

содержание

СТАЦИОНАР

Новые возможности в интенсивной терапии гемодинамических нарушений и синдрома внутричерепной гипертензии у детей с нейроинфекциями	
<i>М.А. Георгиянц, В.А. Корсунов</i>	5
Алгоритмы антибиотикотерапии тяжелых бактериальных инфекций	
<i>М.Н. Зубков</i>	8
Допустимая гипотензия	
<i>И.П. Шлапак, М.В. Бондарь, Д.Л. Мищенко</i>	15
Противогрибковое лечение в отделении интенсивной терапии	18
Проблема лечения болевого синдрома в ревматологии	
<i>Н.В. Чичасова</i>	22
Нестероидные противовоспалительные средства в лечении остеоартрита и ревматоидного артрита	25
Сучасні підходи до лікування болю у нижній частині спини	
<i>П.П. Уніч</i>	27
Антифибринолитическая терапия у кардиохирургических больных, принимающих аспирин	29
Лечение травм поджелудочной железы	
<i>В.А. Демидов, Д.Л. Челноков</i>	33
Карведиллол в лечении сердечно-сосудистых заболеваний	
<i>М.В. Мельник, А.М. Шилов</i>	36
Амиодарон: между оригинальными препаратами и генериками	
<i>Ю.В. Шубик</i>	42
Інтоксикація нітро- та хлорпхідними фенолу	
<i>В.С. Ткачишин</i>	46
Клинический случай злокачественной мезотелиомы плевры	
<i>В.В. Прокопів, В.Н. Зеленый, А.С. Федорченко, Г.П. Демченко, А.Т. Биляч</i>	49

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Респираторный дистресс-синдром у ранний післяопераційний період при поєднаній травмі органів черевної порожнини	
<i>Г.Г. Роцін, В.О. Крилюк</i>	51

РЕКОМЕНДАЦИИ

Догоспитальная анестезия	
<i>Рекомендации Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии</i>	55
Нутритивная поддержка больных, находящихся в критическом состоянии	
<i>Рекомендации Общества медицины неотложных состояний и Американского общества парентерального и энтерального питания</i>	59
Парентеральное питание	63
Шкалы оценки сосудистой патологии головного мозга	66

ДАЙДЖЕСТ

Нормализация гликемии улучшает исходы у больных с острым инфарктом миокарда	32
ВИЧ-инфицированные пациенты в ОРИТ должны получать антиретровирусную терапию	48
О частоте и клиническом значении тромбоцитопении при остром коронарном синдроме	58

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

редакционная коллегия

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. Малого, 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

Тронько 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

Дизайн/верстка
Вера Длужевская

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

Начальник производственного отдела
Ивалин 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 26.06.2009
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:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35А, этаж 2
Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25



М.А. Георгиянц, В.А. Корсунов, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новые возможности интенсивной терапии при гемодинамических нарушениях и синдроме внутричерепной гипертензии у детей с нейроинфекциями

Проблема интенсивной терапии при инфекциях центральной нервной системы (ЦНС) у детей остается по-прежнему актуальной в педиатрии. Несмотря на известные успехи вакцинопрофилактики, противовирусной, антибактериальной терапии и наличие средств поддержания витальных функций, нейроинфекции сопровождаются высокой частотой развития критических состояний, летальности и инвалидизации [1]. Согласно данным недавно проведенного в США масштабного исследования госпитальная летальность при менингитах у детей, нуждавшихся в применении механической вентиляции легких, достигала 19% [2]. Основной причиной формирования тяжелого неврологического дефицита и летальности является развитие тяжелой внутричерепной гипертензии и церебральной недостаточности [3]. Значительное повышение внутричерепного давления (ВЧД) в сочетании с тяжелыми гемодинамическими расстройствами может приводить к катастрофическому падению церебрального перфузионного давления (ЦПД) и критическому снижению мозгового кровотока либо к формированию мозговых грыж и синдромов дислокации мозга, что влечет за собой глубокое и необратимое поражение мозга, нарушение психических и вегетативных функций.

На протяжении многих десятилетий одной из основных групп лекарственных препаратов, используемых для снижения ВЧД и уменьшения отека мозга, были и остаются осмодиуретики (маннитол, сорбитол). Главной проблемой при использовании маннитола является отсутствие метаболических путей его утилизации в организме, что способствует накоплению части введенного препарата во внесосудистом пространстве и повышению внутриклеточной осмолярности. Клиническим эквивалентом этого феномена является хорошо известный синдром «рикошета», развивающийся после неоднократных инфузий маннитола [3, 4]. Второй недостаток водного раствора маннитола — это его неспособность даже в малой степени компенсировать вызываемые осмодиурезом потери электролитов. Растворам осмодиуретиков также присуще негативное влияние на гемодинамику, обусловленное потерей экстрацеллюлярной жидкости и уменьшением венозного возврата.

В сравнении с маннитолом в качестве осмодиуретика более предпочтительным препаратом представляется сорбитол, имеющий ряд фармакодинамических преимуществ. В организме человека он метаболизируется без участия инсулина с образованием фруктозо-1-фосфата и фруктозо-6-фосфата, которые подвергаются биологическому окислению в цикле Кребса с выделением 3,4 ккал/г энергии [5]. Благодаря этому сорбитол обладает определенным энергетическим потенциалом и может утилизироваться клетками, что значительно уменьшает риск его накопления в организме и развития феномена «рикошета». Работами отечественных авторов была продемонстрирована высокая эффективность сорбитол-содержащих растворов в интенсивной терапии синдрома внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях [4, 6].

