROFESS

В ряде крупных исследований, таких как PROGRESS, HOPE и MOSES, показано уменьшение риска развития повторного инсульта за счет снижения артериального давления (АД) и, возможно, дополнительных механизмов, связанных с подавлением ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Большинство участников этих испытаний перенесли инсульт за несколько месяцев или лет до включения в них. Таким образом, потенциальная эффективность блокады РАС сразу после инсульта четко не установлена.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо испытании PROFESS была изучена эффективность блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартана в профилактике повторного инсульта, других сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета при его назначении в первые 4 месяца после инсульта.

В исследование, проведенное в 695 центрах 35 стран, включали пациентов с недавно перенесенным ишемическим инсультом. В соответствии с факториальным дизайном 2 × 2 сравнивали следующие профилактические режимы: комбинация аспирина с дигидропиридамом замедленного высвобождения и клопидогрель; телмисартан и плацебо. Основными критериями включения были: возраст 55 лет и старше, давность ишемического инсульта менее 90 суток, стабильность состояния. После набора 6 тыс. участников эти критерии были расширены для больных в возрасте от 50 до 54 лет и для давности инсульта от 90 до 120 суток, если имелись еще не менее 2 дополнительных факторов риска. Участники рандомизировались на группы: аспирин + дигидропиридамон (фиксированная комбинация — 25 мг + 200 мг дважды в сутки) и клопидогрель (75 мг в сутки); телмисартан (80 мг в сутки) и плацебо.

Обследование участников проводили перед выпиской из стационара (или при амбулаторном визите через 1 неделю после рандомизации), через 1, 3, 6 месяцев испытания и далее каждые 6 месяцев. Среднее время наблюдения составило 30 месяцев (от 18 до 52 месяцев).

Дополнение получаемой пациентами антигипертензивной терапии телмисартаном вскоре после перенесенного инсульта не привело к снижению частоты развития повторного инсульта, основных сердечно-сосудистых событий и новых случаев сахарного диабета на протяжении 2,5 года такого лечения.

Среди возможных объяснений полученных результатов ученые отмечают следующие: относительно невысокое АД при включении в испытание и его небольшое снижение в течение исследования; меньший, чем в других испытаниях, срок вмешательства, что с учетом возможной временной зависимости эффективности БРА могло оказать влияние на конечные результаты; не исключено умеренное повышение риска при раннем назначении БРА, поскольку в сроки после 6 месяцев телмисартан был более эффективен, чем плацебо; меньшая приверженность участников к лечению, чем в других испытаниях (например, ONTARGET).

Yusuf S., Diener H.-C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* September 18, 2008; 359: 1225–1237.

Обзор статьи подготовлен интернет-журналом MedMir.com
«Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке»
www.medmir.com

Послеоперационная боль: переход от комплексного лечения к контекстно-зависимому

Согласно данным последних проверок, проведенных в Европе, лечение послеоперационной боли (ПОБ) осуществляется недостаточно адекватно. Анкетирование (PATNOS) по изучению этой проблемы показало, что ни в одном из учреждений в Европе не соблюдаются все требования безопасности, организации и эффективности лечения ПОБ. В Италии исследование качества лечения ПОБ, основанное на наблюдении (ITOSPOP), подтвердило эти выводы (Varrassi, Pasetto, Tufano). Ретроспективный анализ более 3 тыс. случаев острой боли в семи клиниках Италии показал, что даже крупные клиники, использующие комплексный подход, далеки от значимых достижений в решении проблемы лечения ПОБ (Fanelli et al., неопубликованные данные). Цель этого обзора состоит в том, чтобы подчеркнуть важность специализированного, целенаправленного лечения ПОБ. Исходя из ресурсов клиники, этот подход должен соответствовать обстоятельствам и быть индивидуально адаптированным к потребностям больного. При лечении ПОБ нужно стремиться к достижению следующих целей:

- контроль боли, особенно при движении;
- профилактика и лечение связанных с терапией побочных эффектов;
- выздоровление с последующим возвращением пациента к общественной жизни и прежним ежедневным нагрузкам.

Для достижения первой цели необходимы понимание механизмов, лежащих в основе болезненных ощущений, хирургических процедур, знание фармацевтических свойств болеутоляющих препаратов.

Знание истории болезни пациента помогает реализовать профилактику побочных эффектов.

Для реализации третьей цели необходимо разработать комплексные протоколы, дизайн которых должен основываться на выполняемых хирургических процедурах и быть согласованным со структурой организации.

Биохимия боли

Боль может быть идентифицирована на две категории: адаптивная, которая способствует защите организма и

заживлению тканей; неадаптивная — является составной частью заболевания и лишена целенаправленного значения. Ноцицептивная система обеспечивает мобилизацию организма при действии патологических стимулов. После повреждения тканей, например в послеоперационный период, ноцицептивная система активизирует их заживление; главная ее функция в этом случае — предупреждение контакта с раневой поверхностью. Болеутоляющая терапия проводится в целях уменьшения ощущения боли для облегчения движения и восстановления пациента без полного ее купирования.

Болевые стимулы преобразуются специальными, так называемыми болевыми рецепторами (свободные нервные окончания), которые характеризуются высоким порогом раздражения. После преобразования болевые сигналы проводятся через сенсорные нейроны первого порядка к заднему рогу спинного мозга; там они передаются ко вторичным нейронам. Последние либо вызывают активацию мотонейронов, либо стимулируют восходящие проводящие пути, проецирующиеся в коре большого мозга. Мозг человека обучается интерпретировать активность этого пути как неприятное ощущение — боль (рис. 1).

Трансдукция происходит, главным образом, при воздействии субстанций, выделенных из поврежденных клеток и нервных окончаний: ионов H^+ и K^+ , свободных радикалов, 5-гидрокситриптамина (серотонина), кининов, субстанции P (SP). Эти индуцирующие боль факторы вызывают деполяризацию сенсорных нейронов первого порядка. Простагландины (PG), производные арахидоновой кислоты по своей природе не являются веществами, вызывающими боль, но они играют важную роль в развитии периферической сенситизации, понижая клеточные пороги передачи (первичная гипералгезия, или периферическая гиперчувствительность), воздействуя также на болевые рецепторы. Первичные сенсорные нейроны (ноцицепторы) выпускают из своих окончаний в дорсальном роге спинного мозга большое количество нейромедиаторов, таких как SP, и возбуждающих аминокислот (глутамат и

¹ Section of Anesthesiology and Critical Care, Department of Surgical Sciences, University of Parma, Parma, Italy.

² 2nd Unit of Anesthesiology and Reanimation, General Hospital of Parma, University of Parma, Parma, Italy.

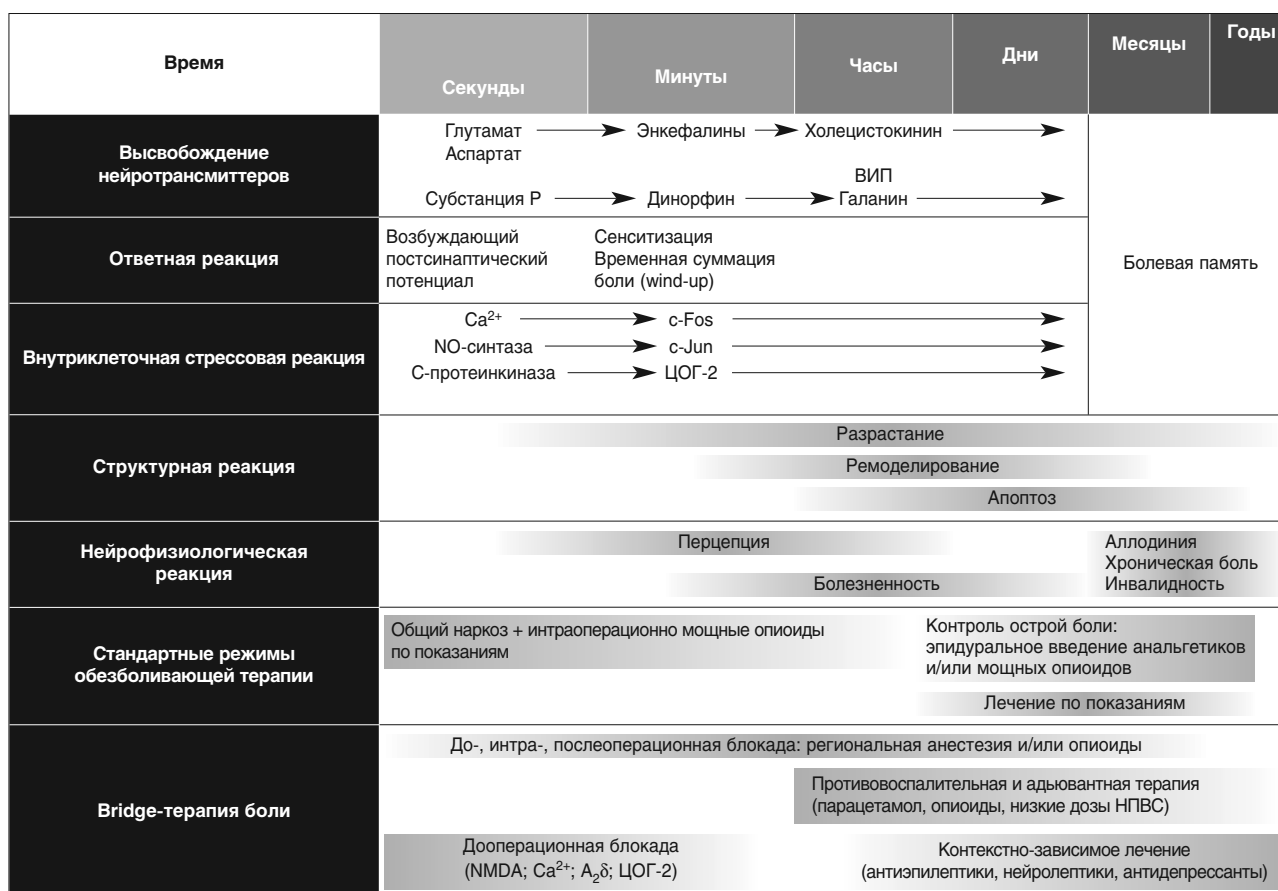


Рис.1. Патофизиология острой и хронической боли

Примечание. Схематически представлены процессы, приводящие к развитию постоянной боли при устойчивых повторных стимулах. На оси абсцисс — время происходящих процессов. В традиционных режимах болеутоляющей терапии, прежде всего, используют опиоиды во время операции и интенсивную аналгезию в первые несколько послеоперационных дней. Понятие «bridge-терапия» включает в себя использование лекарственных средств до операции, интра- и послеоперационное проведение блокады с региональной аналгезией и/или назначением опиоидов и продолженную терапию (до нескольких месяцев) после операции. Для уменьшения расхода опиоидов и увеличения качества контроля боли используют вспомогательные средства. ВИП — вазоактивный интерстициальный пептид.

аспартат), активируя вторичные нейроны. В нормальных условиях глутамат и аспартат связываются с рецепторами α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты или инотропными рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA), вызывая деполяризацию вторичных нейронов. Временная зависимость и амплитуда этого феномена пропорциональны продолжительности и интенсивности ноцицептивных стимулов. При мощных и повторяющихся стимулах возбуждающие аминокислоты достигают высоких синаптических концентраций. Это приводит к активизации низкоафинных метаболитных глутаматных рецепторов, что влечет за собой большой приток ионов Ca²⁺ в клетку. Возникает экспрессия c-Fos, NO-синтазы и гена циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с протекающей нейронной сенситизацией. Увеличение концентрации простагландина E₂ (PG E₂) и NO (первичные медиаторы) приводит к центральной сенситизации (вторичная гипералгезия). Супраспинальные нисходящие модулирующие проводящие пути идут от коры, околосредоводного серого вещества и гипоталамуса. Их первичными медиаторами являются γ -аминомасляная кислота, глицин, серотонин, эндорфины, норэпинефрин, соматостатин и галаин. Если в течение длительного времени стабильно сохраняются непрерывные стимулы, нейромодуляторная функция супраспинальной нисходящей системы может быть подавлена. Это заканчивается дальнейшей генной экспрессией, приводящей к увеличению

поступления Ca²⁺ в клетку, в то время как μ -рецепторы ослаблены.

Когда в результате неосторожного либо целенаправленного воздействия при хирургической процедуре повреждается нерв, пострадавшие и прилежащие к ним первичные сенсорные нейроны начинают возбуждаться спонтанно — появляется ощущение спонтанной боли. Нейроиммунная реакция активизирует прилегающие к нервным окончаниям макрофаги, которые выделяют фактор некроза опухоли. Глия воспаляется и становится чувствительной. После этого ощущение острой боли может стать постоянным, появляются признаки воспаления или нейропатии. Таким образом, адаптивные процессы становятся патологическими. Поскольку химические вещества, участвующие в ощущении острой боли, разнообразны, болеутоляющая терапия может состоять из двух или больше препаратов с различными механизмами действия и синергическими эффектами. Это рациональное обоснование мультифармакологического подхода в терапии. ПОБ характеризуется отсутствием болевых ощущений в покое и резким их возникновением при движении или мышечном сокращении в области оперативного вмешательства («incident» pain), несмотря на множество проводящих путей. Цель болеутоляющей терапии состоит в том, чтобы уменьшить интенсивность боли. Эффективность болеутоляющего лекарственного средства определяется его способностью облегчить мобильность и восстановление функции.

Предупреждающая, профилактическая и защитная аналгезия: уменьшение риска хронизации боли

Теоретической основой концепции предупреждающей аналгезии является гипотеза, согласно которой болевые стимулы, не купированные дооперационным назначением анальгезирующего средства, приводят к сенситизации и нейропластическим процессам, что, в свою очередь, может завершиться увеличением интенсивности и продолжительности боли в послеоперационный период. Многие авторы, занимавшиеся изучением эффектов назначения анальгетиков в разное время (до операции, в ходе ее проведения или после нее), не отметили разницы в эффективности [5]. При проведении профилактической аналгезии только в послеоперационный период в виде назначения местных анестетиков с опиоидом и парацетамолом или нестероидным противовоспалительным средством (НПВС) отмечено лучшее качество контроля боли и центральной сенситизации [6]. Профилактическая аналгезия преследует три цели: уменьшение боли после повреждения тканей, предупреждение центральной сенситизации и снижение частоты развития воспалительных осложнений и хронизации боли [7].

Несмотря на использование профилактической анестезии, у некоторых пациентов в послеоперационный период боль носит постоянный характер [8]. Главные причины этого — неадекватные проведение болеутоляющей терапии, выбор методики анестезии, использование хирургических приемов с высоким риском травмирования нервных волокон.

В том случае, когда в послеоперационный период риск хронизации боли высокий, необходимо профилактическое лечение дополнить защитной противоболевой терапией (антигипералгезивной): габапентин, прегабалин, антагонисты NMDA-рецепторов [9].

И хотя интенсивную противоболевую терапию нельзя продлить на неопределенный срок, аналгезия должна быть продолжена в течение всей фазы заживления с использованием понижающих методик — замены препарата или пути его введения (эпидуральное или внутривенное введение заменить на пероральный прием). Весь процесс от профилактической до защитной терапии с понижающими методиками называется bridge-терапией боли (рис. 1).

Антигипералгезические препараты для защитной аналгезии

Против гипералгезии чаще всего используют кетамин. Он является антагонистом NMDA-рецепторов и может уменьшить интенсивность гипералгезии после стимуляции μ -опиоидных рецепторов агонистами короткого действия, такими как ремифентанил (в большей степени) и суфентанил и фентанил (в меньшей). Назначение этого препарата в послеоперационный период после нагрузочной (0,5 мг/кг) в поддерживающей дозе 2–10 мг/кг в минуту способствует уменьшению гипералгезии и аллодинии у больных, перенесших торакальную или абдоминальную операцию [10, 11]. При этом доза может меняться в зависимости от времени воздействия и количества введенных опиоидов короткого действия.

Декстрометорфан имеет аналогичный механизм действия с более низким сродством с NMDA-рецепторами. При пероральном приеме он быстро всасывается в кишечнике и проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Согласно систематическому обзору данных о применении декстрометорфана при острой ПОб этот препарат можно безопасно использовать в качестве дополнения к опиоидной аналгезии [12].

Аналогично кетамину и декстрометорфану ионы магния также могут блокировать NMDA-рецепторы. Поскольку у людей магния с трудом проникает через ГЭБ, до конца не ясно, связаны ли ее эффекты с антагонизмом NMDA-рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС). В нескольких клинических исследованиях сообщается об увеличении послеоперационной аналгезии, но не доработан оптимальный режим дозирования [13].

Габапентин — антиэпилептическое средство третьего поколения, структурный аналог γ -аминомасляной кислоты — важного нейромедиатора ЦНС. Уменьшение повышенной нейронной возбудимости происходит за счет ингибирования $A_2\delta$ -субъединицы Ca^{2+} -каналов. В послеоперационный период наиболее полезна его способность активировать нисходящие тормозные пути, что объясняет их совместимость с опиоидными анальгетиками [14]. Новым лекарственным средством, аналогичным по структуре габапентину, является прегабалин. Его главные преимущества — более быстрое начало действия и меньшее количество побочных эффектов [15].

Общепринятые болеутоляющие препараты

В ежедневной практике анестезиологии при решении вопроса о лечении ПОб, как правило, исходят из того, каким было хирургическое вмешательство — малым или обширным. Существует много факторов, влияющих на интенсивность боли: возраст, пол, болевые синдромы в анамнезе, вид и тип хирургического подхода, культурные факторы и уровень беспокойства. Оптимальное лечение можно обеспечить только с учетом всех сопутствующих факторов [16].

В качестве препаратов первой линии при боли после хирургического вмешательства используются НПВС. Они представляют собой смесь кислот с анальгетическими, жаропонижающими и противовоспалительными свойствами, механизм их действия связан с торможением синтеза простагландинов. Фермент ЦОГ-2 является основной мишенью НПВС. В поврежденных тканях он не определяется в течение нескольких часов после начала действия вредного стимула. Этим можно объяснить недостаточную эффективность этих препаратов, что не позволяет им стать приоритетными [17].

Парацетамол оказывает жаропонижающее и болеутоляющее действие, однако лишен противовоспалительного эффекта. Механизм его действия в последнее время связывают с преимущественным воздействием на ЦОГ-2 и ЦОГ-3, что объясняет его выраженную жаропонижающую способность. Анальгетический эффект происходит при активации нисходящих серотонинергических тормозных путей и ингибировании центральной NO-синтазы [18]. Как и другие анальгетики, парацетамол в исследованиях при купировании боли дает различные результаты. По показателю числа пролеченных больных на одного излеченного можно судить, что парацетамол более эффективен при эпизиотомии или абдоминальной боли, чем при боли после ортопедического оперативного вмешательства или экстракции зуба [19, 20]. Разница в эффективности объясняется различной ролью в возникновении ПОб периферических изоферментов ЦОГ.

Таблица. Протоколы лечения боли в послеоперационный период

Период		Тяжелая ПОБ: методы лечения		
Запланированное интраоперационное лечение		ОА + РА Только РА	ОА или интраспинальная + опиоиды интратекально	ИЦК ОВА*
Дооперационное лечение	Абдоминальная/торакальная хирургия	ТЭА: концентрированный раствор МА (0,5–1 мл/мин) + суфентанил в дозе 0,1–0,2 мг/кг ППНБ (паравертебральная): концентрированный раствор МА (5 мл/мин)	Морфин по 200–500 мг**	Кетамин (нагрузочная доза — 0,5 мг/кг)*** Габалентин по 600 мг**** Прегабалин по 150 мг****
	Ортопедия	ППНБ: концентрированный раствор МА	Морфин в дозе 200–500 мг** Суфентанил в дозе 2,5–5 мг	
Интраоперационное лечение		ОА + РА Только РА		ОА + кетамин в дозе 2–5 мг/кг в час + эпизодически морфин по 0,15 мг/кг
Послеоперационное лечение		ТЭА: низкая концентрация МА + суфентанил в дозе 0,3–0,5 мг/кг ППБ: низкая концентрация МА ПК(Р)А в любое возможное время	Необходимость анальгетического эффекта 4 часа — суфентанил, 19 часов — морфин Решение вопроса о ПКА с опиоидами	Возможно продолжение введения кетамина до 24 часов Продолжение введения прегабалина
		Парацетамол в дозе 1г/сут на 4 введения (3 раза в день в послеоперационный период) Терапия спасения: НПВС (например, кеторолак по 7,5 мг по показаниям каждые 6 часов)		
		Последующее наблюдение	В течение первого дня каждые 4 часа	
Период		ПОБ легкой — средней интенсивности: методы лечения		
До-, во время операции		Однократно ПНБ или инфилтративная блокада МА при возможности		
Послеоперационный период и период снижения тяжелой ПОБ		Парацетамол в дозе 1г/сут на 4 введения (3 раза в день в послеоперационный период) Контролируемое/длительное введение опиоида Терапия спасения: НПВС и/или опиоиды		

Примечания: ОА — общая анестезия; РА — региональная анестезия; ИЦК ОВА — инфузия по целевой концентрации для общей внутривенной анестезии; ТЭА — торакальная эпидуральная анестезия; МА — местный анестетик; (П)ПНБ — (продолжительная) периферическая нервная блокада; ПК(Р)А — (региональная) анестезия, контролируемая пациентом.
* — До-, интра- и послеоперационное введение кетамина по протоколам ОА + РА в качестве вспомогательного средства; ** — мониторинг в отделении интенсивной терапии (18–24 часа) с рекомендуемой дозой > 200 мг; *** — начало — до инфузии ремифентанила, окончание — не ранее ее прекращения; **** — начало — до операции, окончание — не ранее выписки.