В 90-е годы XX века к числу препаратов, эффективных при внутричерепной гипертензии и отеке мозга, были отнесены гипертонические растворы хлорида и лактата натрия, которые используются при этой патологии в 2–3% концентрации. Так, в нескольких рандомизированных исследованиях было показано преимущество гипертонического раствора хлорида натрия перед маннитолом в лечении больных с тяжелой интракраниальной гипертензией [7]. Позитивной стороной гипертонических растворов хлорида и лактата натрия является их способность увеличивать сердечный выброс, улучшать микроциркуляцию, ингибировать воспалительную реакцию сосудистого эндотелия и нейтрофильных гранулоцитов.

Несмотря на настораживающие результаты исследования SAFE, продемонстрировавшего более высокую летальность при реанимации пациентов с черепно-мозговой травмой в случае использования альбумина в сравнении с применением кристаллоидов (33,2 и 20,4% соответственно; $p = 0,003$), в ряде испытаний по-прежнему рекомендуется использование при тяжелой внутричерепной гипертензии онкотически активных препаратов [8, 9]. Одним из компонентов известной доктрины Лунда является альбумин, который, как предполагается, в условиях нарушения целостности гематоэнцефалического барьера может способствовать ограничению миграции жидкости из сосудистого русла в интерстициальный

компаратмент мозга за счет онкотического действия. Существует достаточно много сторонников широкого использования альбумина для инфузионной терапии, в том числе и в целях устранения гиповолемии. Удельная молекулярная масса человеческого альбумина составляет 69 000 дальтон. Альбумин обеспечивает 60–80% коллоидно-онкотического давления (КОД) в капиллярах, что обусловлено способностью 1 грамма альбумина связывать 18 мл жидкости, что, в свою очередь, соответствует КОД в 26–28 мм рт. ст. В литературе есть достаточно много аргументов, которые обосновывают эффективность применения альбумина в интенсивной терапии при повреждениях мозга различного генеза. Помимо общеизвестных рассуждений о необходимости обеспечения волемиического действия и поддержания коллоидно-осмотического давления, высказываются следующие положения о пользе инфузии альбумина: антиагрегационный эффект; взаимодействие с оксидом азота с образованием S-нитрозотолуолов, способных улучшать местный кровоток и уменьшать возбудимость нейронов, что приносит пользу при активации глутаматного каскада, обусловленного ишемией — реперфузией мозга. Также стало известно, что альбумин принимает участие в регуляции пируватдегидрогеназы астроцитов мозга и благоприятно воздействует на биоэнергетику нейронов; может связывать ионы кальция и уменьшать реперфузионные эффекты кальциевого парадокса; способен связывать катионы железа и ингибировать процессы перекисного окисления липидов, связывать радикалы пероксида и пероксинитрита. В отличие от синтетических коллоидов (*in vitro*) альбумин не активирует нейтрофильные гранулоциты и не приводит к увеличению экспрессии молекулы адгезии CD18 [10–15]. Некоторые исследователи продемонстрировали способность альбумина, в отличие от синтетических коллоидов, снижать летальность у определенных категорий пациентов [16]. В обзоре, основанном на Cochrane database и включавшем 56 публикаций о наблюдении 3659 пациентов, не выявлено различий в эффективности альбумина против декстранов, альбумина против производных гидроксиптилкрахмала и альбумина против производных желатина [17].

В свете представленных данных большой интерес вызывает появление нового отечественного препарата лактопротеин-С, содержащего лактат натрия, сорбитол и 5% альбумин. В его составе: Na^+ — 343,5 ммоль/л, K^+ — 1,0 ммоль/л, Ca^{2+} — 0,9 ммоль/л, Cl^- — 139,7 ммоль/л, HCO_3^- — 1,2 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ — 187,4 ммоль/л. Теоретическая осмолярность препарата составляет 1020 мосмоль/л; pH 6,2–7,4. Исходя из данных о составе нового инфузионного раствора, становится понятным, что он должен обладать неплохим волюмореконструктивным действием в сочетании с потенциальным осмодиуретическим эффектом, обусловленным сочетанием сорбитола и гипертонического натрия.

Лактат натрия вносит свой вклад в гиперосмолярность препарата и способствует как большей его гемодинамической эффективности, так и ощелачивающему действию. В сочетании с 5% раствором альбумина препарат можно рассматривать как перспективный раствор с гемодинамическим и осмодиуретическим действием.

Исходя из того, что все компоненты данного препарата в отдельности применялись в педиатрической практике интенсивной терапии, представляет интерес изучение эффективности этого комплексного раствора.

Цель исследования

Целью исследования было изучение влияния внутривенной инфузии лактопротеина-С на показатели церебрального гомеостаза, центральной и периферической гемодинамики у детей с проявлениями синдрома внутричерепной гипертензии и гемодинамическими нарушениями, обусловленными тяжелыми формами инфекционных заболеваний.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением на протяжении 2009 года в отделении интенсивной терапии (ОИТ) Областной детской инфекционной клинической больницы города Харькова находились 11 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет (средний возраст $43,8 \pm 16,8$ месяца) со средней массой тела $13,6 \pm 2,9$ кг, площадью поверхности тела $0,62 \pm 0,09$ м². Все больные при госпитализации имели сочетание гемодинамических нарушений и синдрома внутричерепной гипертензии на фоне тяжелых форм инфекционных заболеваний. Пациенты характеризовались наличием выраженных проявлений церебральной недостаточности, системной воспалительной реакции и перфузионных нарушений. На момент поступления в ОИТ оценка по шкале ком Глазго составляла 9 ± 1 балл, средняя температура тела — $38,4 \pm 0,5$ °C, лейкоцитоз — $14,0 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$, процент молодых нейтрофилов составлял $12,5 \pm 3,8$. Необходимость применения искусственной вентиляции легких возникла у 5 (45%) больных, она продолжалась в среднем $5,3 \pm 0,9$ суток. Уровень лактата в венозной крови — $4,2 \pm 1,2$ ммоль/л. Симптоматики получали 4 пациента (3 — дофамин в средней дозе $16,3 \pm 3,3$ мкг/кг в минуту, 1 — добутамин в дозе 10 мкг/кг в минуту). Оценка по шкале PRISM составила $12,4 \pm 4,3$ балла.