Внутривенное введение парацетамола и НПВС позволяет уменьшить количество применяемых опиоидных анальгетиков (на 25 и 30% соответственно) [21]. Этот синергический эффект проявляется через 4 часа после их первичного назначения [22]. Ингибирование центральных изоферментов ЦОГ препаратами обоих классов приводит к увеличению продукции 12-липооксигеназы. При этом μ -опиоидный рецептор активизирует потенциалзависимый K^+ с последующими гиперполяризацией и ингибированием высвобождения нейротрансмиттеров [23].

Основной группой препаратов для проведения послеоперационной анестезии остаются опиоиды. Механизм их действия заключается в гиперполяризации первичных и вторичных чувствительных нейронов и ингибировании синаптической передачи. Опиоиды имеют сродство к μ -опиоидным рецепторам, вследствие чего первоначально повышается активность протеина G, затем ингибируется отток K^+ из клетки и приток в клетку Ca^{2+} . Опиоиды также стимулируют супраспинальную нисходящую ингибиторную систему, что вызывает дальнейшее увеличение гиперполяризации вторичных нейронов и высвобождения ими серотонина (5-HT) и глицина [24]. Несмотря на то что *in vitro* опиоидные рецепторы терминальных отделов проявляют активность, они не способны оказывать влияние на воспалительную реакцию, и это объясняет их недостаточную эффективность в устранении боли, возникающей при движении [24].

Как указано выше, большие дозы μ -агонистов короткого действия могут привести к гипералгезии. Быстрая элиминация опиоидов может вызвать нарушение равновесия между анти- и проноцицептивной активностью

сигнального пути. В дополнение к сказанному о роли кетамина следует отметить, что назначение N_2O в комплексе с ингалируемыми препаратами низкой концентрации может оказать антигипералгезивное действие [25].

Морфин — основной препарат в лечении ПОБ — обычно используется для внутривенной контролируемой пациентом анальгезии (ПКА) или путем нейроаксиального введения. При ПКА он дает лучшие результаты, по субъективному ощущению пациентов, чем непрерывная инфузия [26]. Также ПКА способствует сокращению промежутка времени между возникновением боли и введением дополнительного обезболивающего средства. Эта методика показала хорошие результаты с введением фентанила посредством трансдермального электрофоретического механизма [27]. Когда источником ноцицептивного стимула является висцеральная боль, хорошие результаты дает интратекальное введение малых доз опиоидов (морфин в дозе 100–200 мг) [28].

Важную роль в уменьшении боли, гормонального стресса и симпатических реакций во время или после хирургического вмешательства играют растворы местных анестетиков, введенные эпидурально или перинеурально [29, 30]. Обычно интраоперационно вводят высокую дозу анестетика с постепенным ее снижением в послеоперационный период для уменьшения моторно-сенсорного блока. Лучший результат достигается при нейроаксиальном инфузионном введении раствора местного анестетика с липофильными опиоидами, такими как суфентанил и фентанил в адекватных концентрациях (таблица) [31, 32].

Традиционно в ближайший послеоперационный период проводили контролируемое введение опиоидов.

В некоторых исследованиях подтверждено, что контролируемое введение оксикодона может быть полезно в лечении ПОБ в случаях, когда фентанил использовался для поддержания анестезии. При назначении до операции его плазменная концентрация бывает достаточной для обеспечения послеоперационной анальгезии и лечения гипералгезии после короткого (1–2 часа) оперативного вмешательства [33]. Кроме того, контролируемое введение опиоидов является оптимальным выбором для уменьшения боли в поздний послеоперационный период и период восстановления после ортопедических и хирургических процедур [34].

Адьювантные препараты — средства, которые могут использоваться в лечении боли, но не являются анальгетиками. Антигипертензивный препарат с негативной хронотропной активностью клонидин имеет также антиноцицептивные свойства. В спинном мозге он активирует α_2 -адренергические рецепторы с последующим высвобождением ацетилхолина, который действует на мускариновые и холинолитические рецепторы с болеутоляющим эффектом. Клонидин также может воздействовать на имидазолиновые рецепторы. Существенно увеличивалась продолжительность блока при добавлении его к локальным анестетикам для эпидуральной или перинеуральной анестезии. Увеличение продолжительности перинеуральной блокады достигалось при использовании клонидина в низкой дозе (2 мг/кг). На основании экспериментального исследования можно предположить, что потенцирование действия лидокаина клонидином при проведении нервной блокады происходит за счет ингибирования активизированного гиперполяризации катионного тока без воздействия на α_2 -адренергические рецепторы [35].

Дексаметазон — синтетический глюкокортикоид с высоким потенциалом, большой продолжительностью действия (период полураспада — 2 суток) и низкой минералокортикоидной активностью. Этот препарат блокирует синтез простагландина, однако выраженными болеутоляющими свойствами не обладает. В недавнем проведенном исследовании он не уменьшал ПОБ после лапароскопической холецистэктомии. Главное преимущество назначения дексаметазона в послеоперационный период — это его способность уменьшать тошноту и рвоту (ПОТР) [36].

Доказательная медицина и послеоперационная боль: принципы терапии

На основании доказательств, представленных в медицинской литературе, можно сформулировать несколько выводов.

1. Терапия, основанная на синергическом взаимодействии двух или более препаратов, дает лучший результат, чем монотерапия [4].
2. При использовании НПВС и парацетамола уменьшается расход опиоидов.
3. Назначение опиоидов посредством системы ПКА способствует большему облегчению состояния пациента, чем непрерывная инфузия, однако эта методика не уменьшает расход опиоидных анальгетиков [26].
4. Торакальная эпидуральная блокада локальными анестетиками и опиоидами в абдоминальной, торакальной и сосудистой хирургии улучшает восстановление кишечника, а также уменьшает риск побочных сердечно-сосудистых событий и персистирования боли [37, 38].
5. Непрерывная блокада периферического нерва (НБПН) обеспечивает хороший контроль ПОБ и укорачивает

восстановительный период после ортопедического оперативного вмешательства [39].

Без адекватного уровня контроля боли преимущества этих методик не всегда очевидны.

Способ введения анальгетиков и хирургический подход

Несмотря на то что рекомендуется использовать несколько анальгетических средств, при выборе препаратов и путей их введения необходимо ориентироваться на тип хирургического вмешательства и исходить из запасов, имеющихся в клинике. Не все препараты и методы их введения могут безопасно использоваться в разных условиях. Положительные результаты контролируемых испытаний не всегда могут быть получены в условиях недостаточного обеспечения для адекватного ведения и реабилитации больных.

Торакальная хирургия

Боль после торакальной операции характеризуется высокой интенсивностью, которая зависит от примененной хирургической методики. Боль после торакотомии обычно бывает наиболее интенсивной и постоянной. Региональная анестезия в отличие от интравенозной ПКА и субарахноидального введения опиоидов дает лучшие результаты. Эпидуральная анальгезия липофильными опиоидами и раствором местных анестетиков или продолжительная паравerteбральная блокада путем инфузии местных анестетиков могут применяться в комплексе с системными НПВС или парацетамолом с опиоидами [40, 41]. Этот режим можно поддерживать до удаления дренажной трубки. Несмотря на рано начатое интенсивное лечение, многие пациенты испытывают боль в течение недели после выписки. Таким образом, болеутоляющая терапия с парацетамолом и опиоидами должна продолжаться не менее 7–14 дней после выписки [42]. В торакальной хирургии используется интратекальное введение морфина в дозе 300–500 мг. Эта методика обеспечивает облегчение боли только в течение 12–20 часов, что часто делает необходимым проведение внутривенной ПКА с опиоидами в комбинации с неопиоидным препаратом [43]. Продолжающееся воспаление может препятствовать адекватному лечению ПОБ (проведению переходной терапии). Эффективная болеутоляющая терапия может маскировать манифестацию невропатического синдрома при повреждении нерва [44, 45]. Минимальные инвазивные технологии при заболеваниях легких, такие как торакоскопия с видеосопровождением, приводят к возникновению ПОБ от умеренной до тяжелой, аналогичной по интенсивности боли после обширной открытой хирургической процедуры, но менее продолжительной. Поэтому однократная паравerteбральная блокада местным анестетиком в сопровождении внутривенного или перорального опиоида и парацетамола до прекращения дренажа может быть более полезной. Назначения НПВС необходимо избегать из-за их влияния на плевральные воспалительные процессы, которые являются частью процесса заживления [45].

Сосудистая хирургия

Эпидуральная анальгезия смесью местных анестетиков и опиоидов — лучший способ лечения ПОБ и боли в период реабилитации после обширного оперативного вмешательства на аорте или периферических сосудах [38].



Абдоминальная хирургия

После лапароскопии брюшной полости эпидуральная анестезия эффективнее уменьшает боль и является более предпочтительной, чем ПКА с внутривенным введением опиоидов [37]. После лапароскопической колэктомии можно использовать эпидуральную анестезию или ПКА с внутривенным либо трансдермальным электрофоретическим введением опиоидов в комбинации с парацетамолом или НПВС [37]. В абдоминальной хирургии редко встречается персистирующая боль, поэтому для решения вопроса о необходимости проведения защитной аналгезии требуются дополнительные исследования. Фактически, кетаминую инфузию после открытого хирургического вмешательства можно считать обязательной только при использовании ремифентанила и/или наличии противопоказаний для проведения эпидуральной аналгезии [46].

Ортопедия

Боль после ортопедической операции характеризуется высокой интенсивностью при движении, что может нарушить восстановление. В этих случаях очень эффективна эпидуральная анестезия. При проведении тромбопрофилактики в большом объеме, снижении гемодинамики, риске задержки мочевого выделения рекомендуется использовать НБПН местным анестетиком [47]. Этот подход включает в себя назначение пероральных или трансдермальных опиоидов и парацетамола по строго установленной схеме, а также НПВС внутривенно в качестве средства спасения [48]. Для контроля боли эффективно использовать ПКА опиоидами путем внутривенного или трансдермального введения [49]. Целесообразность применения в послеоперационный период низких доз кетамина остается под вопросом [50, 51].

После удаления катетера из перинеурального пространства и в ранний реабилитационный период контролировать боль можно путем назначения пероральных форм анальгетиков. По утверждению некоторых авторов, ингибиторы ЦОГ-2 в комплексном лечении играли решающую роль в ослаблении боли при некоторых хирургических осложнениях, включая комплексный регионарный болевой синдром и персистирующую боль. Эти препараты блокируют синтез простагландинов, который обычно происходит в течение 3–4 месяцев после операции [52]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут также снизить риск развития сердечно-сосудистых событий при долгосрочном их приеме пациентами групп высокого риска. Необходимы дополнительные исследования по оценке безопасности этих препаратов.

Амбулаторная хирургия

Обзор McGrath показал, что 30% пациентов после малых операций переносят боль от умеренной до тяжелой [53]. Боль после малой операции или манипуляции в амбулаторных условиях тяжелее поддается контролю, так как многие из вышеописанных методик недоступны или слишком опасны при таких хирургических процедурах, как холецистэктомия или геморроидэктомия.

В амбулаторной хирургии применяется инфльтрационная анестезия местными анестетиками и назначаются другие препараты, такие как оксикодон, кодеин, трамадол, парацетамол и НПВС или их комбинации [54]. При малых лапароскопических абдоминальных вмешательствах оксикодон и НПВС вводят до операции для уменьшения боли и гипералгезии после инфузии ремифентанила. Режим

комбинирования опиоидов с различными препаратами может обеспечить наиболее быстрое восстановление [33, 55].

В таблице суммированы рекомендуемые протоколы контроля боли при различных хирургических вмешательствах. Выбранная тактика должна соответствовать ресурсам и возможности ведения пациента в послеоперационный период.

Профилактика и лечение побочных эффектов

Для улучшения клинических исходов в хирургии профилактика и лечение побочных эффектов, как и контроль боли, имеет большое значение. Такое тяжелое осложнение, связанное с опиоидами, как дыхательная недостаточность, встречается редко, но у многих пациентов в послеоперационный период возникают ПОТР, динамическая непроходимость кишечника и задержка мочевого выделения, которые увеличивают дискомфорт и продолжительность госпитализации. Параллельное использование региональной анестезии, НПВС и парацетамола уменьшает потребность в опиоидах и число связанных с ними осложнений. Задержка мочевого выделения и ортостатическая гипотензия — потенциальные осложнения эпидуральной анестезии. В торакальной и абдоминальной хирургии для предотвращения чрезмерного распространения блока по хвостовой части спинного мозга необходимо установление катетера в межпозвоночный промежуток [56]. Непрерывная блокада предпочтительна при оперативном вмешательстве на конечности, в торакальной хирургии — для предотвращения гипотензии [57].

Периферические антагонисты опиоидов, такие как алвимопан и метилналтрексон, могут применяться в абдоминальной хирургии для предотвращения проникновения опиоидов через кишечный барьер [58]. Для стандартизации режимов их использования необходимы дополнительные исследования.

Потерю крови через дренаж и при коагулопатиях можно уменьшить путем коррекции графика приема НПВС и парацетамола, используя последние в качестве препаратов спасения [21, 59].

ПОТР — симптомокомплекс, развитие которого зависит от многих факторов: возраста больного, пола, кинеза в анамнезе, курения. Кроме того, на риск возникновения ПОТР оказывают влияние тип хирургического вмешательства и вид анестезии. Данные состояния могут быть предотвращены и устранены в соответствии с протоколами лечения осложнений. Используются антисеротонинергические препараты, которые могут уменьшить либо заблокировать эффекты парацетамола и трамадола [60].

Переход от комплексного лечения к контекстно-зависимому

Несмотря на преимущества рассмотренных методик, доказанные в клинических испытаниях, в обычной клинической практике лечение ПОВ не всегда бывает адекватным. Каковы причины этого?

В крупных европейских клиниках в должном объеме не выполняются практически все из следующих условий: наличие протоколов исследований, объединяющих все общие аспекты, включая точные критерии использования протоколов лечения, алгоритмы лечения сильной боли и наблюдения за побочными эффектами; детальные указания относительно послеоперационного периода; полный сбор информации о пациенте и получение его

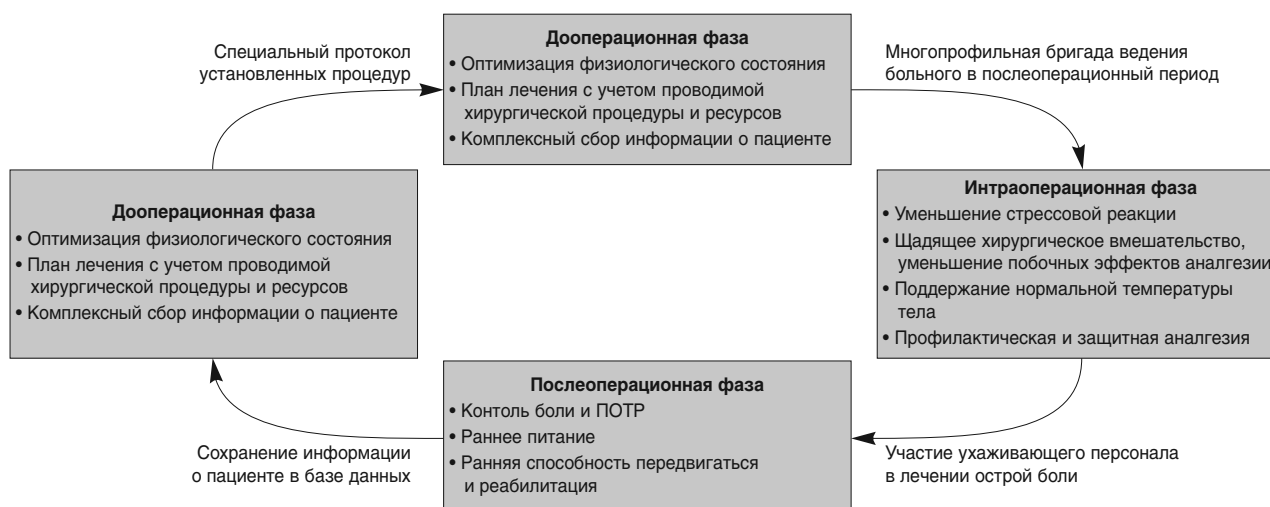


Рис. 2. Эффективный цикл ведения больного после операции

согласия на проводимое лечение (сотрудничество с пациентом); строгое выполнение всех алгоритмов [1].

Боль должна рассматриваться как хирургическое осложнение наряду с функциональными нарушениями и побочными эффектами лекарств, которые также усложняют восстановление организма. Воспринимать боль следует как ожидаемый побочный эффект хирургического лечения и проводить ее активную профилактику и лечение. Для оптимизации лечебного процесса, психофизического статуса пациента, минимизации стресса, обеспечения раннего восстановления и питания необходим комплексный подход.

Без структурированных медицинских протоколов ведения послеоперационного периода и выполнения неотложных мероприятий трудно или вообще невозможно обеспечить выздоровление пациента за время пребывания его в стационаре (например, при использовании регионарных

методик, направленных только на контроль боли или некоторых параметров восстановления) [29]. Лишь хорошо обученный персонал сможет правильно отреагировать на изменения в организме больного, в том числе индивидуальные изменения характеристик боли и ее восприятия, побочные события и их влияние на восстановление (рис. 2). Для правильного составления протоколов реабилитации необходимо продолжительное наблюдение. Так, нецелесообразно использовать алгоритмы, направленные на достижение фиксированного уровня боли (то есть, лечить только тогда, когда боль по визуальной аналоговой шкале > 40 мм). Боль следует оценивать индивидуально у каждого пациента, ориентируясь на его ощущение комфорта и запланированную программу восстановления (необходимо провести коррекцию лечения, если пациент сообщает о незначительной боли, но у него возникают затруднения при выполнении функциональных проб). Таким образом, интенсивный, целенаправленный, последовательный подход к лечению имеет большее значение, чем профилактические методики. Напротив, профилактика боли при отсутствии адекватного контроля может привести к побочным эффектам (например, глубокий моторный блок), которые усложняют восстановление больше, чем неэффективное лечение другими методами.

При контекстно-зависимом подходе к лечению начинать необходимо с рассмотрения патофизиологических и биохимических особенностей возникающей боли при выбранном типе хирургического вмешательства (рис. 3). Для безопасного и эффективного применения методик необходимо владеть информацией относительно ресурсов клиники. Период реабилитации должен быть спланирован таким образом, чтобы обеспечить постоянный контроль и непрерывную профилактику боли (bridge-терапия).

Выздоровление — многофакторный процесс, в котором лечение боли нередко занимает одно из ведущих мест. При снижении риска хронизации боли и связанной с ней дисфункции обеспечивается раннее возвращение пациента к обычным нагрузкам и должное качество жизни в послеоперационный период.



Рис. 3. Концепция контекстно-зависимого лечения послеоперационной боли

Список литературы находится в редакции.

Minerva Anestesiologica. — 2008. — Vol. 74, № 9. — P. 489–500.



Г.Г. Рошін, М.І. Тутченко, Д.В. Рудик, Н.І. Іскра, С.О. Каленик, В.Ю. Кузьмін,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Лікувальна тактика у ранній післяопераційний період у хворих із синдромом портальної гіпертензії, ускладненим кровотечею

Неабияку увагу привертає до себе дифузний процес, що характеризується фіброзом і зміною нормальної архітекτονіки печінки з утворенням структурно аномальних вузлів. Мова йде про цироз печінки. За статистичними даними, на сьогодні він займає четверте місце серед причин смертності хворих віком після 40 років.

Цироз печінки — це поліетіологічне захворювання. У його розвитку певну роль відіграють вірусний гепатит (В, С, Д), алкоголь, генетично зумовлені порушення обміну речовин (недостатність α_1 -антитрипсину, галактоземія, гемохроматоз, гепаторетикулярна дегенерація, глікогеноз), застійна серцева недостатність, захворювання жовчних шляхів, токсичність деяких медикаментів.

Цироз печінки має прогресуючий перебіг, який визначається активністю патологічного процесу, вираженістю печінково-клітинної недостатності, розвитком портальної гіпертензії. Термін формування цирозу різної етіології становить від декількох місяців до 10–15 років.

Найважливішою ознакою, яка відрізняє цироз печінки від хронічного гепатиту, є вузлова трансформація органа. Циротичні вузли у печінці не мають нормальної долькової структури і оточені фіброзною тканиною. Вони можуть містити аномально розташовані портальні тракти й еферентні вени та не є істинно регенеративними, тому що відновлення нормальної паренхіми печінки не відбувається. Патологічний процес починається з некрозу гепатоцитів, який стимулює регенерацію клітин печінки у вигляді концентричного збільшення збереженої ділянки паренхіми, що призводить до утворення псевдодольок. Крім того, некроз гепатоцитів є однією з основних причин запальної реакції, яка сприяє перичелюлярному фіброзу і стисканню венозних судин сполучною тканиною. Порушення гемодинаміки, в свою чергу, спричиняє утворення нових некрозів, і процес набуває характеру ланцюгової реакції, в якій дія первинного етіологічного фактора вже не має значення.