Этиологическая структура заболеваний выглядела следующим образом: у 4 пациентов имела место менингококцемия, у 1 — менингоэнцефалит с массивным паренхиматозным кровоизлиянием с прорывом в желудочки мозга, у 2 — гнойный менингит, у 2 — серозный менингит, у 2 — судороги и синдром внутричерепной гипертензии на фоне респираторных инфекций.

Все больные получали этиотропную и патогенетическую терапию. Для коррекции гиповолемии и внутричерепной гипертензии им вводили лактопротеин-С в дозе от 5 до 15 мл/кг (в среднем $9,1 \pm 0,8$ мл/кг) с помощью шприцевых дозаторов «Ютас ЮСП 100» за 20–30 минут в центральную вену.

Мониторное наблюдение за пациентами включало электрокардиографию, определение частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрию, измерение систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего артериального давления (САД) осцилометрическим методом (мониторы УМ-300), контроль центрального венозного давления (ЦВД) тонометром Вальдмана, определение почасового диуреза. До стартовой инфузии и после ее завершения всем пациентам проводили эхокардиоскопию в М-режиме и импульсно-волновое доплеровское сканирование кровотока по среднему мозговому артериям с помощью ультразвукового сканера Ultima PA; измеряли конечнодиастолический (КДР ЛЖ) и конечносистолический (КСР ЛЖ) размеры левого желудочка (ЛЖ). На основании полученных данных по формуле L.Teichholz и соавторов (1976) рассчитывали ударный объем (УО), ударный индекс ЛЖ (УИЛЖ), индекс работы ЛЖ (ИРЛЖ) и индекс ударной работы ЛЖ (ИУРЛЖ), фракцию выброса (ФВ).

Минутный объем сердца (МОС) рассчитывали по формуле: $МОС = УО \cdot ЧСС$. Также определяли показатели максимальной, средней и минимальной линейных скоростей по обеим среднимозговым артериям (МСА) и пульсационный индекс (PI). ВЧД определяли по формуле J. Bellner и соавторов (2004): $ВЧД = 10,93 \times PI \cdot МСА - 1,29$ [18].

Определение электролитов плазмы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) проводили с помощью анализатора AVL-998-4 (Австрия), Cl^- плазмы — меркурометрическим методом; гематокрит (Ht) измеряли путем центрифугирования гепаринизированной крови; содержание лактата крови определяли энзиматическим методом — «Ольвекс диагностикум» (Россия). Концентрацию глюкозы в крови измеряли автоматическим анализатором «Эксан Г», уровень общего белка — биуретовым методом.

Для анализа результатов создана база данных в программе Statistica 6. Достоверность отличий между изучаемыми показателями определяли с помощью непараметрического критерия W (Уилкоксона).

Результаты исследования и их обсуждение

После завершения инфузии лактопротеина-С отмечен ряд изменений гемодинамических переменных. Достоверно возрастали значения САД, производительности сердца (УО, УИ, ИРЛЖ, ИУРЛЖ, МОС). Показатели ЧСС, КДР, ФВ и ИОПСС достоверно не изменялись (табл. 1).

Также после завершения инфузии лактопротеина-С у большинства пациентов отмечалось достоверное снижение и нормализация ВЧД. Снижение ВЧД и повышение САД способствовали достоверному увеличению ЦПД до $69,2 \pm 4,3$ мм рт. ст., что качественно улучшало перфузию мозга (табл. 2).

Следует отметить, что инфузия лактопротеина-С способствовала достоверному увеличению темпа мочеотделения — с $1,3 \pm 0,4$ до $3,1 \pm 0,3$ мл/кг в час, вызвала умеренную гемодилюцию, о чем свидетельствовало снижение гематокрита с $0,32 \pm 0,01$ до $0,29 \pm 0,02$ ед. Из показателей электролитов плазмы достоверно возрастал лишь уровень Na^+ — со $140,8 \pm 2,2$ до $145,4 \pm 2,3$ ммоль/л, что, однако, не превышало верхней границы нормы. Показатели K^+ , Ca^{2+} , Cl^- достоверно не изменялись. Также не изменялся достоверно и уровень гликемии. Концентрация общего белка достоверно не возрастала, что, возможно, обусловлено мобилизацией в сосудистое русло дополнительного объема жидкости из внесосудистого пространства (табл. 3).

Таблица 1. Влияние инфузии лактопротеина-С на показатели центральной гемодинамики ($M \pm m$)

Показатель	До инфузии	После инфузии	W	p
ЧСС в 1 мин	$129,1 \pm 10,3$	$133,3 \pm 7,5$	4	$> 0,05$
САД, мм рт. ст.	$70,9 \pm 4,7$	$77,7 \pm 3,5$	44	0,05
ЦВД, мм рт. ст.	$2,2 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,6$	66	$< 0,02$
КДР, см	$2,75 \pm 0,21$	$2,85 \pm 0,22$	20	$> 0,05$
УО, мл	$20,6 \pm 3,3$	$24,7 \pm 4,8$	54	$< 0,02$
УИ, мл/м ²	$32,5 \pm 2,5$	$37,6 \pm 2,2$	44	0,05
ИРЛЖ, мл/м ²	$3,9 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,6$	56	$< 0,02$
ИУРЛЖ, л/мин на 1 м ²	$31,8 \pm 3,5$	$40,8 \pm 3,9$	64	$< 0,02$
МОС, л/мин	$2,4 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,5$	44	0,05
ФВ, %	69 ± 3	73 ± 2	32	$> 0,05$
ИОПСС, дин $\times$ с $\times$ см ⁻⁵ $\times$ м ²	$1534,8 \pm 210,3$	$1207,5 \pm 69,4$	32	$> 0,05$

Таблица 2. Влияние инфузии лактопротеина-С на показатели ВЧД и церебральной гемодинамики ($M \pm m$)

Показатель	До инфузии	После инфузии	W	p
ВЧД, мм рт. ст.	$12,5 \pm 1,1$	$10,7 \pm 0,4$	36	$< 0,05$
ЦПД, мм рт. ст.	$60,2 \pm 5,2$	$69,2 \pm 4,3$	49	$< 0,02$

Таблица 3. Влияние инфузии лактопротеина-С на показатели диуреза и водно-электролитного обмена ($M \pm m$)

Показатель	До инфузии	После инфузии	W	p
Диурез, мл/кг в час	$1,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$	44	$> 0,05$
Na^+ , ммоль/л	$140,8 \pm 2,2$	$145,4 \pm 2,3$	44	0,05
K^+ , ммоль/л	$3,7 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1$	26	$< 0,02$
Ca^{2+} , ммоль/л	$1,10 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,04$	4	$> 0,05$
Cl^- , ммоль/л	$101,1 \pm 1,8$	$106,2 \pm 1,8$	36	$< 0,02$
Ht, ед.	$0,32 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,02$	36	0,05
Общий белок, г/л	$60,4 \pm 3,6$	$52,3 \pm 2,8$	20	$< 0,02$
Глюкоза, ммоль/л	$5,0 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,1$	4	$< 0,02$

После завершения инфузии у большинства наших пациентов также отмечалось уменьшение микроциркуляторных нарушений, улучшение неврологического статуса по шкале ком Глазго. Побочных и неблагоприятных эффектов мы не наблюдали. Умерли двое больных: ребенок с менингоэнцефалитом и массивным паренхиматозным кровоизлиянием с прорывом в желудочки и ребенок с молниеносным менингококковым сепсисом. Девять пациентов выздоровели.

Выводы

1. Включение в состав инфузионной терапии у детей с тяжелыми формами нейроинфекций препарата лактопротеин-С в дозе 5–15 мл/кг способствует эффективной коррекции внутричерепной гипертензии и низкого сердечного выброса.
2. Инфузионная терапия лактопротеином-С вызывает достоверное увеличение диуреза и нормализацию ЦПД.
3. Использование лактопротеина-С в рекомендуемых дозах не оказывает негативного влияния на показатели водно-электролитного гомеостаза.

Литература

1. Saez-Lorens X., McCracken G.Jh. Bacterial meningitis in children // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 2139–2148.
2. Fofafofuwa O. Variation in the use of intracranial-pressure monitoring and mortality in critically ill children with meningitis in the United States // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P. 1893–1900.
3. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 298 с.
4. Кононенко В.В., Крамарев С.О., Чепкий Л.П. та співавт. Менингококова інфекція та бактерійні менингіти: клініка, діагностика та інтенсивна терапія: Метод. рекомендації. — К., 2004. — 32 с.
5. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. — К.: Книга плюс, 2004. — 208 с.
6. Георгиянц М.А., Корсунов В.А., Столяров К.Е. Тактика интенсивной терапии церебральной недостаточности при инфекционных поражениях центральной нервной системы у детей: Метод. рекомендации. — К., 2007. — 32 с.
7. Gemma M., Cozzi S. Tomassino C. et al. 7,5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures // J. Neurosurg. Aesthesiol. — 1997. — Vol. 9 (4). — P. 329–34.
8. Vincent J.L., Wilkes M.M., Navickis R.J. Safety of human albumin — serious adverse events reported worldwide in 1998–2000 // British J. of Anaesthesia. — 2003. — Vol. 91. — P. 625–630.

Полный список литературы, включающий 18 пунктов, находится в редакции.

Алгоритмы антибиотикотерапии тяжелых бактериальных инфекций

Согласно современной концепции раннее назначение адекватной (перекрывающей спектр наиболее важных возбудителей) антибактериальной терапии (АБТ) при тяжелых инфекциях снижает летальность больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–3] (рис. 1). При стартовом назначении антибиотика максимально широкого спектра (деэскалационный режим) можно ожидать снижения показателей смертности при таких угрожающих жизни инфекциях, как сепсис тяжелого течения, вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), распространенный перитонит, инфицированный панкреонекроз.

Основные возбудители и выбор антибиотикотерапии при тяжелых бактериальных инфекциях

При тяжелом сепсисе АБТ должна быть начата в течение первого часа после установления диагноза и взятия крови для посева. В этиологии сепсиса заметную роль играют стафилококки, включая коагулазонегативные виды (*S. epidermidis* и др.), наблюдается неуклонное увеличение штаммов к метициллину (оксациллину) резистентных, растет частота сепсиса, вызываемого *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* [4] (рис. 2). Для выбора оптимальной схемы эмпирической АБТ следует принимать во внимание локализацию первичного очага, место возникновения сепсиса (внебольничный, госпитальный), уровень устойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций (рис. 3). При первоначальном старте с карбапенемов или с комбинации препаратов, перекрывающих спектр возможных патогенов, и стабилизации гемодинамики, регрессе синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и органной дисфункции в течение 3–4 дней переход на антибиотик более узкого спектра по результатам

бактериологического исследования оправдан с позиции контроля резистентности проблемных возбудителей и экономии материальных средств. (ССВР характеризуется двумя или более признаками: температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; частота сердечных сокращений $> 90/\text{мин}$; частота дыхательных движений $> 20/\text{мин}$; лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, и/или незрелых форм > 10).