Більше 60% випадків уперше виявленого цирозу печінки складають ускладнені форми, серед ускладнень найбільш частим і прогностично важливим є синдром портальної

гіпертензії. Саме він надалі стає не тільки провідним клінічним синдромом, а й визначає прогноз захворювання, якість і тривалість життя хворого. У разі наявності варикозно розширених вен стравоходу ризик виникнення першої кровотечі становить 15%, а при «великих варикозах» — 30% і більше [2, 5, 6, 9].

Як при хірургічному, так і при консервативному лікуванні дуже високою залишається летальність, яка залежить від ступеня порушення функції печінки: при стадії А за класифікацією Child — Pugh помирає 15% хворих, стадії В — 20–30%, стадії С — 40–50% [3]. За іншими даними летальність при кровотечі досягає за класом А 30%, класом С — 75% [1]. У той же час при виключно консервативному лікуванні летальність у 3 рази вища, ніж при хірургічному [7, 8].

Клініко-морфологічна класифікація цирозу печінки

Морфологія

Портальний, постнекротичний, змішаний, біліарний

Етіологія

Вірусний гепатит, зловживання алкоголем, інтоксикації, аліментарний дисбаланс, ендокринні та метаболічні порушення, недостатність кровообігу в печінці, обтурація, інфекція в печінці

Клінічний перебіг

Прогресуючий, стабільний, регресуючий

Фаза

Активна, неактивна

Стадія хвороби

Початкова, сформованого цирозу, дистрофічна

Функція печінкових клітин

Компенсована, декомпенсована, гепатоцелюлярна недостатність

Стан портального кровообігу

Внутрішньопечінковий, змішаний блок

Гіперспленізм

Є, немає

Для всіх клінічних форм цирозу печінки характерним є синдром портальної гіпертензії. Він проявляється метеоризмом, болем у надчеревній ділянці, відчуттям тяжкості у правому підребер'ї (спленомегалія), асцитом, варикозним розширенням вен стравоходу, шлунка, прямої кишки, розширенням вен черевної стінки («голова медузи»).

Крім того, існує ще морфологічна класифікація цирозів печінки (Акапулько, Мексика, 1974), яка поділяє їх на крупновузловий (макронодулярний), дрібновузловий (мікронодулярний) і змішаний.

Клінічні прояви цирозу печінки залежать від його стадії, активності і ступеня порушення функції печінки.

Характерними скаргами на початкових стадіях цирозу печінки є здуття живота, відчуття тяжкості та біль у верхній половині живота, схуднення, астенизація. При об'єктивному дослідженні прощупують збільшену щільну печінку, іноді — збільшену селезінку. Асцит буває рідко.

У стадії розгорнутих клінічних проявів відмічаються такі синдроми: астеновегетативний, диспептичний, гепатомегалічний, холестатичний, геморагічний, гіперспленізм, цитолітичний, печінково-клітинної недостатності, мальабсорбції.

Діагностичне значення мають також «малі ознаки» цирозу: телеангіектазії, гінекомастія, «печінкові долоні», контрактура Дююїтрена, відсутність росту волосся на грудній клітці та пахових ділянках.

Проведений нами аналіз результатів лікування 1025 хворих із синдромом портальної гіпертензії, ускладненим кровотечею, показав тенденцію до зростання частоти захворювання на цироз печінки і високу летальність (таблиця).

Лікування багатьох хворих включало глюкокортикоїди та імунодепресанти. Пацієнтам із компенсованим, субкомпенсованим неактивним або мінімально активним цирозом печінки ці препарати не призначали. Також їх не застосовували при декомпенсованому цирозі печінки, особливо у термінальній стадії. Із глюкокортикоїдів використовували преднізолон у дозі від 20 до 60 мг/добу — залежно від форми захворювання. Тривалість курсу лікування — від 3 місяців до кількох років із прийомом підтримуючої дози (7,5–10 мг). Разом із преднізолоном застосовували азотіопрін (імуран) у добовій дозі 100–150 мг, яку знижували до підтримуючої — 12,5 мг. Для зменшення синтезу сполучної тканини у печінці хворі приймали колхіцин, при асциті — сечогінні (верошпірон, фуросемід, урегін), а також білкові препарати (нативну плазму і 20% розчин альбуміну). У разі неефективності вдавалися до абдомінального лапароцентезу. У пацієнтів із проявами холестази застосовували холестирамін, білігнін, сорбенти, антигістамінні препарати. Проведений аналіз показав, що лікування у більшості випадків мало симптоматичний характер.

Згідно з рівнянням Лапласа, яке демонструє механізми реалізації факторів портальної гіпертензії та виникнення розривів варикозних вен, розрив будь-якої судини пов'язаний з дією сили, направленої вздовж її стінки. При цьому напруження (Т) прямо пропорційна градієнту тиску між внутрішньосудинним і внутрішньостравохідним тиском (Tr) і радіусом (R) судини та зворотно пропорційна товщині судинної стінки (W):

$$T = Tr \times R/W.$$

При збільшенні портального та інтравазального тиску діаметр судин збільшується, а їх стінки стоншуються. Виходячи з формули Лапласа, портосистемне шунтування і фармакотерапія зменшують портальний тиск і, таким чином, приводять до зменшення показника Tr, тоді як

Таблиця. Динаміка поступлення хворих із кровотечами з варикозно-розширених вен стравоходу та шлунка і летальність при цирозі печінки

Рік	Поступило хворих	Померло
2001	101	40 (39,6%)
2002	108	54 (50,0%)
2003	94	51 (54,2%)
2004	104	49 (47,1%)
2005	181	75 (41,4%)
2006	188	70 (37,2%)
2007	239	125 (52,5%)

склеротерапія ініціює скорочення судини, потовщення венозної стінки і посилення каркасних властивостей оточуючих тканин. У той же час операції портосистемного шунтування супроводжуються високою летальністю (при стадії В за Chaild — Pugh післяопераційна летальність дорівнює 60%, а при дистрофічній стадії — 100%); післяопераційна летальність після роз'єднувальних операцій при стадії В становить 30–50%, при стадії декомпенсації — 70–100% [4].

Тактика, якої ми дотримувалися при веденні хворого, включала уточнення локалізації джерела кровотечі з варикозно розширених вен за допомогою езофагогастроскопії і вибір оптимального засобу гемостазу. Для екстреної зупинки кровотечі ми використовуємо зонд-обтуратор Sengstaken — Blakemore.

Лікування починаємо з таких інтенсивних заходів:

- портодекомпресивна терапія, із введенням сандостатину; для профілактики рецидивів кровотечі — β -адреноблокатори атенолол, метопролол у поєднанні з нітратами та інгібіторами АПФ;
- гемостатична терапія: інфузія амінокапронової кислоти, дицинону, вікасолу, хлориду кальцію;
- протишокова і замісна терапія: переливання компонентів крові та кровозамінників із урахуванням об'єму крововтрати;
- дезінтоксикаційна терапія: гепасол А, гепасол-Нео, реосорбілакт, ентеросорбенти, високі очисні клізми;
- гепатотропна терапія: глутаргін, есенціалє, ліпоєва кислота, гептрал, глюкозо-вітамінні суміші, гепадиф.

Враховуючи високий ризик раннього рецидиву кровотечі, ми застосовували лапароскопічний і лапароскопічно-відеоасистований методи корекції портального кровотоку шляхом його редукції у v. gastrica sinistra, а. gastrica sinistra та а. lienalis. Хворих оперували в умовах нестійкого гемостазу через 24–72 години після зупинки кровотечі. Абсолютним протипоказанням до операції є розвиток універсальної печінкової недостатності з переходом у кому. З метою зменшення тиску у портальній системі та корегування гіперспленізму та асциту проводили кліпування або лігування селезінкової артерії. Доцільність лігування лівої шлункової артерії пояснюється наявністю прямих підслизових артеріовенозних анастомозів у гастроезофагальній зоні. Ця маніпуляція є засобом як лікування, так і профілактики гастропатії. Лігування лівої шлункової вени має на меті припинити ретроградний скид крові у напрямку варикозно розширених вен стравоходу. Кліпування або лігування а. lienalis дає прямий помірний портодекомпресивний ефект, який пояснюється зменшенням притоку артеріальної крові до селезінки, а отже і зменшенням венозного скиду у v. portae.

За описаною методикою ми прооперували 16 хворих (10 чоловіків і 6 жінок віком від 16 до 58 років) із цирозом печінки, ускладненим шлунково-кишковою кровотечею. У 10 пацієнтів була стадія В за Child – Pugh, у 6 — стадія С. У всіх хворих діагностовано спленомегалію, у 10 з них — гіперспленізм (кількість тромбоцитів від 30 до 103×10^9), асцит. Етіологічними факторами цирозу печінки були: вірусний гепатит В — у 3 випадках, вірусний гепатит С — у 4, вірусний гепатит В + С — у 3, зловживання алкоголем — у 6.

У 14 пацієнтів ми виконали лапароскопічно-асистоване лігування лівих шлункових артерії та вени, кліпування або лігування селезінкової артерії, у 2 — кліпування цих судин провели лапароскопічно.

Встановлення лапаропортів, а також «hand assist» у хворих із портальною гіпертензією є відповідальною процедурою, оскільки можливе пошкодження судин у ділянках формування портокавальних шунтів. Найбільш небезпечною ділянкою вважається проекція пупкової вени — середня лінія від надчревя до пупка, де у круглій зв'язці печінки може проходити реканалізована і різко дилатована пупкова вена (синдром Крювельє — Баумгартена). Її пошкодження супроводжується профузною кровотечею, а лігування з метою гемостазу призводить до різкого спотворення портального кровотоку, печінкової недостатності і загибелі хворого у найближчий післяопераційний період. Тому при ультрасонографічному дослідженні слід провести пошук умбілікальних анастомозів. Під час операції перший 11-міліметровий троакар (відеопорт) вводиться нижче пупка, другий 11-міліметровий порт — по l. axilaris anterior зліва залежно від положення нижнього полюса селезінки, третій 5-міліметровий — по l. axilaris anterior справа під обов'язковим візуальним контролем із використанням транслюмінації, яка допомагає виявити розширені судини передньої черевної стінки і запобігти їх пошкодженню. «Hand assist» слід встановлювати під візуальним контролем через серединний розріз довжиною 5–7 см.

При лапароскопічному варіанті встановлюються ще 2 порти: 5-міліметровий — під мечоподібним відростком (з урахуванням положення нижнього краю лівої долі печінки), а 10-міліметровий — по l. medioclavicularis нижче реберної дуги справа. Для зменшення різких коливань гемодинаміки у хворих з асцитичним синдромом слід проводити евакуацію асцитичної рідини паралельно з інсуфляцією газу, що забезпечує плавне досягнення необхідного внутрішньочеревного тиску на початку лапароскопії.

У 14 випадках доступ до селезінкової артерії було досягнуто крізь шлунково-ободову зв'язку, у 2 — крізь малий чепець. Кліпування або лігування селезінкової артерії виконували на її початку від черевного стовбура.

У післяопераційний період впродовж 3–5 днів проводили профілактичну антибіотико- і спазмолітичну терапію. Ускладнень, пов'язаних із редукцією кровотоку у селезінковій артерії (інфарктів, абсцесів селезінки, панкреонекрозу, наростання печінкової недостатності), не було. У 13 хворих асцит значно зменшився і корегувався меншими дозами діуретиків, у 3 — був ліквідований. Усі хворі мали позитивну динаміку корекції гіперспленізму, що проявлялося збільшенням кількості тромбоцитів до $210\text{--}240 \times 10^9$ вже на наступний день після операції. Але у пацієнтів із критичною цитопенією ($30\text{--}40 \times 10^9$) і значною спленомегалією впродовж тижня спостерігалася тенденція до зниження кількості тромбоцитів до субнормальних показників

($100\text{--}110 \times 10^9$), яка зберігалася і після виписки. Розміри селезінки зменшилися від 0,5 до 5 см.

Усі хворі дотримувалися визначеного харчового режиму. Протягом 6 годин після оперативного втручання вони починали вживати воду, через 8 годин — кефір, а через 24 години — їжу. Вживали: кисло-молочні продукти, відварене та парове м'ясо (телятина, курятина, нежирна риба), відварені картоплю, моркву, буряк, капусту, суп круп'яний та овочевий, каші, мед, компоти, соки, кавун. Для вживання обмежувалися: супи на м'ясному, курячому, рибному бульйоні, масло вершкове (до 30–40 г/добу), рослинне масло, яєчний жовток (не більше 1–2 на тиждень), білок — частіше сир у невеликій кількості, лікарська ковбаса (2–3 рази на тиждень). Заборонені продукти: шпроти, консерви, копченості, мариновані овочі, соління, свинина, баранина, качка, гуска, сало, гірчиця, хрін, перець, оцет, торти, шоколад, пірижки, квасоля, боби, кава, какао, спиртні напої, пиво, часник, редис, гриби, горіхи, шавель.

Майже всі хворі виписані додому на 6–8-у добу після операції у задовільному стані. Упродовж 6 місяців від прогресування печінкової недостатності померла хвора, що мала стадію С за Child – Pugh.

Отримані нами результати дозволили зробити низку висновків.

1. Лапароскопічні операції є малотравматичним втручанням із мінімальними крововтратою, больовою реакцією та швидкою реабілітацією.
2. Перев'язка v. gastrica sinistra перешкоджає ретроградному скиду крові у варикозно розширені вени стравоходу, що знижує ризик рецидиву кровотечі, тоді як припинення кровотоку по a. gastrica sinistra зменшує прояви гастропатії.
3. Після перев'язки a. lienalis корегуються гіперспленізм, асцит і помірно знижується тиск у портальній системі.
4. Дотримання всіх вимог запропонованого лікування є важливою запорукою отримання очікуваного результату.

Література

1. Алексеева О.П., Куришева М.А. Цирроз печени и его осложнения: Учебн. пособие. — Нижний Новгород, 2004. — 32 с.
2. Борисов А.Е., Андреев Г.Н., Земляной В.П. Современные методы хирургической коррекции асцитического синдрома при циррозе печени // Пищеводно-желудочные кровотечения при циррозе печени осложнённом резистентным асцитом. — 2000 — С. 164–189.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практ. Руководство // Пер. с нем. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999 — 331 с.
4. Реватов Е.Б., Тибилов А.М., Маргиев С.А., Байматов М.С. Эндоваскулярные методы профилактики рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени: Материалы конференции, 2004 — С. 99–101.
5. Gary M. Gray, Harvey M.D., Young S. Gastrointestinal bleeding // Scientific American Inc. — 1994. — Vol. 1. — P. 1–7.
6. Harry R., Wendon J. Management of variceal bleeding // Current option in critical care. — 2002. — V. 8. — P. 164–170.
7. Orloff M.J. Emergency treatment of bleeding esophageal varices in cirrhosis // Curr. Probl. Surg. — 1996. — Vol. 342. P. 3–28.
8. Orloff M.J., Bell R.H. Prospective randomized trial of emergency portocaval shunt and emergency medical therapy in unselected cirrhotic patients with bleeding varices // Hepatology. — 1994. — Vol. 20, N. 4, Pt 1. — P. 863–872.
9. Vlavianos P., Westaby D. Management of acute variceal haemorrhage // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — P. 335–342.

Гострі виразки травного каналу в післяопераційний період у постраждалих із поєднаною травмою

Гострі, або стресові виразки слизової оболонки травного каналу є одним із тяжких ускладнень післяопераційного періоду у постраждалих із поєднаною травмою органів черевної порожнини. Особливо часто вони виникають на тлі тяжкої серцево-судинної, дихальної, печінкової та ниркової недостатності, а також при гнійно-септичних ускладненнях.

Гострі ерозії та виразки травного каналу нерідко ускладнюються кровотечею або перфорацією, що може призвести до загибелі пацієнта. За даними різних авторів, загальна летальність у таких випадках становить від 35 до 95%.

Раніше вважали, що стресові виразки виникають в основному у шлунку, рідше — у дванадцятипалій кишці (ДПК). Однак насправді вони можуть зустрічатися в усіх відділах травного каналу.

Патоморфологічні зміни

При ендоскопічному дослідженні вже у перші години після травми у потерпілих виявляють ознаки гострого запалення слизової оболонки шлунка і ДПК. Наприкінці першої доби може з'являтися її набряк. Через 2–3 дні складки слизової оболонки стають грубими, потовщеними, погано розпрямляються при інсуфляції повітря. Слизова оболонка має підвищену ранимість і кровоточивість, виникають підслизові геморагії, які на окремих ділянках набувають зливного характеру. Усі ці зміни найчастіше спостерігаються по малій кривизні тіла шлунка.

Через 3–4 доби на тлі запальної реакції слизової оболонки можуть з'являтися дефекти лінійної або овальної форми (стресові ерозії). У більше ніж половині випадків ерозії бувають множинними.

Стресові виразки на тлі запальної реакції слизової оболонки мають чіткі краї, круглу або овальну форму. Дно їх найчастіше плоске, іноді по периферії вирізняється яскравий вал гіперемії. На початку утворення дно виразки чорного кольору через некроз поверхневого епітелію, надалі, після відторгнення некротичних тканин, воно стає яскраво-червоним. Як правило, розміри виразкового дефекту не перевищують 2 см, хоча можуть бути і більшого діаметру.

Морфологічні зміни виразок, що виникають при ускладненому перебігу післяопераційного періоду, на тлі важких гнійних інфекцій, недостатності функцій різних органів і систем дещо відрізняються. При фіброгастроуденоскопії виявляється ішемізована, атрофована слизова оболонка.

Виразкові дефекти при цьому мають великий розмір і локалізуються найчастіше у вихідному відділі шлунка. Запалення слизової оболонки відсутнє. Провідну роль у генезі гострих виразок відіграють судинні розлади, що призводять до ішемії та пригнічення захисних факторів слизової оболонки.

При гістологічному дослідженні виявляються спазм дрібних артерій і артеріол, плазматичне просочування, проліферація й злушчування ендотелію. Нерідко у патологічний процес втягується м'язовий шар стінки шлунка або кишки, видно крововиливи у підслизовому шарі. Часто у капілярах, що знаходяться біля зони геморагічного інфаркту, створюються тромби, одночасно виявляються десквамація й дегенерація епітелію та нерідко — осередкові некрози у слизовій оболонці та підслизовому шарі. Характерною рисою всіх змін є переважання дистрофічних процесів над запальними і як наслідок цього — більша небезпека перфорації гострих виразок.

Вищевказане свідчить про існування принципової різниці між стресовими і гострими виразками травного каналу.

Патогенез

У проксимальному відділі шлунка при стресі відбувається гіперсекреція соляної кислоти і посилення внутрішньошлункового протеолізу. У вихідному відділі шлунка крім факторів кислотного-пептичного дії на слизову оболонку негативний вплив може мати жовч, що потрапляє сюди в результаті гастродуоденального рефлюксу. Разом з факторами агресії починає відігравати роль ослаблення факторів захисту внаслідок ішемії слизової оболонки. У цій ділянці виразки, як правило, великі, одиночні. Часто вони ускладнюються кровотечею, хоча зустрічається й перфорація. Виникають тут найчастіше стресові виразки, зрідка — гострі.

У ДПК до факторів агресії, що діють на слизову оболонку у вихідному відділі шлунка, додаються ще жовчні кислоти, лізолецитин і ферменти підшлункової залози. Особливо часто гострі виразки тут виникають при порушенні функції пілоричного сфінктера й збереженні секреторної функції шлунка. При цьому кислотно-пептичний фактор, посилений протеолітичними ферментами підшлункової залози, негативно впливає на слизову оболонку ДПК, захисні механізми якої ослаблені внаслідок її ішемії та порушення синтезу мукополісахаридів. Крім того, у цій ділянці може діяти мікробний фактор. Стресові виразки тут переважають над гострими.

У тонкій кишці вплив на слизову оболонку кислотно-пептичного фактора мінімальний. Із кислотно-пептичної агресії найбільше значення мають ферменти підшлункової залози. Зростає роль мікробного чинника. У стінці тонкої кишки суттєво порушена мікроциркуляція, а трофічні ушкодження слизової оболонки за своїм значенням займають перше місце. Це справжні гострі виразки, які раніше називали трофічними.

У товстій кишці патологічні процеси у післяопераційний період на тлі розвитку післятравматичної хвороби призводять до вираженої ішемії її стінки, внаслідок чого суттєво ослаблюються захисні властивості слизової оболонки, в якій під дією активних лізосомальних ферментів утворюються локальні, найчастіше одиночні деструктивні ураження. Додатковими факторами агресії є шлаки (креатинін, сечовина, білірубін), екскреція, а також патогенні мікробні асоціації. У товстій кишці в основному зустрічаються стресові виразки.

Механізм посилення кислотоутворюючої функції шлунка

Тяжкі травми супроводжуються вираженим зниженням енергетичних запасів організму, у зв'язку з чим витрачається «аварійний запас» енергії — глюкоза. Мобілізація її з депо печінки відбувається дуже швидко, протягом декількох годин, оскільки внаслідок енергетичного дефіциту інші джерела енергії не утилізуються. Внаслідок цього спостерігаються різкі перепади вмісту глюкози у крові (певну роль відіграє і внутрішньовенна інфузія), що стимулює ядра блукаючого нерва, а це призводить до збільшення шлункової секреції.