Нозокомиальная пневмония является самой частой инфекцией ($> 45\%$) в ОРИТ и ведущей причиной летальных исходов, что обусловлено высокой частотой инвазивных вмешательств (интубация трахеи и др.) и более тяжелым течением основного и сопутствующих заболеваний у этих больных [5]. При ранней ВАП, возникшей в течение первых 5 суток после искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в качестве возбудителей доминирует микрофлора, обычно колонизирующая ротоглотку (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, анаэробы при наличии аспирации) с высокой чувствительностью к антибиотикам. При поздней ВАП (более 5 суток ИВЛ) преобладают полирезистентные нозокомиальные микроорганизмы: *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) [4] (рис. 2). Независимыми факторами риска возникновения ВАП, вызванной полирезистентными возбудителями (ПРВ), являются: длительность ИВЛ более 7 дней (отношение шансов [ОШ] = 6); предшествующая АБТ (ОШ = 14); назначение цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов, имипенема, способствующих селекции ПРВ (ОШ = 4) [6].

У всех пациентов с подозрением на ВАП (о чем свидетельствуют появление лихорадки, гнойной мокроты, снижение уровня оксигенации, наличие лейкоцитоза или лейкопении с увеличением количества юных форм) до начала АБТ необходимо сделать посев двух образцов крови из вены, произвести количественный посев и окраску мокроты или эндотрахеального аспирата по Граму. Обилие полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) подтверждает наличие воспаления, а возможность дифференцировать грамотрицательные палочки и грамположительные кокки позволяют обосновать выбор эмпирического режима АБТ. При большом количестве ПЯЛ и отсутствии бактерий можно предположить присутствие атипичных микроорганизмов (вирусы, легионеллы, микобактерии) либо неинфекционную природу заболевания. Диагностическим титром является 105–106 бактерий в 1 мл аспирата, а при исследовании бронхоальвеолярного лаважа — 104 микроба/мл. Чувствительность количественного метода может быть снижена предшествующим назначением АБТ в течение

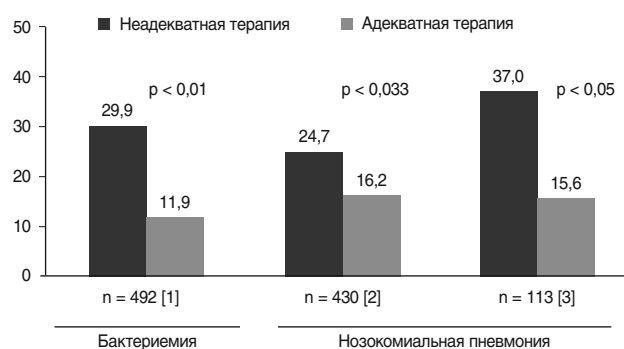


Рис. 1. Увеличение летальности при неадекватной АБТ

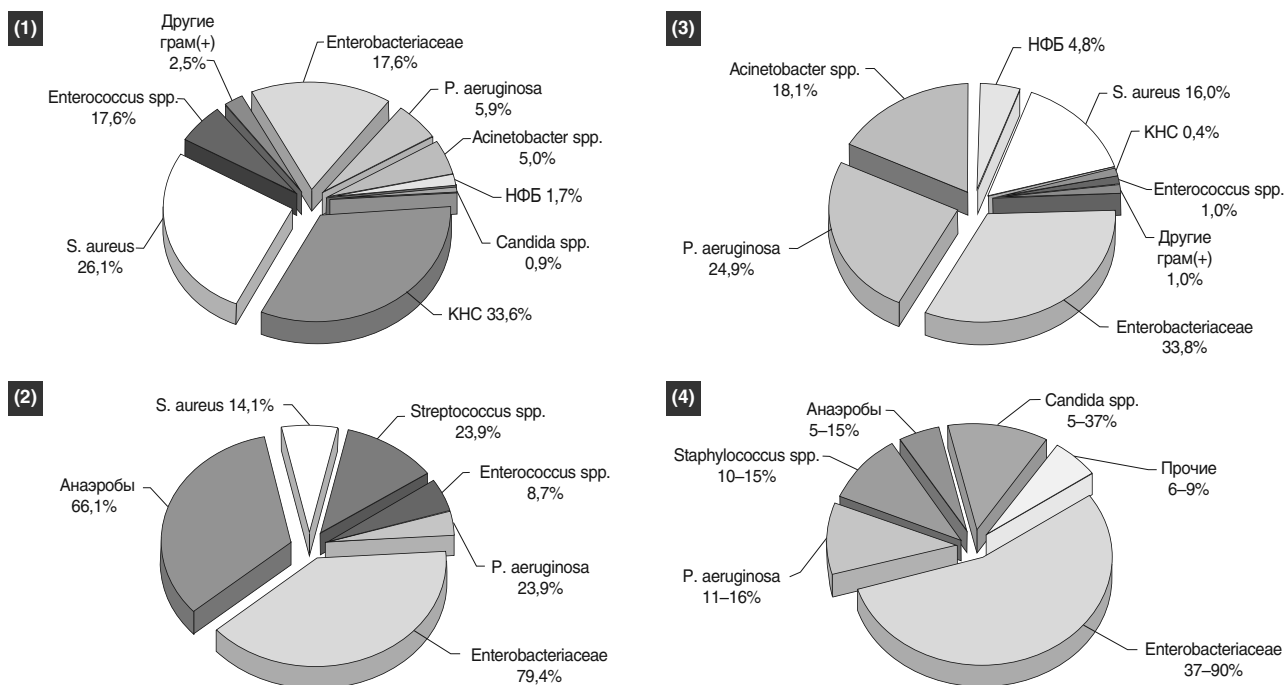


Рис. 2. Этиологическая структура тяжелого сепсиса (1), ВАП (2), вторичного перитонита (3) и панкреатогенных (4) инфекций

Примечание. КНС — коагулазонегативные стафилококки, НФБ — неферментирующие бактерии.