Одна із ключових реакцій стрес-реалізуючої системи — підвищене виділення глюкокортикоїдних гормонів, адаптивний зміст якого полягає у стабілізації гемодинамічних показників. Але існує й інший механізм дії цих гормонів: стимуляція ядер блукаючого нерва і зниження продукції мукополісахаридів у шлунку. Таким чином, одночасно підсилюються фактори агресії і послаблюються фактори захисту слизової оболонки.

Механізми виникнення стресових виразок

Стресові виразки виникають у терміни від декількох годин до декількох днів після перенесеної травми. Як зазначалося вище, типові для стресу як наслідку травми реакції у травному каналі реалізуються активацією факторів, що агресивно впливають на слизову оболонку. Крім того, утворенню стресових виразок сприяють порушення мікроциркуляції у стінках шлунка й кишки, що зумовлено централізацією кровообігу, обмеженням капілярного кровотоку й виділенням значної кількості ендогенних вазопресорів — адреналіну, ангіотензину, вазопресину, а також ендотоксинів *E. coli*, що мають симпатикотропні властивості. При цьому найбільше страждає ділянка кишки, що кровопостачається верхньою брижовою артерією. Саме на цій ділянці (у дванадцятипалій і худій кишках) переважають рецептори, стимуляція яких уже на самому початку розвитку гемодинамічних розладів призводить до ішемії та глибокої гіпоксії стінки. Як правило, значно менше ушкоджень буває в ободовій кишці. Найбільшу чутливість до гіпоксії має шлунок. Гіпоксія сприяє зниженню тонуусу пілоричного сфінктера, що призводить до рефлюксу вмісту ДПК у шлунок. Під впливом гіперкапнії у поєднанні з гіпоксією підвищується шлункова секреція.

Гіпоксія — пусковий фактор у механізмі ерозивних ушкоджень слизової оболонки травного каналу, початковий етап яких — дестабілізація лізосомальних мембран. Істотну роль

у цьому відіграють процеси перекисного окислення ліпідів, що є постійною реакцією при гіпоксії будь-якого генезу.

Механізми утворення гострих виразок

Запальна реакція у зоні виникнення гострих виразок відсутня, переважають дегенеративно-дистрофічні процеси. Як правило, гострі виразки розвиваються при ускладненому перебігу післяопераційного періоду. Іноді вони є першим проявом ентеральної недостатності.

При утворенні гострих виразок внаслідок гіпоксії послаблюється бар'єрна функція кишкової стінки, в системний кровотік надходить велика кількість мікробів і токсинів, через що збільшуються тривалість і тяжкість травматичного токсикозу. На тлі імунodefіциту патогенними стають навіть симбіотичні для здорового організму мікроби. За певних обставин вони можуть проходити через кишкову стінку і викликати клінічну картину сепсису («кишковий сепсис» за Border J.R. et al., 1987).

Насамперед, відбувається надлишкова колонізація бактерій і потім «прилипання» їх до поверхні епітеліальних клітин. Далі мікроорганізми проникають через слизовий бар'єр і досягають *lamina propria*, після чого вони фактично виходять за межі травного каналу. У нормі вихід бактерій за межі кишечника неможливий через одночасну дію низки захисних факторів. Це бар'єрна функція неушкодженої слизової оболонки, нормальна перистальтика кишки, що перешкоджає стази бактеріальних колоній у безпосередній близькості від слизової оболонки, відновлення епітеліальних клітин тонкої кишки кожні 4–6 діб, що обмежує кількість бактерій, які одночасно можуть «приклеюватися» до поверхні епітелію. У пацієнтів з ускладненим перебігом післяопераційного періоду всі ці захисні механізми порушуються на тривалий час. У патогенезі травматичної хвороби у ранній період після перенесеної операції синдром ентеральної недостатності перш за все є місцевим проявом її типових процесів (зокрема, травматичного токсикозу та імунodefіциту), а не безпосереднім ушкодженням; розвиток гострих виразок — крайній прояв цього синдрому. Як відомо, травматичний токсикоз призводить до вторинної ішемії та гіпоксії. Саме ці судинні розлади відіграють провідну роль в утворенні гострих виразок слизової оболонки травного каналу.

Роль ятрогенних факторів у розвитку ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки травного каналу

Як уже зазначалося, у патогенезі гострих і стресових виразок травного каналу беруть участь фізіологічно активні речовини. Серед них є такі, що не тільки виробляються в організмі, але й використовуються у програмі лікування травматичного шоку і гострої крововтрати. До них відносяться розчини глюкози, що викликають коливання її вмісту у крові й наступну активацію кислотно-пептичних факторів, речовини вазопресорної дії (особливо глюкокортикоїди).

Застосування антибіотиків широкого спектру дії призводить до дисбактеріозу, сприяє пригніченню природної флори травного каналу і посиленню патогенності мікроорганізмів, нейтральних для організму у звичайних умовах. Використання пероральних антацидів і блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів може спричинити надлишкову колонізацію бактерій у шлунку внаслідок їхнього підвищеного виживання. Гіперосмолярні живильні суміші, що вводять ентерально та парентерально, не тільки змінюють нормальну екологію кишкової мікрофлори, але й можуть сприяти

атрофії слизової оболонки й руйнуванню захисних бар'єрів кишки. Гіпоальбумінемія, як правило, призводить до виникнення набряку кишкової стінки, порушення її проникності, зниження перистальтики, стази кишкового вмісту, надлишкового росту бактерій. Отже, для профілактики розглянутих ускладнень необхідно більш виважено підходити до застосування зазначених груп препаратів.

Профілактика і лікування

Виходячи з концепції патогенезу стресових і гострих виразок травного каналу і з огляду на наявну між ними різницю, існують два підходи до профілактики й лікування цих ускладнень.

Профілактика виникнення стресових виразок поділяється на заходи загального порядку — так звана неспецифічна профілактика, і заходи, що мають безпосередній вплив на слизову оболонку травного каналу.

Важливим профілактичним заходом, що попереджає утворення стресових виразок шлунка і ДПК, є внутрішньошлункове введення концентрованих (40%) розчинів глюкози. Це дозволяє відновити енергетичний баланс клітин слизової оболонки, підвищує рівень цукру у крові, через що зменшується порушення ядер блукаючого нерва, послаблюється нервово-рефлекторна фаза шлункової секреції і стимулюється секреція бікарбонатів і слизу. Концентровані розчини глюкози, що надходять у ДПК, гальмують третю, кишкову, фазу шлункової секреції. Звичайно хворому у шлунок вводять по 50–70 мл 40% розчину глюкози 2 рази на день.

Для профілактики самопереварювання слизової оболонки шлунка в умовах підвищеної активності факторів кислотно-пептичної агресії необхідно вводити білкові препарати, які б «відволікали» на себе активні протеолітичні ферменти.

Для зниження активності лізосомальних ферментів і пригнічення протеолізу доцільно застосовувати контрикал по 40–60 тис. ОД щодня.

Зважаючи на те, що головним фактором утворення стресових виразок є кислотно-пептична агресія, профілактичні заходи слід проводити під контролем рН внутрішньошлункового середовища. В ідеальному варіанті, особливо у пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення стресових виразок, необхідно організовувати рН-метричний моніторинг. При зниженні рН внутрішньошлункового вмісту до 4 і менше треба призначати антацидні та антисекреторні препарати. Оптимальним є підтримка рН на рівні 4–5, оскільки саме в цьому діапазоні зв'язані практично всі іони водню, чого цілком достатньо для значного пригнічення внутрішньошлункового протеолізу. Зростання рН більше 6 небажано, тому що це приводить до активації секреції пепсину.

Адекватна профілактика стресових виразок забезпечується за допомогою максимального зниження продукції кислоти паріетальними клітинами. До найефективніших препаратів, що пригнічують шлункову секрецію, відносяться блокатори H_2 -рецепторів гістаміну. Проводячи комплексну профілактику стресових виразок, призначають блокатори H_2 -рецепторів гістаміну другого-третього покоління одночасно з максимальними дозами на ніч, оскільки найбільш важливо пригнітити нічну секрецію, тому що у денний час застосування антацидів, спеціальних живильних сумішей, а також раннього ентерального харчування забезпечує достатнє зниження кислотності внутрішньошлункового вмісту й адекватний противиражковий ефект.

Декомпресія шлунка у ранній післяопераційний період певним чином пригнічує гастринний механізм стимуляції

секреції за рахунок зниження внутрішньошлункового тиску і попередження розтягнення антрального відділу.

Із засобів механічного захисту слизової оболонки травного каналу велике поширення у клінічній практиці набули препарати вісмуту, де-нол. Де-нол має виражену бактерицидну дію щодо *H. pylori* внаслідок виділення вільного активного іона вісмуту. Причому, на відміну від інших антибактеріальних засобів, де-нол внаслідок щільного контакту зі слизовою оболонкою проявляє бактерицидну дію не тільки на поверхні покривного епітелію, але й у глибині складок. Зручніше за все призначати пацієнтам рідку форму препарату, розводячи 5 мл його у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

Велике значення у профілактиці гострих виразок травного каналу мають методи системного впливу, основним завданням яких є підтримка адаптивних і обмеження патологічних реакцій. Найбільш важливими напрямками терапії є детоксикація, імунокорекція, обмеження гіпоксії та її наслідків шляхом застосування антиоксидантів, антигіпоксантів, вазоактивних препаратів і раціональна антибіотикотерапія.

Для стимуляції репаративних процесів в організмі підбирають препарати залежно від терміну розвитку травматичної хвороби в післяопераційний період. Із анаболічних засобів для профілактики утворення гострих виразок травного каналу найкраще підходить ретаболіл, який найбільшою мірою впливає на репаративні процеси у слизовій оболонці шлунка та кишок, а крім того, викликає значне збільшення захисного слизоутворення.

У клінічній практиці досить широко застосовуються різні препарати, що стимулюють метаболічну активність і прискорюють процеси репарації у слизовій оболонці травного каналу. Це мукостабіл, гастрофарм, трихопол (метронідазол), репарон, метилурацил (метацил).

Метилурацил стимулює синтез нуклеїнових кислот і білків, має протизапальну дію, сприяючи швидкому загоєнню гострих виразок травного каналу. Трихопол, як правило, входить у програму антибактеріальної терапії при ускладненому перебігу післяопераційного періоду, його ефективність при виразках слизової оболонки травного каналу зумовлена пригніченням життєдіяльності *H. pylori*. Виражені протективні властивості має даларгін. Він посилює регенеративні та репаративні процеси, покращує мікроциркуляцію у слизовій оболонці, має імуномодуючий вплив, а також пригнічує шлункову й панкреатичну секрецію.

Література

- Осипов И.С., Скрыбин О.Н., Вербицкий В.Г. Профилактика и лечение стресс-язв у больных с полиорганной недостаточностью после хирургических вмешательств и термических травм // Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. — СПб, 1992. — С. 42–46.
- Водолагин В.Д. Клиника, диагностика и лечение эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. медицина. — 1990. — №9. — С. 102–111.
- Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы. — Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1995. — 360 с.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук-во для практ. врачей. М.: Литература, 2003. — 1046 с.
- Патологическая физиология // Под ред. А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого и др. — М.: Триада-Х, 2000. — 574 с.
- Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А., Мартынов А.Н. // Вестник интенсивной терапии. — 2002. — №4. — С. 20–24.

Повний список літератури, що включає 19 пунктів, знаходиться в редакції.

Диагностика и лечение ишемического инсульта

Рекомендации Института усовершенствования
клинических систем (ICSI)
Блумингтон, США, 2008

Окончание. Начало в журнале ОНСПВ №1 2009

Система градации

А. Главные сообщения новой базы данных

Класс А: Рандомизированное контролируемое исследование.

Класс В: Когортное исследование.

Класс С: Нерандомизированное исследование с параллельным или историческим контролем; исследования методом «случай — контроль»; исследования чувствительности и специфичности диагностических тестов; описательное исследование, основанное на популяции.

Класс D: Единовременное обследование; описания серии клинических случаев; истории болезни.

В. Исследования, синтезированные на основе главных сообщений

Класс М: Мета-анализы; систематические обзоры; анализы решений; анализы рентабельности.

Класс R: Постановления и сообщения консенсуса; описательные обзоры.

Класс X: Медицинские заключения.

Наиболее актуальным является вопрос о кратковременном риске.

Выделены факторы, способствующие развитию инсульта в период от нескольких месяцев до года после перенесенной ТИА. К ним отнесены пожилой возраст, наличие более четырех приступов ТИА в течение двух недель до установления диагноза, сопутствующие нестабильная гипертензия, инфаркт миокарда, аритмии, сахарный диабет (Dennis, 1990; класс В; Friday, 1997; класс В; Hankey, 1992; класс В; Kernan, 1991; класс В; Streifler, 1995; класс D). Проходящая слепота на один или оба глаза коррелирует с доброкачественным прогнозом (Dennis, 1989; класс D; Evans, 1994; класс В; Wilterdink, 1992; класс М). Brown и соавторы предложили алгоритм сортировки и оценки пациентов с ТИА и «малым» ИИ (Brown, 1994; класс R; Flemming, 2004; класс R).

При анализе основанного на совокупности исследования, проведенного в группе больных в Оксфорде (n = 209), была создана оценочная шкала ABCD для определения высокого риска инсульта (Rothwell, 2005; класс В). Элементы ее представлены в таблице 1.

Таблица 1. Шкала ABCD

А — возраст	> 60 лет	1 балл
В — артериальное давление	САД > 140 мм рт. ст. ДАД > 90 мм рт. ст.	1 балл
С — клинические проявления	Слабость одной части тела Нарушение речи без слабости Другие клинические проявления	2 балла 1 балл 0 баллов
Д — длительность симптомов	> 60 минут 10–59 минут < 10 минут	2 балла 1 балл 0 баллов
Семидневный риск для развития инсульта 0–4 балла — 0,4%; 5 баллов — 12,1%; 6 баллов — 31,4%		

Высокий риск развития инсульта

Ключевые моменты

1. Риск возникновения инсульта наиболее высокий сразу после перенесенных ТИА или «малого» инсульта.
2. Признаки проявления определяются по тем лицам, которые находятся в группе наиболее высокого риска.
3. Госпитализации подлежат все лица, входящие в группу высокого риска.

К основным трудностям ведения пациентов с ТИА относится сокращение времени для проведения оптимальной диагностики и профилактического лечения инсульта. Как известно, у пациента, перенесшего ТИА, в 30–40% случаев через пять лет развивается инсульт.

При комплексном анализе выделено 5 основных независимых факторов высокого риска развития ИИ:

- возраст старше 60 лет;
- сахарный диабет;
- ТИА, продолжающаяся более 10 минут;
- ТИА со слабостью (один из симптомов);
- ТИА с нарушением речи.

Оценочная система ABCD впоследствии была утверждена во втором основанном на совокупности исследованиях, в котором принимали участие 190 человек. Семидневный риск развития инсульта при комбинировании случаев различного происхождения и выборки подтверждения (299 человек) составил:

- 0–4 балла (комбинирование 73%) — 0,4% (95% ДИ; 0–1,1%);
- 5 баллов (комбинирование 18%) — 12,1% (4,2%–20,0%);
- 6 баллов (комбинирование 9%) — 31,4% (16,0%–46,8%).

Недавно исследовательские группы из Kaiser Permanente и Оксфорда вместе создали новую объединенную шкалу ABCD2 для прогнозирования риска инсульта в течение 2 дней после ТИА, что имеет большее значение для поликлиник (Johnston, 2007; класс C). Составление этой шкалы основывалось на наблюдениях в ОИТ и поликлиниках. Она является более точной из всех ранее существующих шкал. Данные были собраны в группе, состоящей из 4799 пациентов (табл. 2).

Основываясь на этих данных, авторы предлагают госпитализировать пациента, поступившего с ТИА и имеющего по шкале 4 балла или более.

Рабочая группа рекомендует госпитализировать пациентов с первым проявлением ТИА в течение 24–48 часов после нее, чтобы раньше начать, если необходимо, литическую терапию и вторичную профилактику.

Неотложная помощь при инсульте**Первоочередные мероприятия при поступлении**

1. Осмотр врача в течение первых 10 минут.
2. Проведение КТ-ангиографии в пределах 25 минут.
3. Начало введения тромболитиков в течение первых 60 минут. Цель неотложной помощи при инсульте — как можно раньше начать введение тканевого активатора плазминогена (tPA) после соответствующего обследования пациента (Adams, 2007; класс R).
4. Быстрая сортировка поступающих пациентов.
5. При КТ-ангиографии в целях забора крови для анализов — параллельное выполнение флеботомии.

Таблица 2. Шкала ABCD2

A — возраст	> 60 лет	1 балл
B — артериальное давление	САД > 140 мм рт.ст. ДАД > 90 мм рт.ст.	1 балл
C — клинические проявления	Слабость одной части тела Нарушение речи без слабости	2 балла 1 балл
D — длительность симптомов	> 60 минут 10–59 минут < 10 минут	2 балла 1 балл 0 баллов
D2 — сахарный диабет		1 балл
Риск возникновения инсульта в течение 2 дней: низкий (0–3 балла) — 1%; средний (4–5 баллов) — 4,1%; высокий (6–7 баллов) — 8,1%		

Оценка состояния пациента

1. До введения tPA проводят только заполнение истории болезни и осмотр; другие лечебные и диагностические мероприятия этому препятствовать не должны.
2. Пересмотр всех показаний и противопоказаний к проводимому лечению и документирование результатов.
3. Оценка по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS).
4. ЭКГ.
5. КТ без контрастного вещества для исключения кровотечения.

Показания к введению tPA

1. Острое начало фокальных неврологических симптомов, соответствующих ишемическому инульту.
2. Зафиксированное время начала симптомов инсульта менее 3 часов до планируемого лечения; если пациент проснулся с симптомами, начало обозначается как время, когда он в последний раз находился в нормальном состоянии перед сном.
3. Возраст 18 лет и старше.
4. Отсутствие признаков внутримозгового кровоизлияния, несосудистой патологии (опухоль головного мозга, абсцесс) или нарастающего инфаркта головного мозга по результатам КТ.
5. Судороги во время начала инсульта при условии, что остаточные явления обусловлены инсультом, а не эпилептическим припадком.

Противопоказания к введению tPA

Все перечисленные ниже противопоказания являются относительными. Клиническое решение должно основываться на сопоставлении риска и пользы тромболитической терапии.

Клинические противопоказания:

- в течение 3 часов от зафиксированного момента начала развития инсульта;
- быстро улучшающееся состояние больного;
- умеренная выраженность симптомов и признаков инсульта (по шкале NIHSS < 4 баллов):
 - только сенсорные симптомы;
 - атаксия без других нарушений;
 - дизартрия без других проявлений;
 - незначительные моторные нарушения (не паралич);
 - изменения поля зрения без других нарушений;
- если инсульт связан с поражением средней мозговой артерии (СМА), оглушенность или коматозное состояние могут быть относительным противопоказанием;
- клинические проявления субарахноидального кровоизлияния, несмотря на отрицательный результат КТ;
- гипертензия: САД выше 185 мм рт.ст. или ДАД выше 110 мм рт.ст.; пациентам с таким давлением противопоказано введение tPA, только если оно остается повышенным после нескольких последовательных измерений или если требуется активное его снижение до нормальных цифр.

Противопоказания, основанные на данных анамнеза:

- малый ИИ в течение последнего месяца;
- обширный ИИ или травма головы в течение последних 3 месяцев;

- реальный риск рецидива внутричерепного или субарахноидального кровотечения;
- нелеченные мозговая аневризма, артериовенозная мальформация или опухоль головного мозга;
- желудочно-кишечное кровотечение или кровотечение, связанное с мочеполовой системой в течение последних 21 дня;
- артериальная пункция на участке тела, где невозможно остановить кровотечение путем сдавливания тканей, в течение последних 7 дней или спинномозговая пункция в течение 3 дней;
- обширная операция или травма в течение последних 14 дней;
- подозрение на острый инфаркт миокарда или постинфарктный перикардит;
- прием пероральных антикоагулянтов и международное нормализованное отношение (МНО) выше 1,7;
- введение гепарина в течение последних 48 часов и высокое активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ);
- применение низкомолекулярного гепарина в течение последних 24 часов;
- беременность либо ее планирование;
- наличие наследственного или приобретенного геморагического диатеза или невосполненного дефицита фактора коагуляции.

Лабораторные противопоказания:

- уровень глюкозы менее 50 или более 400 мг/дл;
- количество тромбоцитов менее 100 тыс. в 1 мм³;
- МНО более 1,7;
- увеличенное АЧТВ;
- позитивный тест на беременность.

Перед введением tPA нужно измерить уровень глюкозы, проверка других параметров может быть необходима при подозрении на патологическое изменение МНО. АЧТВ следует определять после недавнего приема варфарина или гепарина либо при наличии заболеваний печени в анамнезе.

Рентгенологические противопоказания:

- внутричерепное кровоизлияние;
- обширная область слабого затемнения на снимке, свидетельствующая о наличии инфаркта мозга;
- внутричерепные опухоль, аневризма, артериовенозная мальформация и другие объемные поражения.

Базовая шкала инсульта NIHSS

Тяжесть повреждения при инсульте определяется на основании анамнеза заболевания и неврологического осмотра. Использование шкалы NIHSS дает возможность оценить и сравнить результаты в первые часы после инсульта.

NIHSS — количественное измерение признаков неврологического дефицита при инсульте. К ним относятся уровень сознания и ориентации, объем движения глаз, ширина поля зрения, мимика, сила в конечностях, координация движений, чувствительность, речь и понимание речи, артикуляция, анозогнозия. Тестирование проводится очень быстро — 5–8 минут.

Определение неврологического статуса по этой шкале является общепринятым стандартом. Однако для последующих проверок, которые нужно проводить каждые

15 минут, подходят более простые методы. Разработчики данного документа предложили приведенную ниже шкалу в качестве альтернативной.

Проверка сознания

- находится ли пациент в сознании, в сознании со стимуляцией, необходимость постоянной стимуляции, коматозное состояние
- способность правильно назвать свое имя и возраст
- способность правильно следовать простым указаниям, закрывать или открывать глаза

Проверка моторной функции

- способность выполнять серии движений верхними и нижними конечностями

Проверка способности говорить

- оценивание афазии и дизартрии в ответ на просьбу описать какой-либо предмет или прочитать несколько предложений

Лабораторные исследования

Обязательно проводится забор крови для определения:

- уровня глюкозы;
- протромбинового времени/МНО (если пациент принимает варфарин).

Дополнительно необходимы:

- общий анализ крови с определением количества тромбоцитов;
- определение содержания электролитов, мочевины, креатинина в крови;
- измерение АЧТВ.

При необходимости проводят другие тесты для определения:

- тропонина;
- АСТ.

Проведение ЭКГ

При сопутствующем остром или хроническом заболевании сердца необходимо сделать ЭКГ, данные которой могут повлиять на выбор тактики лечения.

КТ головы без контрастирования

КТ выполняют перед началом лечения tPA, в первую очередь, чтобы исключить кровотечение. Также необходимо раннее выявление признаков инфаркта, сопряженного при введении tPA с высоким риском возникновения симптоматического внутричерепного кровотечения. Для распознавания новых инфарктов, хронических и острых кровотечений оптимальным методом исследования является МРТ. Если есть возможность провести МРТ так же быстро, как КТ, это необходимо сделать.

Внутриартериальная тромболитическая терапия

Внутриартериальные тромболитики могут быть средством выбора у пациентов, поступивших для лечения tPA позже трехчасового временного окна.

Критериями отбора для проведения внутриартериальной терапии являются:

- умеренная закупорка СМА, определяемая:
 - при наличии соответствующих симптомов (контралатеральная гемиплегия и слабость мышц лица;

рекомендации

контрлатеральная потеря чувствительности половины тела, афазия — в случае ишемии слева, анозогнозия — если справа; обычно наблюдаются контрлатеральный дефицит поля зрения с одной стороны, сниженный уровень пробуждения, отведение глаз к месту ишемии мозга от стороны мышечной слабости);

- при наличии признаков закупорки СМА на КТ, ангиограмме, МРТ или при транскраниальном доплеровском исследовании, а также соответствующих клинических проявлений. Лечение можно начать не ранее чем через 3 часа после начала проявления симптомов, но не позже 6 часов;
- окклюзия базилярной артерии, которая идентифицируется на основании наличия патогномоничных для нее симптомов:
 - тетрапарез, иногда с бульбарной дисфункцией (дизартрия, дисфагия, дисфония), несогласованные движения глазных яблок, сниженная активность, дыхательные нарушения. Лечение можно начать через 3 часа от начала проявления симптомов, но не позже 12 часов.

Вмешательство

Ключевые моменты

1. При подготовке к тромболитической терапии (введение tPA) допускается фармакологическая коррекция только повышенного АД. Никакое другое лечение не должно задерживать проведение тромболизиса.
2. Предварительный диагноз ишемического инсульта и план возможного лечения необходимо обсудить как с пациентом, так и с его семьей.
3. Пациентам с САД выше 185 или ДАД выше 110 мм рт. ст. тромболитическую терапию не проводят только в том случае, если эти показатели остаются повышенными при нескольких последовательных измерениях или если требуется агрессивное лечение для снижения АД до пределов нормы.
4. Предупреждение дегидратации проводится путем введения изотонических растворов. Введения гипотонических растворов необходимо избегать, так как они приводят к отеку мозга.
5. По показаниям проводится коррекция гипертермии, гипо- и гипергликемии, гипоксии.

Внутривенный доступ

До начала тромболитической терапии необходимо обеспечить два внутривенных доступа, так как tPA вводится в отдельный катетер.

Внутривенная инфузия

Для предупреждения дегидратации инфузионную терапию проводят 0,9% раствором натрия хлорида со скоростью 75–125 мл/ч или 2–3 литра в сутки. При гипертермии скорость следует корректировать. Внутривенная инфузия имеет большое значение у пациентов с водным дисбалансом из-за нарушения акта глотания.

Коррекция гипертермии

При температуре тела выше 37,5 °C назначают ацетаминофен (1 г перорально, 650 мг ректально каждые 4–6 часов, не превышая 4–6 граммов в течение 24 часов).

Необходим регулярный контроль температуры (каждые 4 часа). При температуре более 39,4 °C следует предпринять агрессивные меры, включающие применение охлаждающих одеял, пакетов со льдом и др. Причины повышения температуры должны быть установлены и устранены.

Коррекция гипергликемии

1. При инсульте либо при риске развития ишемии головного мозга важно как можно раньше диагностировать гипергликемию (Leigh, 2004, класс C; Ribo, 2005, класс C).
2. Необходимо избегать любых агентов или факторов, способных вызвать повышение уровня глюкозы:
 - исключение глюкозы из всех используемых внутривенных растворов — рекомендуется использовать только изотонический раствор натрия хлорида;
 - исключение кортикостероидов даже у пациентов с отеком головного мозга.
3. Следует проводить все необходимые меры для достижения нормогликемии, не допуская гипогликемии.
4. После начала лечения необходим дальнейший контроль уровня глюкозы.

Введение tPA

Лечение tPA включает в себя внутривенное его введение в дозе 0,9 мг/кг до максимальной дозы 90 мг; 10% этой дозы нужно ввести однократно струйно в течение 1–2 минут, а остаток — в течение более часа.

Аспирин

Пациенты, которым не показано введение tPA, при отсутствии противопоказаний (аллергия на аспирин, гастроинтестинальные кровотечения) должны получать аспирин в дозе 325 мг (Adams, 2007; класс R) перорально, ректально или через назогастральный зонд ежедневно (Albers, 2004; класс R). При аллергии на аспирин применяют клопидогрель в дозе 75 мг. После введения tPA прием аспирина следует отложить на 24 часа.

Пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные средства, должны воздержаться от их приема хотя бы в течение 30 минут после получения аспирина.

Гепарин для профилактики тромбоза глубоких вен

Эффективными мерами предотвращения тромбоза глубоких вен или легочной эмболии у обездвиженных после инсульта пациентов являются ежедневное подкожное введение эноксапарина в низкой дозе (40 мг) или внутримышечное введение нефракционированного гепарина (5 тыс ЕД) два раза в день.

У пациентов с тромбозом глубоких вен и наличием противопоказаний к фармакологической профилактике рекомендуется использование эластических чулок. Если больной прикован к постели, необходимо использовать прерывистую пневматическую компрессию.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.icsi.org.

Ведение бронхиальной астмы

Шотландская межуниверситетская сеть по разработке клинических рекомендаций (SIGN), 2008

Окончание. Начало в журнале ОНСПВ №1 2009

Лечение обострений бронхиальной астмы

Смертность при астме

Конфиденциальные запросы о более 200 случаях смерти от БА в Великобритании выявили факторы, приведшие к летальному исходу.

Факторы заболевания. У большинства умерших пациентов астма была хронической, с тяжелым течением. У больных с легкой и средней степенью тяжести БА очень редко возникало внезапное обострение, приводящее к фатальному исходу.

Лекарственная терапия. Большинство случаев смерти связано с неадекватной терапией ингаляционными (ИГК) или таблетированными глюкокортикоидами (ГК) и/или неадекватным мониторингом заболевания, поздним направлением больного в специализированный центр, а также с интенсивной терапией β_2 -агонистами. Летальный исход наступал до начала лечения, назначенного в соответствии с протоколом.

Неблагоприятные психосоциальные и поведенческие факторы. Неблагоприятные психосоциальные и поведенческие факторы были зарегистрированы у большинства пациентов, которые умерли от астмы.

В Пациенты с тяжелой БА и наличием одного или более неблагоприятных психосоциальных факторов имеют высокий риск вероятности смертельного исхода.

➤ Пациенты с угрожающим жизни приступом БА в анамнезе или с нестабильной астмой должны наблюдаться у специалиста в течение всей последующей жизни.

Сезонные факторы. В Великобритании пик смертности от БА у молодых людей (до 44 лет) приходится на июль и август, у более старших — на декабрь и январь.

Прогнозирование и профилактика тяжелых приступов БА. Большинство тяжелых приступов астмы, которые необходимо купировать в стационарных условиях, развиваются постепенно, в течение 6 часов и более. В одном из исследований зафиксировано более 48% приступов, развившихся в течение более 48 часов. Следовательно, для принятия определенных мер с целью снижения частоты приступов в стационарных условиях времени достаточно.

Пациенты с высоким риском развития БА, угрожающей жизни

Комбинирование БА тяжелой степени и неблагоприятных психосоциальных и поведенческих факторов

На тяжелую степень БА указывает наличие одного или более из следующих признаков

- Эпизоды БА, угрожающей жизни, вентиляционно-го/респираторного ацидоза в анамнезе
- Госпитализация по поводу БА, особенно в течение последнего года
- Потребность в трех или более антиастматических препаратах
- Интенсивное использование β_2 -агонистов
- Неоднократное поступление в отделение интенсивной терапии (ОИТ) по поводу БА в течение последнего года
- Нестабильная БА

Наличие одного или более из неблагоприятных психосоциальных и поведенческих факторов

- Несоблюдение режима лечения или мониторинга БА
- Неэффективность назначенной терапии
- Самовольное прекращение стационарного лечения
- Психоз, депрессия, другие психические заболевания или умышленное нанесение вреда себе
- Употребление транквилизаторов в настоящее или недавнее время
- Отказ от лечения
- Злоупотребление наркотиками или алкоголем
- Ожирение
- Трудности в обучении
- Проблемы занятости
- Низкий доход
- Социальная изоляция
- Плохое обращение в детстве
- Тяжелый домашний, семейный или социальный стресс

рекомендации

► Пульмонолог должен наблюдать пациентов с БА тяжелой степени, по крайней мере, в течение одного года после приступа.

Обострение БА

Разпознавание обострения астмы. Признаки обострения БА приведены в таблице 2.

Самооказание помощи при развитии приступа или при неконтролируемой астме. Большинство больных БА и все пациенты с тяжелым ее течением должны иметь согласованный алгоритм лечения в письменном виде, собственный пикфлоуметр, с помощью которого они обязаны регулярно проверять ингаляционные показатели и ответ на лечение. Больной должен знать, когда и как повысить дозу препаратов, и когда необходимо обратиться за медицинской помощью. Письменный алгоритм является мерой, которая может помочь снизить уровень госпитализации и смертности при БА.

Первоначальная оценка. Медицинские работники, с которыми изначально будет контактировать больной БА (регистратор, диспетчер скорой помощи, работник информационной службы и др.) должны быть предупреждены, что пациенты с астмой, жалующиеся на респираторные симптомы, состоят в группе риска, и их нужно сразу направить для оказания врачебной помощи. Исследования для оценки обострения, его тяжести и необходимого лечения, детально представлены в таблицах 2 и 3.

Профилактика внезапного ухудшения. Больные группы риска должны быть зарегистрированы, что может помочь специалистам, оказывающим первую помощь, в их идентификации. Эта система должна гарантировать, что с пациентом свяжутся, если он пропустит свой очередной визит.

D Госпитализации подлежат все пациенты с признаками тяжелого обострения БА или с угрожающим жизни приступом.

Пациенты с другими факторами риска, такими как отсутствие ответа на терапию, социальные обстоятельства или сопутствующие заболевания, могут также нуждаться в госпитализации.

Критерии для госпитализации

B Всех пациентов с угрожающим жизни приступом астмы или практически фатальной атакой необходимо госпитализировать.

B Пациент с любым признаком тяжелого обострения, сохраняющимся после начала лечения, должен быть госпитализирован.

C Пациенты с ПСВ < 75% через час после начала лечения могут быть выписаны из ОИТ при отсутствии показаний к госпитализации:

- наличие выраженной симптоматики;
- нестабильное состояние;
- одинокий/социально изолированный человек;
- наличие психологических проблем;
- физическая нетрудоспособность или трудности в обучении;
- практически фатальные обострения БА или нестабильная астма в анамнезе;
- обострения, несмотря на терапию адекватной дозой таблетированных ГК до приступа;
- наличие ночной симптоматики;
- беременность.

Лечение обострения БА

Кислородотерапия. Гипоксемия, наблюдаемая при обострении астмы, должна быть незамедлительно устранена с

Таблица 2. Степени тяжести обострений БА

Почти фатальная БА	Возросшее PaCO_2 и/или необходимость ИВЛ с повышенным давлением на вдохе
БА, угрожающая жизни	Любой из следующих симптомов у пациентов с БА тяжелой степени ПСВ < 33% от величины, лучшей для данного больного или должной SpO_2 < 92% PaO_2 < 8 кПа Нормальное PaCO_2 (4,6–6,0 кПа) «Немое легкое» Цианоз Несостоятельность дыхательных усилий Брадикардия Аритмия Гипотензия Выраженная слабость Спутанность сознания Кома
Тяжелое обострение БА	Любой из следующих признаков ПСВ 33–50% от лучшей или должной величины Частота дыхательных движений > 25 в минуту ЧСС > 110 ударов в минуту Невозможность закончить предложение на одном дыхании
Обострение БА средней степени тяжести	Усиление симптомов ПСВ 50–75% от лучшей или должной величины Нет признаков тяжелого обострения астмы
Нестабильная БА	Тип 1 Большая вариабельность ПСВ (>40% суточной вариации для более чем 50% времени в течение периода более 150 дней) несмотря на интенсивную терапию Тип 2 Внезапные тяжелые обострения на фоне явно хорошо контролируемой БА

Таблица 3. Первоначальная оценка тяжести обострения БА

Клинические признаки	Респираторные и кардиоваскулярные симптомы при БА тяжелой степени: выраженная одышка (включая невозможность закончить предложение на одном выдохе), тахипноэ, тахикардия, «немое легкое», цианоз или коллапс <i>Ни один из этих симптомов или их комбинация не являются специфическими. Их отсутствие не исключает тяжелой степени обострения</i>
ПСВ или ОФV₁	Исследования дыхательной функции помогают в определении степени тяжести обострения БА, необходимой интенсивности терапии и в принятии решения о дальнейшем лечении в больнице или на дому ПСВ или ОФV ₁ — важные и объективные показатели функции легких. Определение ПСВ более удобно и экономично ПСВ, определяемый как процент от предыдущего лучшего значения для этого пациента, клинически более полезен. ПСВ как процент от должного значения может использоваться в случае, если лучшее предыдущее значение неизвестно. Разные пикфлоуметры показывают разный результат. Если это возможно, необходимо использовать тот же или сходный тип пикфлоуметра. Рекомендовано для пикфлоуметра использовать номограммы Нанн и Грегга
Пульсовая оксиметрия	Для оценки адекватности оксигенной терапии и решения вопроса о необходимости измерения газов артериальной крови (ABG) определяют сатурацию кислорода (SpO_2) с помощью пульсового оксиметра. Оксигенную терапию проводят для поддержания SpO_2 на уровне не ниже 92%
ABG	При SpO_2 < 92% или наличии признаков БА, угрожающей жизни, необходимо определение ABG
Рентгенография ОГК	Показания Подозрение на пневмомедиастинум или пневмоторакс, развитие ателектаза Угрожающий жизни приступ БА Отсутствие удовлетворительного ответа на терапию Необходимость проведения ИВЛ
Парадоксальный пульс	Парадоксальный пульс не является достоверным индикатором тяжести обострения

помощью применения высоких концентраций вдыхаемого кислорода (обычно 40–60%) и специальной маски Hudson. Опасность ускоренного развития гиперкапнии из-за большого потока кислорода у таких больных меньше, чем у пациентов с ХОЗЛ. Гиперкапния свидетельствует о развитии практически фатальной БА. При гиперкапнии, как и при сатурации менее 92%, необходима помощь реаниматолога.

С При тяжелом обострении БА необходимо обеспечить высокую концентрацию вдыхаемого кислорода.

А В стационаре, машине скорой помощи и на этапе первой медицинской помощи небулайзеры для кислородотерапии можно использовать для введения бронхолитиков и β_2 -агонистов. Основанием для этого является риск снижения сатурации при использовании воздушных компрессоров.

В Вне стационара высокие дозы β_2 -агонистов могут быть введены через спейсеры большого объема или небулайзеры.

С Отсутствие кислорода не должно препятствовать проведению небулайзерной терапии при ее назначении.

Бета-2-агонисты. В большинстве случаев ингаляционные β_2 -агонисты в высоких дозах действуют быстро и устраняют бронхоспазм с минимальными побочными эффектами.

В случае обострения БА, без симптомов, угрожающих жизни, β_2 -агонисты повторно применяются через стандартные дозированные аэрозольные ингаляторы (pMDI), подходящий спейсер большого объема или через небулайзер совместно с кислородотерапией, если это возможно. У взрослых при обострении БА в большинстве случаев ингаляционные β_2 -агонисты более эффективны, чем их внутривенные формы.

А Бета-2-агонисты в высокой дозе — первая помощь при обострении. Их назначают внутривенно, если возникают трудности при использовании ингаляционной формы.

➤ В случае угрожающего жизни обострения БА рекомендовано применение небулайзера (с кислородотерапией).

А При тяжелой БА (ПСВ или ОФВ₁ меньше 50% величины показателя, лучшей для данного больного или должной) и плохом ответе на болюсное введение β_2 -агонистов, необходимо решить вопрос о постоянном проведении небулизации.

В случае неадекватного ответа на начальную терапию необходимы повторные введения β_2 -агонистов каждые 15–30 минут или переход на постоянное введение салбутамола по 5–10 мг/ч с помощью соответствующего небулайзера. Доза салбутамола более 10 мг не является более эффективной.

Глюкокортикоидная терапия. ГК снижают смертность, частоту обострений после стационарного лечения и потребность в β_2 -агонистах. Чем раньше их применяют в случае острой атаки, тем лучше исход.

А Во всех случаях обострения БА необходимо применять ГК в требуемых дозах.

Таблетированные ГК так же эффективны, как и инъекционные, при условии их проглатывания. Преднизолон в дозе 40–50 мг в день или парентерально вводимый гидрокортизон по 400 мг в день (100 мг каждые 6 часов) так же эффективны, как и более высокие дозы. Для удобства можно принимать 2 таблетки ГК по 25 мг, а не 8–12 таблеток по 5 мг.

➤ Прием преднизолона в дозе 40–50 мг в день необходимо продолжать не менее 5 дней или до восстановления нормального состояния.

После купирования обострения астмы ГК можно отменить. Дозу их не нужно уменьшать постепенно, если пациент получает ИГК, кроме тех случаев, когда глюкокортикоидная терапия является поддерживающей или когда ГК необходимо принимать в течение 3 недель и более.

Ипратропиума бромид. Комбинация ипратропиума бромида и β_2 -агонистов обеспечивает значительно большую бронходилатацию, чем одни β_2 -агонисты, что приводит к более быстрому восстановлению и сокращению времени лечения в стационаре. В случае обострения средней степени тяжести или стабилизации состояния необходимости в лечении антихолинергическими препаратами нет, к тому же оно не оказывает должного эффекта.

В При тяжелом или угрожающем жизни обострении БА либо при плохом ответе на первоначальную терапию β_2 -агонистами к лечению последними необходимо добавить ипратропиума бромид (0,5 мг каждые 4–6 часов).

Внутривенное применение сульфата магния. При тяжелом обострении БА однократное введение сульфата магния является безопасным и эффективным. Безопасность и эффективность повторного применения данного препарата не изучена. Есть данные, что последующие инъекции могут вызвать гипермагниемия, что приведет к мышечной слабости и легочной недостаточности.

В Внутривенно магния сульфат вводят:

- при тяжелом обострении БА с плохим ответом на ингаляционную терапию бронходилататорами;
- при угрожающем жизни или практически фатальном обострении БА.

➤ Магния сульфат (инфузия 1,2–2 г в течение более 20 минут) можно использовать только после консультации с врачом.

Для определения оптимальной частоты и дозы введения сульфата магния необходимо проведение дополнительных исследований.

Внутривенное применение аминофиллина. В случае обострения БА внутривенное введение аминофиллина не имеет преимуществ в отношении влияния на бронходилатацию по сравнению со стандартными дозами бронходилататоров и ГК. При его использовании наблюдается повышение частоты побочных эффектов, таких как аритмия и рвота.

➤ Применять внутривенный аминофиллин можно только после консультации с врачом.

У некоторых пациентов с практически фатальной или угрожающей жизни БА с плохой реакцией на первоначальную терапию можно получить положительный эффект при введении аминофиллина (при отсутствии поддерживающей пероральной терапии ударная доза составляет 5 мг/кг, вводится в течение более 20 минут с последующей инфузией 0,5–0,7 мг/кг в час). Такие случаи встречаются редко и при мета-анализе исследований не идентифицируются. При пероральном применении аминофиллина (так же, как и эуфиллина или теофиллина) необходим контроль его концентрации в крови перед госпитализацией. Также его концентрация должна ежедневно проверяться при инфузиях эуфиллина.