48–72 часов до забора образца. При ранней ВАП назначают препараты без антисептической активности. При поздней ВАП в отсутствие микробиологических данных и факторов риска наличия ПРВ проводят стартовую АБТ с учетом локальных данных мониторинга антибиотикорезистентности. При подозрении на MRSA препаратами выбора являются ванкомицин и линезолид, а при наличии риска инфекции *Acinetobacter* или *P. aeruginosa* — меропенем. Не ранее 48–72 часов от начала АБТ возможна ее коррекция с учетом динамики заболевания и дополнительных данных микробиологического мониторинга. При высокой клинической эффективности стартовой АБТ и отсутствии осложнений продолжительность лечения в течение 7 суток оказывается достаточной. У пациентов с инфекциями, вызванными *Acinetobacter* или *P. aeruginosa*, может потребоваться более продолжительная терапия. Алгоритм микробиологического мониторинга и АБТ ВАП представлен на рисунке 4.

Тяжелые интраабдоминальные инфекции (ИАИ) представлены распространенным перитонитом, панкреатогенным абсцессом и инфицированным панкреонекрозом. Они характеризуются быстрым развитием генерализованной

реакции макроорганизма, обусловленной действием бактериальных эндо- и экзотоксинов и различных медиаторов воспаления. Отличительными особенностями ИАИ являются полиэтиологичность, охватывающая широкий круг потенциальных возбудителей инфекционного процесса, и полимикробная этиология, осложняющая клиническую оценку результатов микробиологического исследования при установлении ведущего возбудителя инфекции и часто представленная аэробно-анаэробными ассоциациями микроорганизмов [7].

Перитонит является воспалением брюшины, сопровождающимся местными и общими симптомами. Первичные перитониты встречаются редко (около 1% случаев). Основную проблему представляют вторичные перитониты, возникающие как осложнение острых хирургических заболеваний и травм органов брюшной полости. Летальность при тяжелых формах заболевания составляет 25–30%, а при развитии полиорганной недостаточности достигает 80–90% [8]. При вторичных перитонитах этиологическими агентами являются собственные микроорганизмы кишечника с естественным (невысоким) уровнем резистентности (среди аэробов чаще *Escherichia coli*, среди

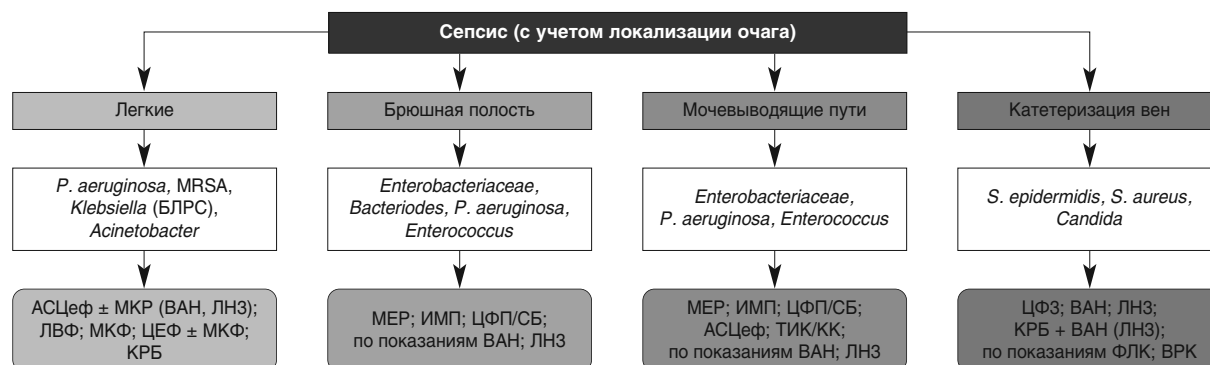


Рис. 3. Выбор схемы эмпирической АБТ при госпитальном сепсисе тяжелого течения с учетом локализации очага и вероятных возбудителей инфекции

Примечание. Список сокращений антибиотиков (в алфавитном порядке): АСЦеф — цефепим, цефоперазон, цефтазидим; ВАН — ванкомицин; ВРК — вориконазол; ИМП — имипенем; КРБ — имипенем, меропенем, эртапенем; ЛВФ — левофлоксацин; ЛНЗ — линезолид; МЕР — меропенем; МКР — азитромицин, кларитромицин; МКФ — моксифлоксацин; ТИК/КК — тикарциллин/клавуланат; ФЛК — флуконазол; ЦЕФ — цефотаксим, цефтриаксон; ЦФП — ципрофлоксацин; ЦФЗ — цефазолин; ЦФП/СБ — цефоперазон/сульбактам.