Агонисты лейкотриеновых рецепторов. Данных для формулирования четких рекомендаций по поводу использования агонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении обострений БА в настоящий момент недостаточно.

Антибиотики. Инфекция, оказывающая влияние на обострение БА, чаще всего имеет вирусный характер. Роль бактериальной инфекции преувеличена.

В Рутинное назначение антибиотиков при обострении астмы не показано.

Гелиокс. Использование гелиокса (смесь гелия и кислорода в соотношении 80 : 20 или 70 : 30) при обострении БА у взрослых больных на основании имеющихся данных рекомендовано быть не может.

рекомендации

Инфузионная терапия. Некоторые пациенты с обострением БА могут нуждаться в регидратации и коррекции электролитного баланса. Гипокалиемия может быть вызвана или усугубляться β_2 -агонистами и/или ГК, и должна быть устранена.

Показания к интенсивной терапии. Показаниями к госпитализации в ОИТ является необходимость в проведении ИВЛ и отсутствие эффекта лечения в случае тяжелого или угрожающего жизни обострения, что проявляется как:

- снижение ПСВ;
- постоянная или нарастающая гипоксия;
- гиперкапния;
- уменьшение рН или увеличение концентрации H^+ в газах артериальной крови;
- изнеможение, слабое дыхание;
- сонливость, спутанность сознания;
- кома или остановка дыхания.

Не все пациенты, поступающие в ОИТ, нуждаются в ИВЛ, но при нарастающей гипоксии или гиперкапнии, сонливости и потере сознания, в случае остановки дыхания периодически необходимо проведение ИВЛ с повышенным давлением на вдохе. Интубацию у таких больных должен проводить анестезиолог/реаниматолог.

С Всех пациентов, переведенных в ОИТ, должен наблюдать доктор, который при необходимости сможет провести интубацию.

Неинвазивная вентиляция легких. Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) хорошо себя зарекомендовала в лечении больных с дыхательной недостаточностью, вызванной внелегочными рестриктивными состояниями и обострениями ХОЗЛ.

Гиперкапническая дыхательная недостаточность, которая развивается в процессе астматического статуса, является показанием к экстренному направлению больного в ОИТ. Вряд ли НВЛ заменит интубацию у таких нестабильных пациентов, однако этот режим считается безопасным и эффективным.

Дальнейшие обследования и мониторинг

➤ ПСВ измеряется и фиксируется через 15–30 минут после начала лечения, затем в зависимости от реакции на терапию. Также это необходимо делать до и после применения бронходилататоров, β_2 -агонистов (не менее 4 раз в день) в стационаре и до достижения контроля после выписки.

➤ Сатурация кислорода регистрируется при помощи оксиметра и поддерживается на уровне более 92%.

Измерение показателей газов артериальной крови необходимо повторить через 2 часа после начала лечения, если:

- начальное $PaO_2 < 8$ кПа, а $SaO_2 > 92\%$;
- изначальное $PaCO_2$ нормальное или повышенное;
- состояние пациента ухудшается.

➤ Повторное измерение выполняется, если состояние пациента не улучшилось через 4–6 часов:

- измерение и запись ЧСС;
- измерение концентрации теофиллина в крови, если инфузия аминофиллина продолжается более 24 часов (необходимая концентрация — 55–110 мкг/л);
- измерение концентрации калия и уровня глюкозы в крови.

Выписка из стационара

Сроки выписки. Ни один физиологический параметр не определяет абсолютные сроки выписки пациента,

поступившего по поводу обострения БА. Симптоматика должна быть совместимой с домашним лечением, то есть пациенту необходимо принимать меньшую дозу β_2 -агонистов (предпочтительнее не чаще 6 раз в день) и получать такую терапию, которую он может самостоятельно продолжить дома.

Хотя колебания ПСВ в течение суток при обострении наблюдаются редко, данные свидетельствуют о том, что пациенты, выписанные с показателем ПСВ менее 75% от лучшего для них или должного с суточными колебаниями более 25%, составляют группу риска раннего обострения или повторной госпитализации.

Обучение пациентов. Доля пациентов, которые в течение 2 недель после выписки из стационара или отделения неотложной медицины госпитализируются повторно, составляет более 15%. Некоторые повторно поступившие больные нуждаются в неотложной помощи, но многие откладывают обращение за помощью и остаются недолеченными.

Перед выпиской пациент должен пройти специальное обучение и получить инструкции в письменном виде, касающиеся ингаляционной техники, регистрации ПСВ. Внедрение обучения показало уменьшение смертности вследствие обострений и количества обострений.

Трудноконтролируемая БА

Термин «трудноконтролируемая астма» обычно относится к клиническим ситуациям, при которых первичный диагноз БА установлен, и имеются симптомы и обострения, характерные для данного заболевания, сохраняющиеся несмотря на применение антиастматических препаратов в высоких дозах.

В данном руководстве трудноконтролируемой считается БА с постоянной симптоматикой и/или частыми обострениями, которую лечат в соответствии с алгоритмом 4-й или 5-й ступени по установленной схеме.

По результатам неконтролируемых исследований по изучению трудноконтролируемой БА с разносторонней оценкой моделей было установлено, что у таких больных наблюдается высокая частота другого основного диагноза или сопутствующей, в частности психологической, патологии.

Д Пациенты с трудноконтролируемой БА должны систематически проходить обследование для подтверждения диагноза астмы, идентификации механизма имеющихся симптомов и оценки соблюдения режима лечения.

С Плохое соблюдение режима поддерживающей терапии считается возможной причиной развития трудноконтролируемой БА.

С Необходимо учитывать, что трудноконтролируемая БА часто ассоциируется с сопутствующим психическим заболеванием.

Д Установление сопутствующего психического заболевания должно быть частью проводимого обследования при трудноконтролируемой астме.

Д Респираторная дисфункция как частый альтернативный диагноз, должна рассматриваться как часть плана обследования при трудноконтролируемой БА.

С При трудноконтролируемой БА и повторных госпитализациях необходимо проводить аллергологические пробы на предмет выявления плесневого гриба.

В В целях коррекции глюкокортикоидной терапии при трудноконтролируемой БА необходимо учитывать количество эозинофилов в мокроте.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.sign.ac.uk



Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии

Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов

Окончание. Начало в журнале ОНСПВ №1 2009

Лечение

Респираторная и гемодинамическая поддержка

Острая недостаточность правого желудочка со слабым сердечным выбросом является одной из главных причин смерти больных с ТЭЛА. Следовательно, пациентам с ТЭЛА и недостаточностью правого желудочка следует назначать поддерживающее лечение.

Согласно данным экспериментальных исследований агрессивное увеличение объема жидкости может ухудшить работу правого желудочка вследствие механического его перерастяжения и снижения сократительной способности. С другой стороны, в сообщении о небольшом клиническом испытании говорится о том, что после инфузии 500 мл декстрана пациентам с нормальным АД при острой форме ТЭЛА и низком сердечном индексе последний повысился с 1,6 до 2,0 л/мин. Следовательно, инфузия умеренного количества жидкости может обусловить увеличение сердечного индекса у пациентов с острой формой ТЭЛА, низким сердечным выбросом и нормальным АД.

Изопроterenол — инотропный препарат, который вызывает дилатацию легочных артерий и одновременное расширение периферических сосудов. Вызванная гипотензия может привести к ухудшению перфузии правого желудочка и ишемии. Норэпинефрин благодаря своему прямому положительному инотропному эффекту улучшает перфузию венечных артерий путем стимуляции периферических α -адренорецепторов и повышает АД. К сожалению, нет данных о действии норэпинефрина у больных с ТЭЛА. Также следует ограничить назначение данного препарата пациентам с гипотензией. По данным малых исследований в отделении интенсивной терапии пациентам с ТЭЛА назначают добутамин, который увеличивает объем сердечного выброса, транспорт кислорода и оксигенацию тканей при постоянном значении PO_2 . В другом исследовании у 10 больных с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД при внутривенном введении добутамина отмечалось увеличение сердечного индекса на 35% без значительного изменения ЧСС, системного АД и давления в легочных артериях. Таким образом,

добутамина или дофамина можно назначать пациентам с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД. Однако повышение сердечного индекса сверх физиологических значений может ухудшить вентиляционную диссоциацию путем перераспределения кровотока из закупоренных сосудов в открытые. Эпинефрин обладает свойствами норэпинефрина и добутамина, кроме вазодилатирующего эффекта последнего препарата. Его можно применять у пациентов с ТЭЛА, находящихся в шоковом состоянии.

Вазодилататоры снижают давление и сопротивление в легочных сосудах в эксперименте у животных и в меньшей степени — у больных с ТЭЛА. Единственным недостатком данных препаратов является их недостаточная специфичность в отношении легочных сосудов при внутривенном введении. Чтобы нивелировать данное ограничение, следует вводить вазодилататоры ингаляционным путем. Согласно результатам небольших клинических исследований ингаляционное введение оксида азота может улучшить состояние гемодинамики и газообмен при ТЭЛА. Есть сведения об использовании простациклина (в ингаляционной форме) для устранения легочной гипертонии, вторичной по отношению к ТЭЛА.

Получены предварительные данные о том, что левосимендан восстанавливает работу правого желудочка и легочной артерии при острой форме ТЭЛА путем расширения легочной артерии и увеличения сократительной способности правого желудочка.

Возрастает интерес к использованию антагонистов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при ТЭЛА. В экспериментальных исследованиях показано, что антагонисты рецепторов эндотелина влияют на тяжесть легочной гипертонии, вызванной массивной ТЭЛА, и что введение силденафила также влияет на давление в легочной артерии.

При ТЭЛА часто встречаются гипоксемия и гипокания, степень которых зависит от тяжести состояния. Открытое овальное окно может усиливать степень гипоксии за счет шунта слева направо. Гипоксемию устраняют путем подачи

рекомендации

кислорода через маску, и только в редких случаях проводят механическую вентиляцию легких. Потребление кислорода можно уменьшить, снизив жар и возбуждение; если процесс дыхания неэффективен, следует прибегнуть к механической вентиляции, однако необходимо ограничить ее влияние на гемодинамику. В частности, положительное внутригрудное давление может обусловить снижение венозного возврата и усиление недостаточности правого желудочка у пациентов с массивной ТЭЛА. Поэтому вентиляцию с положительным давлением на выдохе нужно проводить с осторожностью. Для поддержания положительного давления на выдохе на уровне 30 см вод. ст. следует вводить малые объемы воздушной смеси (приблизительно 6 мл/кг массы тела).

Таким образом, респираторная и гемодинамическая поддержка необходима пациентам в шоковом состоянии или с гипотензией при подозрении на развитие ТЭЛА.

Тромболизис

Данные рандомизированных исследований показали, что проведение тромболитической терапии быстро устраняет обструкцию и благоприятно влияет на гемодинамику. Ранее в малых исследованиях через 72 часа после введения стрептокиназы наблюдали повышение сердечного индекса на 80% и снижение давления в легочной артерии на 40%. При проведении мультицентрового исследования в Италии по изучению активатора плазминогена (rt-PA) на нескольких ангиограммах отмечалось снижение обструкции сосудов на 12% при введении 100 мг rt-PA (в течение 2 часов) по сравнению с введением гепарина. Под влиянием rt-PA снижалось среднее давление в легочной артерии на 30% и повышался сердечный индекс на 15%. В одном из самых больших исследований с применением тромболизиса данные ЭхоКГ продемонстрировали значительное уменьшение размера правого желудочка в конце диастолы через 3 часа после введения rt-PA.

При изучении влияния урокиназы и стрептокиназы на течение ТЭЛА в исследовании USPET была доказана равноценность действия этих тромболитических препаратов, если они введены в течение 12–24 часов. Последние рандомизированные исследования показали, что введение 100 мг rt-PA в течение 2 часов значительно быстрее улучшает гемодинамику и ангиографическую картину по сравнению с действием урокиназы, которую вводят в период между 12 и 24 часами из расчета 4400 МЕ/кг в час, однако после инфузии результаты не отличались. Точно так же введение rt-PA в течение 2 часов значительно лучше влияет на состояние пациента, чем введение стрептокиназы в течение 12 часов (100 тыс. МЕ/ч), однако не отмечалось никакой разницы при введении стрептокиназы в течение 2 часов. В двух исследованиях сравнивалось действие 100 мг rt-PA при введении его в течение 2 часов и в течение 15 минут в дозе 0,6 мг/кг. Наблюдались незначительные расхождения в результатах, и частота кровотечений была немного выше в первом случае. Эффект при прямом местном введении rt-PA с помощью катетера в легочную артерию (уменьшенная доза) значительно не отличался от такового при системном внутривенном введении. Такой способ не рекомендуется применять, так как он повышает риск кровотечений в месте прокола.

Улучшение состояния гемодинамики было достигнуто при двойном болюсном введении ретеплазы — 2 инъекции (10 ЕД) в течение 30 минут. Предварительные неконтро-

Утвержденные курсы введения стрептокиназы, урокиназы и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена

Стрептокиназа — 250 тыс. ЕД в качестве нагрузочной дозы в течение 30 минут с последующим введением ее со скоростью 100 тыс. ЕД/ч в течение 12–24 часов.

Режим быстрого введения: 1,5 млн ЕД в течение 2 часов.

Урокиназа — 4400 ЕД/кг в качестве нагрузочной дозы в течение 10 минут с последующим введением 4400 ЕД/кг в час в течение 12–24 часов.

Режим быстрого введения: 3 млн ЕД в течение 2 часов.

Рекомбинантный человеческий активатор плазминогена тканевого типа — 100 мг в течение 2 часов или 0,6 мг/кг в течение 15 минут (максимальная доза — 50 мг).

лируемые данные указывают на эффективность и безопасность введения тенектеплазы при острой ТЭЛА. Не следует применять гепарин одновременно с урокиназой или стрептокиназой, но возможно одновременное введение его с альтеплазой.

Согласно полученным клиническим данным и данным ЭхоКГ, в течение первых 36 часов приблизительно 92% пациентов чувствительны к проведению тромболизиса. Наиболее явный эффект наблюдается при начале лечения в течение 48 часов с момента проявления симптомов, однако можно проводить тромболизис пациентам, у которых наличие симптомов отмечалось в течение 6–14 дней.

При проведении тромболизиса следует учитывать, что препарат действует быстро, однако только на протяжении нескольких дней. Через неделю не обнаруживается значительной разницы в степени обструкции сосудов и нарушения работы правого желудочка у пациентов, получавших гепарин, и у больных, которым вводили тромболитические препараты.

При проведении тромболитической терапии нужно помнить о высоком риске развития кровотечений, особенно если есть предрасполагающие факторы и сопутствующие заболевания. Данные рандомизированных исследований показывают повышение частоты развития массивных кровотечений на 13% и внутричерепных — на 1,8%. В последних исследованиях случаи опасных для жизни кровотечений наблюдались редко. Уровень кровотечений при проведении тромболизиса значительно ниже, если для диагностики ТЭЛА используются неинвазивные методы (за последние 10 лет их применяют все чаще).

Итак, тромболитическая терапия является методом лечения первой линии при высоком риске летального исхода у больных с кардиогенным шоком и постоянной артериальной гипотензией. Стандартное использование тромболитических препаратов у пациентов с маловероятным развитием ТЭЛА не рекомендуется. Возможно проведение данного вида лечения у пациентов со средним риском развития ТЭЛА с учетом всех состояний, которые повышают риск развития кровотечений. Не следует назначать тромболитическую терапию в случаях низкой степени риска.

Эмболизэктомия

Первая успешная эмболизэктомия была проведена в 1924 году. В течение долгого времени эту urgentную операцию выполняли очень редко, хотя и существовали некоторые данные о ее безопасности и эффективности.

В настоящее время в некоторых медицинских центрах для лечения ТЭЛА стали привлекать кардиохирургов.

Традиционно эмболектومیю проводят пациентам с ТЭЛА, которые нуждаются в сердечно-легочной реанимации; при наличии противопоказаний к тромболизису, неадекватной реакции на тромболизис; больным с открытым овальным окном и внутрисердечным тромбом.

При помощи портативного аппарата искусственного кровообращения и катетеризации бедренной артерии в критических ситуациях можно обеспечить циркуляцию и оксигенацию крови, а также установить окончательный диагноз. В некоторых случаях эмболектومیю выполняли у пациентов с ТЭЛА и нарушением работы правого желудочка без постоянной гипотензии или шокового состояния.

В медицинских центрах, где оказывают стандартную кардиохирургическую помощь, эмболектومیю считается простой операцией. После анестезии и срединной стернотомии устанавливают кардиопульмональный шунт. При наличии внутрисердечного тромба или открытого овального окна пережимать аорту не следует, необходимо избегать остановки сердца. После рассечения легочного ствола и дополнительной артериотомии правой легочной артерии тромбы можно удалить с помощью тупых инструментов. До восстановления нормальной работы правого желудочка могут потребоваться продолжительное кардиопульмональное шунтирование и постепенное отключение механической вентиляции. Одной из проблем послеоперационного периода может быть кровотечение вследствие проведения предоперационного тромболизиса, который, однако, не является противопоказанием к эмболектомии. Остается невыясненным вопрос относительно установки фильтра в нижнюю полую вену.

В прошлом после эмболектомии наблюдалась высокая ранняя смертность. При расширении спектра показаний к ее проведению у пациентов с нарушением работы правого желудочка и отсутствием острого шокового состояния уровень ранней смертности снизился и составляет 6–8%.

Если эпизод острой ТЭЛА сопровождается длительным диспноэ и тяжелой легочной гипертензией, речь, скорее всего, может идти о хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Таким пациентам не следует проводить эмболектومیю, им выполняют эндартеректомию в специальных медицинских центрах.

Можно заключить, что благодаря современной хирургической технике эмболектомия стала доступным методом лечения пациентов с высоким риском летального исхода и с абсолютными противопоказаниями к проведению тромболизиса.

Чрескожная катетерная эмболектомия и фрагментация

Чрескожное вмешательство для открытия частично закрытого легочного ствола или основных ветвей легочной артерии в некоторых критических ситуациях у пациентов с ТЭЛА может спасти положение. Несмотря на то что информация о данной технике ограничена, ее можно использовать как альтернативу тромболизиса при наличии абсолютных противопоказаний к нему, как дополнительный метод лечения, если тромболизис не улучшил гемодинамику, или как альтернативу хирургическому лечению, если невозможно осуществить немедленный доступ.

Всасывающий эмболектомический катетер Гринфилда был создан в 1969 году. Он остается единственным прибором, одобренным Американским советом по медицинскому оборудованию, медикаментам и т.д. Для фрагментации и дисперсии тромба применяют специальные сердечные

катетеры или специально сконструированные катетеры с ротационными или режущими приборами. При использовании данных приборов отмечают положительные результаты, однако клинические исследования данного метода лечения не проводились.

Некоторые приборы вводятся в легочные артерии с помощью катетера диаметром 6–11 F, что требует определенной ловкости, особенно если правая основная легочная артерия закрыта. Не следует использовать катетеры для фрагментации тромба в мелких ветвях легочных артерий, так как возможно их повреждение и перфорация.

Изменение гемодинамики после успешно проведенной фрагментации тромба является опасным симптомом. Манипуляцию следует сразу же прекратить, несмотря на данные ангиографии. Значительное изменение кровотока в легочных артериях на ангиограмме может выглядеть как малые отклонения.

К осложнениям чрескожных манипуляций относятся: повреждение в месте прокола (бедренной вены), перфорация структур сердца, тампонада и аллергическая реакция на контрастное вещество. Кровоток в подвздошной и полых венах можно оценить с помощью ангиографии, обструкция оставшимся тромбом встречается редко.

Итак, катетерную эмболектومیю и фрагментацию тромба в проксимальных отделах легочной артерии можно использовать как альтернативный метод лечения при абсолютных противопоказаниях к проведению тромболизиса.

Первичная антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия занимает значительное место в лечении больных с ТЭЛА. Необходимость в немедленном ее проведении у данной категории пациентов основана на результатах исследования, которое было выполнено в 1960 году. Оно продемонстрировало преимущества использования нефракционированного гепарина. Целью первичной антикоагулянтной терапии является предотвращение смертельного исхода и развития рецидивов, а также контроль частоты случаев кровотечения.

Быстрый антикоагулянтный эффект достигается при внутривенном введении нефракционированного гепарина, подкожном введении низкомолекулярного гепарина и фондапаринукса.

После парентерального введения антикоагулянтов необходимо назначить антагонисты витамина К перорально. В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали действие антагонистов витамина К в комбинации с гепарином и одних антагонистов витамина К. При применении только антагонистов витамина К увеличилась частота случаев повторного развития венозной тромбоэмболии. После внутривенной инфузии нефракционированного гепарина в дозе 80 ЕД/кг для ее фиксирования следует болюсно ввести 18 ЕД/кг гепарина. Доза нефракционированного гепарина регулируется по значению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое в норме составляет 1,5–2,5 секунды (табл. 10). АЧТВ следует измерять через 4–6 часов после болюсного введения препарата, через 3 часа после каждой коррекции дозы и при достижении терапевтического эффекта при 1 введении в день.