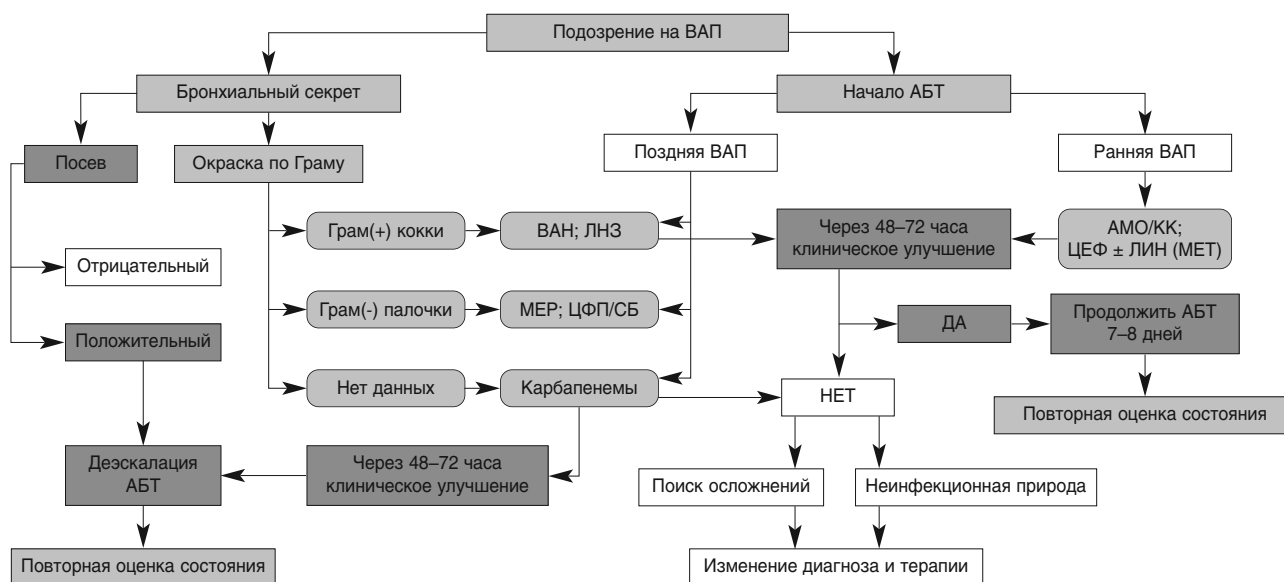


Рис. 4. Микробиологический мониторинг и АБТ нозокомиальной пневмонии (включая ВАП)

Примечание. Список сокращений антибиотиков (в алфавитном порядке): АМО/КК — амоксициллин/клавуланат; ВАН — ванкомицин; ЛИН — линкомицин, клиндамицин; ЛНЗ — линезолид; МЕР — меропенем; МЕТ — метронидазол; ЦЕФ — цефотаксим, цефтриаксон; ЦФП/СБ — цефоперазон/сульбактам.

анаэробов чаще *Bacteroides fragilis* [9]. Энтерококки часто выделяются из перитонеальной жидкости в ассоциации с другими бактериями, но эффективность лечения вторичного перитонита не зависит от степени активности антибактериальных препаратов против *Enterococcus spp.* [10]. Проведение микробиологической диагностики при внебольничном перитоните нецелесообразно в отличие от послеоперационного перитонита, где возрастает значение госпитальных штаммов с более высоким уровнем резистентности (*P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.*, MRSA и метициллинрезистентные штаммы *S. epidermidis* [MRSE]) и повышается роль *Enterococcus spp.* в качестве этиологического агента [11] (рис. 2).

Третичный перитонит (без источника инфекции) встречается у больных в критических состояниях с нарушением механизмов противоинфекционной защиты и вызывается полирезистентными штаммами *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, грибами рода *Candida* [12].

Хирургическое лечение составляет основу медицинской помощи при перитонитах: проведение операции в первые часы дает до 90% выздоровлений, в течение первого дня — 50%, позже третьего дня — всего 10% [13]. Однако, по возможности, операцию лучше отложить на 2–3 часа для целенаправленной подготовки к ней. Исход заболевания зависит от качества предоперационной подготовки и оперативной тактики, а также от грамотного комплексного лечения больного в послеоперационном периоде, где наряду с прочими лечебными мероприятиями важную роль играет эмпирическая антимикробная терапия (рис. 5). Ее продолжительность составляет 5–7 дней при отсутствии вторичных осложнений.

Панкреонекроз (ПН) является формой острого панкреатита (ОП) с некротической деструкцией поджелудочной железы (ПЖ). У 25–70% больных происходит инфицирование некротических очагов на 1–3-й неделях заболевания, а в сроки более 3 месяцев, как правило, развиваются панкреатогенные абсцессы [14]. Для диагностики и прогноза ОП помимо оценки клинической картины заболевания и лабораторных показателей важным является проведение инструментальных обследований, включающих ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости

и забрюшинного пространства, лапароскопию, компьютерную томографию (КТ). Методом ранней и точной дифференциальной диагностики стерильного ПН и его септических осложнений является чрескожная пункция под контролем УЗИ или КТ с микробиологическим исследованием биосубстрата. Определение уровня прокальцитонина (ПКТ) с высокой долей вероятности позволяет диагностировать наличие инфекции. Стартовую оценку тяжести проводят по шкалам APACHE II и Ranson, для динамической оценки тяжести используют APACHE II и SOFA (шкала оценки полиорганной дисфункции). При значениях шкалы Ranson/Glasgow более 4 баллов, APACHE II более 9 баллов развитие деструктивного панкреатита носит преимущественно осложненный характер. Динамическая ежедневная оценка тяжести состояния больного по шкале APACHE II составляет основу объективизации показаний к операции и дифференцированного подхода в выборе тактики комплексного лечения при ПН. На современном уровне для точного прогнозирования течения ОП и его осложнений

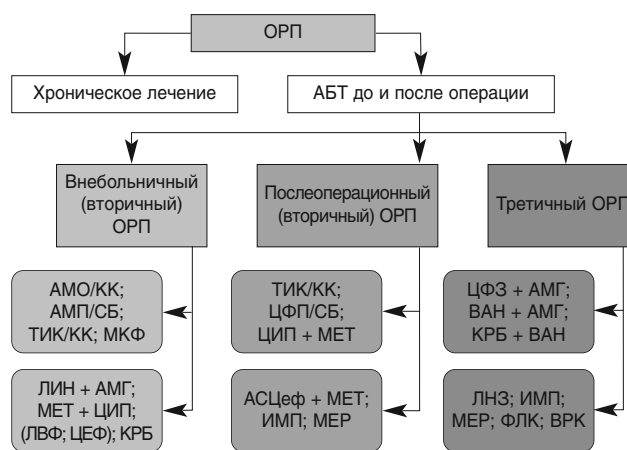


Рис. 5. Алгоритм антибиотикотерапии острого распространенного перитонита (ОРП)