Нужно отметить, что АЧТВ не является идеальным маркером степени антикоагуляционного действия гепарина. Поэтому нет необходимости повышать скорость инфузии до 1667 ЕД/ч, что соответствует 40 тыс. ЕД/день, если уровень антифактора Ха составляет 0,35 МЕ/мл, даже если АЧТВ ниже терапевтического значения.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 10. Коррекция дозы внутривенного введения нефракционированного гепарина в зависимости от уровня АЧТВ

АЧТВ	Коррекция дозы
< 35 секунд (< 1,2 раза от верхней границы нормальной величины)	Болюс 80 ЕД/кг; увеличение скорости инфузии до 4 ЕД/ кг в час
35–45 секунд (1,2–1,5 раза)	Болюс 40 ЕД/кг; увеличение скорости инфузии до 2 ЕД/ кг в час
46–70 секунд (1,5–2,3 раза)	Без изменений
71–90 секунд (2,3–3,0 раз)	Уменьшение скорости инфузии до 2 ЕД/кг в час
> 90 секунд (> 3,0 раз)	Остановка инфузии на 1 час с последующим уменьшением ее скорости до 3 ЕД/кг в час

Низкомолекулярный гепарин следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью. В этом случае его доза должна коррелировать с уровнем антифактора Ха. При острой почечной недостаточности показано внутривенное введение нефракционированного гепарина (клиренс креатинина < 30 мл/мин), так как он не выводится почками. У больных с высоким риском развития кровотечения при внутривенном введении нефракционированного гепарина его антикоагуляционное действие можно быстро прекратить путем отмены. Во всех остальных случаях острой ТЭЛА нефракционированный гепарин можно заменить низкомолекулярным (подкожное введение с контролем показателей).

В некоторых исследованиях сравнивались эффективность и безопасность подкожного введения низкомолекулярного и нефракционированного гепарина. В мета-анализ был включен 1951 пациент с симптоматической ТЭЛА низкой степени риска, бессимптомной ТЭЛА на фоне симптоматического течения тромбоза глубоких вен. После окончания курса лечения (5–14 дней) оказалось, что низкомолекулярный гепарин так же эффективен (частота повторных венозных тромбоэмболий — отношение шансов [ОШ] 0,63; 95% ДИ 0,33–1,18) и так же безопасен, как и нефракционированный гепарин (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,36–1,27). Уровень смертности был одинаковым в обеих группах (ОШ 1,2; 95% ДИ 0,59–2,45).

В таблице 11 указаны низкомолекулярные гепарины, одобренные для применения при острой форме ТЭЛА. Другие низкомолекулярные гепарины используются при тромбозе глубоких вен и иногда — при острой форме ТЭЛА. Нельзя рекомендовать назначение низкомолекулярного гепарина больным с ТЭЛА высокой степени риска и нестабильной гемодинамикой, так как эта группа пациентов не принимала участия в рандомизированных исследованиях безопасности и эффективности данных препаратов. Активность антифактора Ха измерять постоянно не обязательно, если пациент получает низкомолекулярный гепарин, однако ее следует учитывать у больных с острой

Таблица 11. Подкожное введение низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса при ТЭЛА

Препарат	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг	Каждые 12 часов
	или 1,5 мг/кг	Однократно ежедневно*
Тинзапарин	175 ЕД/кг	Однократно ежедневно
Фондапаринукс	5 мг (при массе тела < 50 кг)	Однократно ежедневно
	7,5 мг (при массе тела 50–100 кг)	
	10 мг (при массе тела > 100 кг)	

Примечание: * — однократная доза, которая принята при лечении ТЭЛА в США и некоторых странах Европы.

почечной недостаточностью и у беременных. Измерения проводят через 4 часа после утреннего введения препарата, когда уровень антифактора Ха наиболее высокий. При введении низкомолекулярного гепарина дважды в день уровень антифактора Ха должен составлять 0,6–1 МЕ/мл, при однократном введении — 1–2 МЕ/мл.

При назначении нефракционированного или низкомолекулярного гепарина следует постоянно контролировать количество тромбоцитов в связи с риском развития спровоцированной гепарином тромбоцитопении.

Фондапаринукс (селективный ингибитор Ха-фактора), введенный подкожно, является достойной альтернативой низкомолекулярному гепарину. Так как время полураспада фондапаринукса составляет 15–20 часов, его можно назначать один раз в день. При проведении открытого исследования с участием 2213 пациентов с острой формой ТЭЛА и без нее, которым была показана тромболитическая терапия, при назначении фондапаринукса частота повторной венозной тромбоэмболии (3,8 против 5% в первые 3 месяца) и частота массивных кровотечений (1,3 против 1,1%) были аналогичны таковым при внутривенном введении нефракционированного гепарина. В связи с тем, что не было зафиксировано ни одного случая тромбоцитопении, спровоцированной фондапаринуксом, сделано заключение, что контролировать количество тромбоцитов необязательно. Введение фондапаринукса противопоказано при острой почечной недостаточности с клиренсом креатинина < 20 мл/мин.

Антикоагуляционная терапия с помощью нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина и фондапаринукса должна проводиться в течение 5 дней. Данные двух рандомизированных исследований показали, что эффективность нефракционированного гепарина, вводимого 5–7 дней, аналогична эффективности нефракционированного гепарина, применяемого в течение 10–14 дней (при условии, что после этого проводится адекватная длительная антикоагуляционная терапия). Антагонисты витамина К необходимо назначать как можно раньше, предпочтительнее в один день с началом первичной антикоагуляционной терапии. Парентеральное введение антикоагулянтов следует прекратить, если международное нормализованное отношение (МНО) равно 2,0–3,0 в течение 2 дней. При использовании антагониста витамина К совместно с варфарином начальная доза должна составлять 5–7,5 мг. По данным двух исследований, в которых участвовали госпитализированные пациенты, варфарин в дозе 5 мг вызывает менее выраженное антикоагуляционное действие, чем в дозе 10 мг. Также эти исследования показали, что стартовая доза варфарина для пациентов моложе 60 лет составляет 10 мг, а для лиц более пожилого возраста и госпитализированных больных — 5 мг. Следует регулировать дозу гепарина для поддержания значения МНО на уровне 2,5.

Точных данных, свидетельствующих о пользе иммобилизации для пациентов с ТЭЛА, пока нет. Доказана целесообразность иммобилизации больных с тромбозом глубоких вен. В ходе последних исследований ученые обнаружили, что частота развития новых тромбоэмболий (согласно данным сцинтиграфии легких) при ранней выписке и компрессионном воздействии на нижнюю конечность была такой же, как и при иммобилизации пациента. В Кокрановском обзоре, в котором были собраны данные всех последних исследований, указано, что использование компрессионных чулок значительно снижает частоту и распространенность посттромботического синдрома у больных с тромбозом глубоких проксимальных вен через 2 года после эпизода (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,5).

В последних испытаниях возможность амбулаторного лечения ТЭЛА не была рассмотрена из-за отсутствия соответствующих пациентов. Такой подход можно предложить пациентам с ТЭЛА с низкой степенью риска.

При первичном лечении венозной тромбоэмболии быстродействующие пероральные антикоагулянты могут заменить парентеральное введение антикоагулянтов. В настоящее время проводятся клинические исследования новых пероральных антикоагулянтов (в основном ингибиторов факторов Ха и На, при использовании которых не требуется контроль количества тромбоцитов).

Таким образом, антикоагулянтную терапию (нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином и фондапаринуксом) следует проводить незамедлительно у пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА и больных с высокой степенью клинической вероятности ее развития (при диагностических манипуляциях). В качестве первичного лечения во всех случаях, кроме случаев с высоким риском развития кровотечения и острой почечной недостаточности, показано подкожное введение низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса.

Терапевтические стратегии

ТЭЛА высокой степени риска. При ТЭЛА у пациентов в шоковом состоянии или с гипотензией риск летального исхода в первые часы после поступления очень высок. Наиболее приемлемым в качестве первичного лечения является внутривенное введение нефракционированного гепарина, которое необходимо проводить всем пациентам с высокой степенью риска при отсутствии абсолютных противопоказаний. Данные одного из исследований позволили предположить, что в случаях ТЭЛА и наличия свободного тромба в правых отделах сердца проведение тромболизиса может быть эффективной и безопасной альтернативой хирургическому вмешательству.

У пациентов с абсолютными противопоказаниями к проведению тромболизиса и нестабильной гемодинамикой после предпринятых соответствующих мер эмболектотомия является манипуляцией выбора. Если ее в данный момент нельзя осуществить, проводят катетерную эмболектотомию или фрагментацию тромба.

ТЭЛА с низкой степенью риска. У больных с нормальным АД и низкой степенью риска краткосрочный прогноз благоприятен. В большинстве случаев при ТЭЛА у пациентов с низкой степенью риска без острого нарушения функции почек препаратом выбора является низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс (подкожное введение) без контроля количества тромбоцитов. Согласно данным 6 исследований, в данной группе пациентов проведение тромболизиса клинических преимуществ не дает.

К группе *средней степени риска* относятся больные со стабильной гемодинамикой, но с вероятностью развития дисфункции правого желудочка или повреждения миокарда. Проведено исследование, в котором 256 пациентов с ТЭЛА средней степени риска без относительных противопоказаний к проведению тромболизиса были рандомизированы для получения гепарина или rt-PA. В группе, где проводили тромболизис, частота случаев смерти и клинических событий, которые требовали интенсивного лечения, была значительно ниже, чем в группе пациентов, которым был назначен гепарин. Это связано с тем, что при применении гепарина требовалось проведение вторичного тромболизиса во время пребывания в стационаре. Учитывая отсутствие повышенного риска развития кровотечения, пациентам

с ТЭЛА средней степени риска следует проводить тромболизис. В настоящее время в Европе проходит крупное исследование, цель которого заключается в устранении всех противоречий, связанных со стратегией лечения в этой группе пациентов.

Диагноз ТЭЛА *низкой степени риска* устанавливают при отсутствии основных факторов риска, связанных с ТЭЛА. После оказания необходимой амбулаторной помощи и антикоагулянтной терапии эти пациенты подлежат ранней выписке. Следует всегда учитывать существующие факторы риска и риск развития кровотечения.

Длительная антикоагулянтная терапия и вторичная профилактика

Для предотвращения фатальных и нефатальных повторных эпизодов венозной тромбоэмболии проводится длительная антикоагулянтная терапия. Несмотря на то что низкомолекулярный гепарин может быть безопасной и эффективной альтернативой антагонистам витамина К, большинству пациентов с онкологическими заболеваниями назначают антагонисты витамина К в дозах, достаточных для поддержания МНО на уровне 2,5.

В большинстве исследований с применением длительной антикоагулянтной терапии при венозной тромбоэмболии принимали участие пациенты с тромбозом глубоких вен и только в одном — больные с ТЭЛА. Показания к ней при тромбозе глубоких вен и ТЭЛА практически одинаковы, единственное отличие заключается в том, что повторные эпизоды ТЭЛА у пациентов с ТЭЛА встречаются в три раза чаще, чем при тромбозе глубоких вен.

Необходимость назначения длительной антикоагулянтной терапии при венозной тромбоэмболии была подтверждена во всех рандомизированных исследованиях. По данным одного исследования, при отсутствии длительной антикоагулянтной терапии частота рецидивов у пациентов с тромбозом вен голени в течение первых 3 месяцев составила 20%. В другом исследовании была продемонстрирована меньшая эффективность низкомолекулярного гепарина по сравнению с антагонистами витамина К при тромбозе проксимального отдела глубоких вен. Рецидивы чаще наблюдались при сокращении продолжительности лечения до 4–6 недель и были значительно реже в случаях проведения терапии 3–6 месяцев.

Клинические исследования по изучению эффективности антикоагулянтной терапии в зависимости от ее продолжительности были разделены на следующие категории:

- краткая и средняя продолжительность;
- два курса различной средней продолжительности;
- средняя и неограниченная продолжительность.

На основании результатов этих исследований было сделано заключение, что у пациентов с венозной тромбоэмболией продолжительность антикоагулянтной терапии не должна ограничиваться 4–6 неделями; риск рецидивов при антикоагулянтной терапии, проводимой в течение 6 или 12 месяцев, такой же, как и при 3-месячном курсе; при неограниченном сроке данного лечения риск рецидивов венозной тромбоэмболии снижается на 90%, однако возрастает риск массивных кровотечений. Антагонисты витамина К эффективно предотвращают рецидивы венозной тромбоэмболии во время лечения, но они не устраняют риск рецидивов после его прекращения. Продолжительность антикоагулянтной терапии для каждого пациента определяется соотношением между риском рецидивов при прекращении лечения и риском развития кровотечений при его продолжении.

рекомендации

При лечении антагонистами витамина К требуется постоянный контроль МНО, что связано с определенными неудобствами.

Рак в активной стадии является основным фактором риска развития рецидивов венозной тромбоэмболии в течение первых 12 месяцев — их частота составила 20%. Среди факторов риска развития рецидивов рак находится на первом месте. Поэтому первый эпизод ТЭЛА у пациентов с онкологическими заболеваниями является показанием к проведению антикоагулянтной терапии неограниченной продолжительности. В рандомизированном исследовании пациентам с тромбозом глубоких вен и раком назначали низкомолекулярный гепарин (дальтепарин) в дозе 200 ЕД/кг один раз в день в течение 4–6 недель с последующим приемом в течение 6 месяцев 75% стартовой дозы. Этим больным рекомендуется назначение низкомолекулярного гепарина в течение 6 месяцев с последующим продолжением до выхода заболевания из активной стадии.

В исследовании пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, вызванной обратимыми факторами риска, частота рецидивов после прекращения лечения составила 2,5%, у больных с идиопатической ТЭЛА — 4,5%. Такие же результаты были получены при исследовании пациентов с тромбозом глубоких вен. К обратимым факторам риска венозной тромбоэмболии относятся хирургическое вмешательство, травма, прием эстрогенов и беременность. При вторичной ТЭЛА антагонисты витамина К следует назначать в течение 3 месяцев, кроме случаев тромбоза дистального отдела глубоких вен. Не рекомендуется применять антагонисты витамина К более 3 месяцев, если фактор риска устранен.

У пациентов с идиопатической ТЭЛА стратификация риска остается неопределенной. К факторам высокого риска рецидива венозной тромбоэмболии (ОР 1,5–2) относятся: один или более предшествующих эпизодов венозной тромбоэмболии; синдром антифосфолипидных антител; наследственная тромбофилия; мужской пол; остаточный тромбоз в проксимальных венах. Дополнительным фактором риска рецидива венозной тромбоэмболии при выписке из больницы пациентов с ТЭЛА является постоянная дисфункция правого желудочка, определяемая с помощью ЭхоКГ. С другой стороны, отрицательный результат анализа по определению уровня D-димера после отмены антагонистов витамина К является благоприятным фактором (ОР 0,4).

Кандидатами на проведение неограниченного срока лечения после первого эпизода неспровоцированной венозной тромбоэмболии являются пациенты с дефицитом белка С или S, гомозиготные по V-фактору Лейдена или по фактору PTG20210A, носители молекулярной тромбофилии, больные красной волчанкой.

Кроме риска рецидива при определении длительности антикоагулянтной терапии следует также учитывать риск развития кровотечения. К факторам риска развития кровотечений относятся: пожилой возраст (старше 75 лет); предшествующие желудочно-кишечные кровотечения; предшествующий ишемический инсульт, хронические заболевания печени или почек; параллельное проведение антитромбоцитарной терапии, чего следует избегать; тяжелые острые или хронические заболевания; неадекватный контроль антикоагулянтной терапии; некачественное проведение лабораторных исследований.

На основании изложенного можно заключить, что пациенты с неспровоцированной ТЭЛА должны получать антагонисты витамина К в течение 3 месяцев. При назначении

антикоагулянтов на неограниченный срок следует оценить соотношение риска и преимущества данного лечения. Проведение неограниченной антикоагулянтной терапии рекомендуется пациентам с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА или тромбоза глубоких вен, с низкой степенью риска развития кровотечения, при совпадении данной рекомендации с желанием больного, всем пациентам со вторым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА или тромбоза глубоких вен.

Назначение уменьшенных доз антагонистов витамина К пациентам с идиопатической ТЭЛА было более эффективным и безопасным по сравнению с плацебо, но менее эффективным и безопасным по сравнению с антикоагулянтной терапией. Данный метод следует использовать только в особых случаях.

Эффективность длительной антикоагулянтной терапии разной продолжительности в предотвращении развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии не изучена.

Для длительного лечения ТЭЛА необходимы пероральные антикоагулянты, прием которых не требует проведения контроля. В настоящее время проходит исследование таких препаратов — селективного ингибитора тромбина дабигатрана и ингибиторов фактора Ха — ривароксабана и апиксабана.

Венозные фильтры

Прерывание тока крови по нижней полой вене как метод предотвращения ТЭЛА был впервые предложен Троссо в 1868 году. Венозный фильтр был изобретен в 1960 году. Его подкожное введение стало возможным 30 лет назад. Венозные фильтры устанавливают в инфраренальном отделе нижней полой вены. Если тромб находится в нижней полой вене выше почечных вен, венозные фильтры устанавливают выше.

Постоянные венозные фильтры могут обеспечить длительную защиту от ТЭЛА, однако есть вероятность возникновения осложнений (поздний рецидив, посттромботический синдром, повторное развитие тромбоза глубоких вен).

Осложнения при установке постоянных венозных фильтров возникают часто, но редко приводят к летальному исходу. Ранние осложнения (тромбоз в месте введения фильтра) возникают в 10% случаев, поздние — чаще: рецидив тромбоза глубоких вен встречается в 20% случаев, посттромботический синдром — в 40%. Несмотря на использование антикоагулянтов и продолжительное лечение, окклюзия нижней полой вены возникает у 22% пациентов в течение 5 лет и у 33% больных — в течение 9 лет. Другие венозные фильтры через некоторое время должны быть удалены. Временные фильтры рекомендуется удалять через 2 недели после имплантации. Есть данные, что временные фильтры, оставленные на более продолжительный срок, вследствие их тромбоза и смещения были связаны с 10% частотой поздних осложнений. Трудно определить соотношение риска и преимущества для венозных фильтров, так как наблюдения за пациентами были непостоянными в большинстве исследований и при рецидиве не проводились объективные исследования для подтверждения ТЭЛА. В одном рандомизированном испытании 400 пациентам с тромбозом глубоких вен проводилась антикоагулянтная терапия с назначением нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина и перорального антикоагулянта и антикоагулянтная терапия в комбинации с установкой венозного фильтра. В течение первых 12 дней частота развития ТЭЛА составила 1,1% у больных с венозным фильтром и 4,8% —

у пациентов, которым была назначена только антикоагулянтная терапия ($p = 0,03$). При наблюдении в течение 2 лет разница стала незначительной. Хотя уровни смертности в этих группах в течение первых 12 дней не отличались (по 2,5%), в группе, где больные получали только антикоагулянтную терапию, из 5 смертей 4 — были связаны с ТЭЛА, в то время как в группе пациентов с установленным венозным фильтром ТЭЛА не была причиной смерти. В настоящее время получены данные наблюдения в течение 8 лет: у больных с постоянным венозным фильтром риск развития ТЭЛА снизился, но риск рецидива тромбоза глубоких вен повысился.

В основной популяции пациентов с венозной тромбоэмболией не рекомендуется массовое использование венозных фильтров. С другой стороны, их можно применять при абсолютных противопоказаниях к проведению антикоагулянтной терапии, при высокой степени риска рецидива венозной тромбоэмболии (в период после нейрохирургической или другой большой операции). Также возможна установка фильтра беременным женщинам, у которых может развиваться тромбоз за несколько недель до родов. При отмене противопоказаний следует назначить антикоагулянты и удалить временный венозный фильтр. Однако данных относительно оптимальной продолжительности его использования нет.

Нет также доказательств целесообразности постоянного использования венозных фильтров у больных с флотирующими тромбами в проксимальном отделе глубоких вен. Согласно материалам исследования частота рецидивов ТЭЛА у таких пациентов при назначении адекватной антикоагулянтной терапии была низкой (3,3%). Плановый тромболизис не является показанием для профилактической установки венозного фильтра.

Специфические проблемы Беременность

Распространенность ТЭЛА в период беременности составляет 0,3–1 случай на 1 тыс. родов. В развитых странах ТЭЛА является основной причиной материнской смерти, связанной с беременностью. Риск развития ТЭЛА в послеродовой период особенно высок после кесарева сечения. Клинических особенностей развития ТЭЛА при беременности нет. Наиболее частой жалобой беременной женщины при ТЭЛА является одышка. Если нет внезапного начала или симптом изолированный, его следует оценивать с осторожностью. Значение PaO_2 во время беременности остается нормальным. Для его определения забор артериальной крови следует проводить в положении стоя, так как в третьем триместре в положении сидя этот показатель будет ниже.

Диагностика ТЭЛА во время беременности. При подозрении на развитие ТЭЛА у беременной проведение диагностических мероприятий связано с негативным влиянием на плод ионизирующего излучения. К тому же назначение антикоагулянтной терапии может плохо сказаться на здоровье женщины и состоянии плода. Поэтому необходимо разработать точную методику установления диагноза.

Уровень D-димера в плазме во время беременности повышен физиологически. Согласно данным исследования у 50% женщин на 20-й неделе беременности уровень D-димера оставался в пределах нормы. При подозрении на развитие ТЭЛА у беременных нормальный уровень D-димера имеет такую же прогностическую ценность, как и у остальных людей. Даже при низкой вероятности отрицательного результата его необходимо измерять, чтобы не прибегать

к рентгенографии. После получения положительного результата анализа следует провести ультрасонографию нижних конечностей. Если с помощью ультрасонографии диагноз подтвердить не удастся, ищут другие возможности для этого.

Допустимая доза радиации для плода составляет 50 mSv (50 000 μ Gv). Согласно последним данным доза радиации, полученная при КТ грудной клетки, ниже, чем при проведении сцинтиграфии легких в первом и втором триместрах, хотя она и дает неплохие результаты при диагностике ТЭЛА (75% беременных женщин). Ретроспективные исследования показали благоприятный исход при отсутствии лечения у беременных женщин на основании отрицательного результата сцинтиграфии легких. Величина дозы облучения на молочную железу при сцинтиграфии легких такая же, как и при КТ грудной клетки. Проведение вентилационной фазы не дает достаточно информации для того, чтобы оправдать дополнительное облучение. Пациенткам, которым не проводилась сцинтиграфия легких, следует выполнить КТ грудной клетки, поскольку ангиография легочной артерии дает большую дозу облучения (2,2–3,7 mSv).

Лечение при ТЭЛА в период беременности. Лечебные мероприятия включают в себя введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина. Ни тот ни другой препарат не проходит через гематоплацентарный барьер (ГПБ) и не накапливается в грудном молоке в значительном количестве. Данные ряда исследований показывают, что использование низкомолекулярного гепарина при беременности является безопасным, его необходимо назначать из расчета на массу тела. При измерении уровня антифактора Ха следует учитывать избыток массы тела при беременности и наличие заболеваний почек. Гепарин следует применять в течение всей беременности. Поскольку данные об использовании фондапаринукса при беременности отсутствуют, его назначать не рекомендуется. Антагонисты витамина К проникают через ГПБ и обладают эмбриопатическим действием в первом триместре беременности. При назначении их в третьем триместре может возникнуть кровотечение у плода в неонатальный период, а также отслойка плаценты. Применение варфарина во время беременности (в любом триместре) связано с появлением у плода патологии нервной системы. Несмотря на то что некоторые эксперты рекомендуют использовать варфарин во время второго триместра беременности, как и при наличии искусственного клапана сердца, этого следует избегать. Ведение родов требует особого внимания. За 12 часов до проведения эпидуральной анестезии необходимо отменить введение низкомолекулярного гепарина и продолжить его через 12–24 часа после удаления эпидурального катетера. Во время родов должны тесно сотрудничать акушер, анестезиолог и неонатолог.

После родов гепарин можно заменить антагонистами витамина К. Антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение 3 месяцев после родов. Антагонисты витамина К можно назначать при кормлении грудью.

Опубликованы данные о назначении тромболитических препаратов 36 беременным женщинам, показанием к чему у трети из них послужило развитие массивной формы ТЭЛА. Наиболее часто при этом использовали стрептокиназу, которая не проникает через плаценту. Частота кровотечений у матерей составила 8% (обычно из половых путей). Данный риск не считается значительным по сравнению с уровнем смертности при массивной форме ТЭЛА при назначении только гепарина. Тромболитическую терапию во время родов можно проводить только в очень тяжелых

рекомендации

случаях и при отсутствии возможности выполнения эмболектотомии. Показания для установки венозных фильтров такие же, как и у обычных пациентов.

В заключение подчеркнем, что беременным женщинам с подозрением на развитие ТЭЛА следует установить точный диагноз, потому что может потребоваться назначение курса гепарина. Все диагностические методы исследования (в том числе и КТ-сканирование) можно применять без значительного риска для плода. При подтверждении диагноза ТЭЛА рекомендуется назначение низкомолекулярного гепарина. Не следует использовать антагонисты витамина К во время первого и третьего триместров, а во втором триместре их нужно назначать с осторожностью.

Антикоагулянтную терапию необходимо продолжать в течение 3 месяцев после родов.

Онкологические заболевания

Связь между ТЭЛА и раком хорошо описана. При проведении когортных и клинических исследований ученые предположили, что у пациентов с идиопатической или неспровоцированной ТЭЛА приблизительно в 10% случаев в течение 5–10 лет может развиваться рак.

Риск тромбоза у больных с онкологической патологией в 4 раза выше, чем в общей популяции, и он повышается в 6–7 раз при проведении химиотерапии. Применение некоторых противоопухолевых препаратов и средств поддерживающей терапии связано с повышением риска тромбозов. Гормональные и химиотерапевтические препараты у больных раком работают как синергисты в развитии тромбоза. Использование антиангиогенных средств, таких как талидомид, также связано с развитием тромбоза.

У пациентов с онкологическими заболеваниями при проведении антикоагулянтной терапии тромбозомические осложнения и массивные кровотечения развиваются чаще, чем у лиц без злокачественных опухолей. Риск коррелирует с распространенностью рака.

Целесообразность проведения разных диагностических исследований (ультразвукового, эндоскопии пищевого канала, КТ, магнитно-резонансной томографии) у больных раком и идиопатической ТЭЛА является спорной. Большинство авторов считают, что интенсивное исследование следует осуществлять только при сильном подозрении на развитие рака после тщательного клинического обследования, сбора анамнеза и применения стандартных лабораторных и инструментальных методов (рентгенография).

Повышение свертываемости крови, часто встречаемое у больных раком, не только является фактором риска тромбоза, но может также влиять на прогрессирование опухоли и метастазирование. Гепарин и другие антикоагулянты обладают противоопухолевым эффектом, о чем свидетельствуют данные рандомизированных исследований.

Было опубликовано несколько статей об эффективности низкомолекулярного гепарина относительно производных кумарина. В исследовании CLOT (рандомизированное исследование по сравнению эффективности низкомолекулярного гепарина и пероральных антикоагулянтов в предотвращении рецидивов венозной тромбоэмболии у больных раком) использование дальтепарина было связано с увеличением выживаемости пациентов с большими опухолями, у которых не наблюдался процесс метастазирования во время острого тромбозомического события. В исследовании FAMOUS увеличение выживаемости отмечалось только в группе больных с благоприятным прогнозом, а не в группе пациентов с отягощенным раковым процессом. Результаты

данных исследований демонстрируют безопасность назначения низкомолекулярного гепарина при раке, дает основание предполагать, что гепарин более безопасен, чем антагонисты витамина К. Пациентам с ТЭЛА и раком низкомолекулярный гепарин следует назначать в течение 3–6 месяцев. После этого низкомолекулярный гепарин или антагонисты витамина К необходимо применять до тех пор, пока раковый процесс будет находиться в активной стадии.

Таким образом, онкологические заболевания являются предрасполагающими факторами развития венозной тромбоэмболии. Не рекомендуется проводить углубленное исследование в целях обнаружения онкологического процесса у пациентов с идиопатической ТЭЛА. Больным раком с подтвержденным диагнозом ТЭЛА следует назначать низкомолекулярный гепарин в течение 3–6 месяцев, а затем до тех пор, пока раковый процесс будет находиться в активной стадии.

Тромб в правых отделах сердца

При проведении ЭхоКГ у пациентов с ТЭЛА в правых отделах сердца довольно часто выявляется тромб. У таких больных системное кровяное давление ниже, часто встречается гипотензия, увеличена частота сердечных сокращений и чаще развивается гипокинез правого желудочка, чем у других пациентов. Это объясняет распространенность случаев наличия тромба в правых отделах сердца среди пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии (7–18%). Распространенность случаев тромба в правых отделах сердца среди неотобранных пациентов с ТЭЛА выше 4%, поэтому клинически стабильным пациентам не следует проводить эхокардиографическое исследование.

У пациентов с ТЭЛА наличие тромба в правых отделах сердца (особенно если он подвижный), миграция его в легкие из периферических вен связаны с повышением уровня ранней смертности. Является ли тромб в правых отделах сердца независимым фактором риска смерти — неизвестно. Полученные данные указывают, что тромб в правых отделах сердца следует рассматривать как угрожающее жизни состояние, которое связано с высокой степенью риска развития повторной ТЭЛА. Если не проводить должного лечения, уровень смертности при подвижном тромбе в правых отделах сердца достигает 80–100%. Стратегия лечения таких больных четко не определена. В регистре ICOPER проводилось тромболитическое лечение, однако уровень смертности в течении первых 14 дней составил 20%. Отличные результаты такой терапии зафиксированы в последних исследованиях, где при проведении 16 пациентам тромболитической терапии 50, 75 и 100% тромбов в правых отделах сердца исчезли через 2, 12 и 24 часа соответственно после проведения тромболитизиса. В течение первых 30 дней пациенты выжили, хотя исчезновение тромбоза произошло в результате эмболии в малом круге кровообращения, а не за счет лизиса *in situ*. Это обстоятельство не позволяет оценить уровень выживаемости при проведении тромболитизиса по сравнению с таковым среди пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство.

Применение только гепарина может быть недостаточным у больных в таком состоянии. Хирургическая и катетерная эмболектотомия могут использоваться как альтернативные методы лечения, однако этот вопрос изучен недостаточно. Хирургическая эмболектотомия является методом выбора в случаях наличия тромба в правых отделах сердца при переходе его через открытое овальное окно.

Независимо от выбранного метода лечения необходимо проводить немедленно. При обнаружении подвижного

тромба в правых отделах сердца на ЭхоКГ дальнейших диагностических исследований проводить не нужно.

Итак, наличие мигрирующего из периферических сосудов тромба в правых отделах сердца связано со значительным риском развития ранней смерти у пациентов с острой формой ТЭЛА. В таких случаях необходимо проведение немедленного лечения. В связи с отсутствием данных контролируемых исследований оптимальный метод лечения окончательно не определен. Наиболее эффективными являются тромболитизис и эмболектомия.

Тромбоцитопения на фоне приема гепарина

Данное состояние является серьезным осложнением антикоагулянтной терапии. Иммуноопосредованная тромбоцитопения относится ко 2-му типу. При этом типе иммуноглобулин G направлен против тромбоцитарного фактора комплекса гепарин-4. Тромбоцитопения возникает на 5–14-й день после введения гепарина или раньше — в случаях передозировки. Парадоксально, но, несмотря на быстрое снижение количества тромбоцитов, наблюдается склонность к возникновению венозной или артериальной тромбоэмболии.

Некоторые факторы могут влиять на частоту развития тромбоцитопении. К ним относятся: тип гепарина (нефракционированный гепарин > низкомолекулярный гепарин > фондапаринукс), лечение (хирургическое > терапевтическое) и пол (женский > мужской). Распространенность тромбоцитопении составляет 1–3% у пациентов, которые получают нефракционированный гепарин, и 1% — у больных, которым назначен низкомолекулярный гепарин. Последний мета-анализ не подтвердил снижение частоты тромбоцитопении среди пациентов с венозной тромбоэмболией, которым вводили низкомолекулярный гепарин. Тромбоцитопения 2-го типа возникает в 2% случаев после проведения хирургического вмешательства на сердце или грудной клетке с применением кардиопульмонального шунтирования.

Развитие тромбоцитопении 2-го типа следует подозревать у всех пациентов с количеством тромбоцитов менее 100 тыс./мм³ или снижением его на 50% по сравнению с начальным уровнем. Диагноз тромбоцитопении 2-го типа должен быть подтвержден с помощью специфических иммунологических анализов.

Если есть подозрение на развитие тромбоцитопении 2-го типа, введение гепарина следует прекратить и при необходимости дальнейшего проведения антикоагулянтной терапии — вводить другой препарат, пока количество тромбоцитов не восстановится до уровня выше 100 тыс./мм³. Эффективными средствами лечения тромбоцитопении являются прямые ингибиторы тромбина, такие как лепирудин и аргатробан. В острой стадии заболевания назначение пероральных антикоагулянтов противопоказано, однако может использоваться длительная антикоагулянтная терапия.

При приеме фондапаринукса случаев тромбоцитопении зафиксировано не было, однако есть упоминание о его использовании в лечении тромбоцитопении 2-го типа.

В заключение можно констатировать, что тромбоцитопения является угрожающим жизни иммунологическим осложнением антикоагулянтной терапии. Необходимо контролировать количество тромбоцитов у пациентов, получающих гепарин, для раннего выявления тромбоцитопении. Лечение данного состояния заключается в прекращении введения гепарина и назначении альтернативной антикоагулянтной терапии.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) является редким осложнением ТЭЛА. У пациентов с ХТЛГ первичный эмбол через определенный промежуток времени замещается фиброзной тканью, которая затем инкапсулируется в интиму или медию легочных сосудов. Эмбол может находиться в сегментарных или субсегментарных ветвях легочной артерии. Может возникнуть частичная реканализация или полная окклюзия поврежденных сосудов.

Хроническая обструкция легочных сосудов приводит к прогрессирующему возрастанию их сопротивления, что чревато развитием недостаточности правого отдела сердца. Начальная стадия данного заболевания протекает бессимптомно, может сопровождаться диспноэ и гипоксемией. В более поздних стадиях у пациентов проявляются признаки отягощенной недостаточности правых отделов сердца. ХТЛГ следует подозревать у всех больных с легочной гипертензией. Диагностическая стратегия основана на проведении ЭхоКГ, сцинтиграфии легких, КТ, катетеризации правого отдела сердца и ангиографии легочной артерии. Лечение направлено на устранение недостаточности правого отдела сердца и снижение сопротивления легочных сосудов. Предварительные данные показывают, что гемодинамика и функциональное состояние улучшаются при назначении аналогов простагличина, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Эффективность любого вида терапии зависит от морфологического субстрата в легочной артерии. Кандидатами для проведения длительного медикаментозного лечения являются неоперабельные больные и пациенты, у которых оперативное вмешательство не принесло положительных результатов.

Впервые тромбэндартерэктомия была проведена в 1957 году и в настоящее время является стандартным методом лечения при ХТЛГ. Критерии отбора больных для проведения тромбэндартерэктомии указаны в руководствах Американской коллегии торакальных хирургов. К ним относятся: симптомы 3-го и 4-го функциональных классов Нью-Йоркской ассоциации сердца; сопротивление в легочных сосудах до операции более 300 дин/см⁵ в секунду; доступный для хирургического удаления тромб в основном стволе легочной артерии, в сегментарных и лобарных ветвях; отсутствие сопутствующей патологии.

Хирургическое удаление обтурирующего материала требует проведения истинной эндартерэктомии. Поэтому данная операция выполняется при кардиопульмональном шунтировании в условиях глубокой гипотермии с полным отключением кровотока для обеспечения адекватной видимости. Основные легочные артерии должны быть рассечены, что поможет определить уровень проведения правой эндартерэктомии. Затем с помощью специальных диссекторов хирург достигает сегментарных, лобарных и субсегментарных ветвей.

В настоящее время отсутствует классификация ХТЛГ. В зависимости от локализации и типа повреждений, обнаруженных во время хирургического вмешательства, пациенты могут быть разделены на 4 группы. Первая группа характеризуется наличием свежего тромба в долевой ветви легочной артерии; вторая — утолщением и фиброзом интимы в проксимальном отделе сегментарных ветвей; третья — поражением только дистального отдела сегментарных ветвей; четвертая — поражением на уровне артериол без видимых проявлений тромбоэмболического заболевания.

рекомендации

Уровень послеоперационной смертности зависит от тяжести заболевания. У пациентов с сопротивлением легочных сосудов до операции менее 900 дин/см⁵ в секунду он составил 4%, у больных с сопротивлением легочных сосудов до операции менее 1200 дин/см⁵ в секунду — 20%. Результаты тромбэндартерэктомии оценены как превосходные, уровень выживаемости в течение первых 3 лет — 80%. Хотя последние данные указывают на развитие ХТЛГ у 3,8% пациентов с ТЭЛА (в течение 2 лет), никаких рекомендаций по ее выявлению у больных, перенесших ТЭЛА, нет.

Таким образом, ХТЛГ — это тяжелое, но редкое осложнение ТЭЛА. Легочная эндартерэктомия является методом лечения первой очереди. Согласно данным клинических исследований применение медикаментозной терапии для улучшения циркуляции в малом круге кровообращения не дало желаемых результатов.

Нетромботическая эмболия легочной артерии

Септическая эмболия. Септическая эмболия в малом круге кровообращения в клинике встречается довольно редко. Образование септических эмболов связано с наличием эндокардита трехстворчатого клапана, который возникает при наркомании у пациентов с инфицированными катетерами и пейсмейкерами, у больных с периферическим септическим тромбофлебитом или лиц с трансплантированными органами.

Чаще всего больные поступают с жалобами на жар, кашель и кровохарканье. Назначение антибиотиков может дать желаемый результат, но источник эмболов следует удалить хирургическим путем.

Внутрисосудистые инородные тела. К внутрисосудистым инородным телам, которые могут эмболизировать легочные артерии, относятся: поломанные катетеры, венозные фильтры, стенты. Большинство инородных тел найдено в легочных артериях, остальные — в правых отделах сердца и в полую вену. Проведение внутрисосудистого удаления обычно бывает успешным.

Жировая эмболия. Синдром жировой эмболии проявляется дыхательными, гематологическими, неврологическими и кожными симптомами, а также признаками, связанными с травмой и другими хирургическими или терапевтическими состояниями. Распространенность этого клинического синдрома низкая — менее 1%. Эмболия костным мозгом бывает вследствие переломов длинных костей. Проявления могут развиваться молниеносно: легочная и системная эмболия, недостаточность правого отдела сердца и сердечно-сосудистый коллапс. Однако чаще всего клиническая картина разворачивается постепенно — через 12–36 часов после повреждения появляются гипоксемия, неврологические симптомы, жар и петехиальная сыпь. Жировая эмболия возникает и вследствие других причин: липосакции, введения пропופола, у пациентов с жировой дистрофией печени.

Патогенез синдрома жировой эмболии еще до конца не выяснен. Лечение неспецифическое.

Воздушная эмболия. Воздушная эмболия возникает вследствие попадания воздуха (или экзогенных газов) из операционной раны в сосудистое русло, вследствие чего возникают системные нарушения. Заболеваемость и смертность вследствие воздушной эмболии зависят от объема попавшего воздуха и степени аккумуляции. Для взрослого смертельный объем воздуха составляет 200–300 мл, или 3–5 мл/кг при введении со скоростью 100 мл/с.

Основным проявлением воздушной эмболии является обструкция выхода из правого желудочка или обструкция

легочных артериол смесью воздушных пузырьков и нитей фибрина, которые формируются в сердце. В результате возникают сердечно-сосудистая дисфункция и недостаточность. Основной целью лечения является предотвращение дальнейшего поступления воздуха, снижение объема полученного воздуха и гемодинамическая поддержка.

Пациентов с подозрением на воздушную эмболию следует поставить в левую латеральную локтевую позицию с опущенной головой. Во время операции большие пузырьки воздуха можно удалить с помощью аспирационной иглы.

В некоторых случаях возможно проведение гипербарической терапии, особенно у больных с эмболией мозговых артерий.

Эмболия околоплодными водами. Эмболия околоплодными водами — это редкое, но очень тяжелое осложнение беременности, встречается в одном случае на 8000–80 000 беременностей. Уровень материнской смертности и смертности плода — 80 и 40% соответственно. Это состояние может проявляться дисфункцией органов от средней степени до коагулопатии, сердечно-сосудистого коллапса и смерти.

Эмболия околоплодными водами возникает, когда амниотическая жидкость попадает в кровоток через небольшие трещины в маточных венах во время физиологических родов. Внезапно появляются диспноэ, цианоз и шоковое состояние, которые затем переходят в сердечно-легочной коллапс и отек легких. Патофизиология эмболии околоплодными водами многофакторная и до конца не исследована. Диагноз устанавливается методом исключения, терапия поддерживающая.

Эмболия тальком. Такие вещества, как тальк, крахмал и целлюлоза, используются в производстве лекарственных препаратов. Некоторые из этих препаратов, предназначенных для перорального применения (амфитамины, метилфенидат, гидроморфин и декстропропоксифен), наркоманы крошат, растворяют и вводят внутривенно. Маленькие их частицы попадают в легочные сосуды, вызывают тромбоз и формирование внутрисосудистой гранулемы.

Эмболия опухолевыми клетками. В 26% случаев при вскрытии умерших от рака встречается эмболия опухолевыми клетками, очень редко это состояние диагностируется при жизни. Рентгенологически картина напоминает пневмонию, туберкулез или интерстициальные заболевания легких. Наиболее часто в эмболах обнаруживают клетки карциномы предстательной, молочной, поджелудочной желез и гепатомы. К сожалению, вопросы лечения данного заболевания не разрабатывались, так как чаще всего диагноз устанавливают посмертно. Есть данные об успешных результатах химиотерапии.

Редкие случаи. К редким случаям нетромботической эмболии относятся: хлопковая эмболия, эмболия йодированным маслом, цементная эмболия. При этих эмболиях возникают разнообразные симптомы.

На основании изложенного можно заключить, что при нетромботической эмболии нет определенной клинической картины. Эмболия может быть вызвана разными веществами и проявляется широким спектром клинических симптомов, поэтому трудно установить диагноз. Гемодинамические нарушения при нетромботической эмболии характеризуются средней степенью тяжести (кроме жировой и воздушной эмболии). Лечение — поддерживающее, зависит от вида эмболии и тяжести течения.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.escardio.org