Примечание. Список сокращений антибиотиков (в алфавитном порядке): АМГ — амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин; АМО/КК — амоксициллин/клавуланат; АМП/СБ — ампициллин/сульбактам; АСЦеф — цефепим, цефоперазон, цефтазидим; ВАН — ванкомицин; ВРК — вориконазол; ИМП — имипенем; КРБ — имипенем, меропенем, эртапенем; ЛВФ — левофлоксацин; ЛИН — линкомицин, клиндамицин; ЛНЗ — линезолид; МЕР — меропенем; МЕТ — метронидазол; МКФ — моксифлоксацин; ТИК/КК — тикарциллин/клавуланат; ФЛК — флуконазол; ЦЕФ — цефотаксим, цефтриаксон; ЦИП — ципрофлоксацин; ЦФЗ — цефазолин; ЦФП/СБ — цефоперазон/сульбактам.

Таблица 1. Критерии распространенности ПН

Критерий	Очаговый ПН	Распространенный ПН	Инфицированный ПН
APACHE II, баллы	> 8	> 13	> 15
Ranson, баллы	> 2	> 4	> 5
С-реактивный белок, мг/л	> 120	> 150	> 200
Прокальцитонин, нг/мл	> 0,5	> 1	> 2

Таблица 2. Степень проникновения антибактериальных препаратов в ПЖ

Не достигает МПК для большинства бактерий	Превышает МПК для части (не для всех) патогенов	Превышает МПК для большинства патогенов
Аминогликозиды Аминопенициллины Цефалоспорины I поколения	Антисинегнойные пенициллины Цефотаксим Цефтазидим Цефуроксим	Карбапенемы Фторхинолоны Цефепим Цефтриаксон Метронидазол Клиндамицин

целесообразным является определение уровня содержания С-реактивного белка (СРБ) и ПКТ в крови больного панкреатитом в динамике заболевания. В совокупности показатели позволяют оценить распространенность ПН (табл. 1).

Тактика и методы комплексного лечения деструктивного панкреатита определяются фазой патологического процесса и тяжестью состояния больного. Его следует проводить в условиях ОРИТ (рис. 6). Основой выбора антибактериальных препаратов при ПН являются данные микробиологических исследований и способность антибиотиков селективно проникать в ткани ПЖ через гематопанкреатический барьер [15, 16]. В зависимости от различной пенетрирующей способности в ткани ПЖ можно выделить три группы антибактериальных препаратов (табл. 2).

Монотерапия проводится меропенемом, имипенемом, эртапенемом (в отсутствие риска синегнойной инфекции) и цефоперазоном/сульбактамом. Комбинированная терапия включает метронидазол в комбинации с цефепимом или цефтриаксоном, или с фторхинолонами (пefлоксацином, цiproфлoксацином, левофлoксацином). При риске инфекции проблемными микроорганизмами используют следующие режимы АБТ: *P. aeruginosa* — меропенем (1–2 г 3 раза в сутки) или имипенем (0,5 г 4 раза в сутки); MRSA — ванкомицин (15 мг/кг в сутки в 2 введения) или линезолид (600 мг 2 раза в сутки); *E. coli*, *Klebsiella spp.*, штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС+) — меропенем (имипенем) ± амикацин (15 мг/кг в сутки) или нетилмицин (5–6 мг/кг в сутки); *Candida spp.* — флуконазол (6 мг/кг в сутки), при резистентности — амфотерицин/каспофунгин/вориконазол. Необходимо помнить, что инвазивный кандидоз при ПН возникает у 37% больных, а отсутствие антимикотической терапии резко увеличивает риск летального исхода [17]. БЛРС гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I и отчасти II поколения, цефалоспорины III и IV поколений. Они сохраняют чувствительность к действию ингибиторов, а продуцирующие их бактерии (чаще *K. pneumoniae* и *E. coli*) отличаются ассоциированной резистентностью к другим антибиотикам: гентамицину — до 80%, цiproфлoксацину — 40–60%.

Длительность АБТ при различных клинических формах ПН зависит от тяжести состояния больных, продолжительности многоэтапного хирургического лечения, регресса симптомов ССВР (тяжесть состояния по APACHE II ≤ 3 баллов).

Показанием к операции является инфицированный ПН и/или панкреатогенный абсцесс, септическая флегмона забрюшинной клетчатки, гнойный перитонит независимо от степени полиорганной нарушений.

Карбапенемы как препараты выбора при эмпирической терапии тяжелых инфекций

Карбапенемы (имипенем, меропенем и эртапенем) являются антибиотиками с наиболее широким спектром активности. Они проявляют быстрое бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Природной устойчивостью к карбапенемам обладают метициллин-резистентные стафилококки, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*. У имипенема в 2–4 раза выше активность *in vitro* против метициллинчувствительных стафилококков, *S. pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*, а меропенем в 4–64 раза превосходит имипенем по действию на грамотрицательные бактерии, что имеет особое значение в отношении *P. aeruginosa* — самого частого возбудителя инфекций в ОРИТ [18,19]. Карбапенемы проявляют равную антианаэробную активность, более высокую по сравнению с метронидазолом, клиндамицином, цефокситином [20]. Эртапенем в отличие от имипенема и меропенема не действует на *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [21] и характеризуется высоким связыванием с белками сыворотки крови, что увеличивает период его полувыведения до 4 часов по сравнению с 1 часом у антисинегнойных карбапенемов [22].

Механизмы резистентности микроорганизмов к карбапенемам сходные, исключением является *P. aeruginosa*.

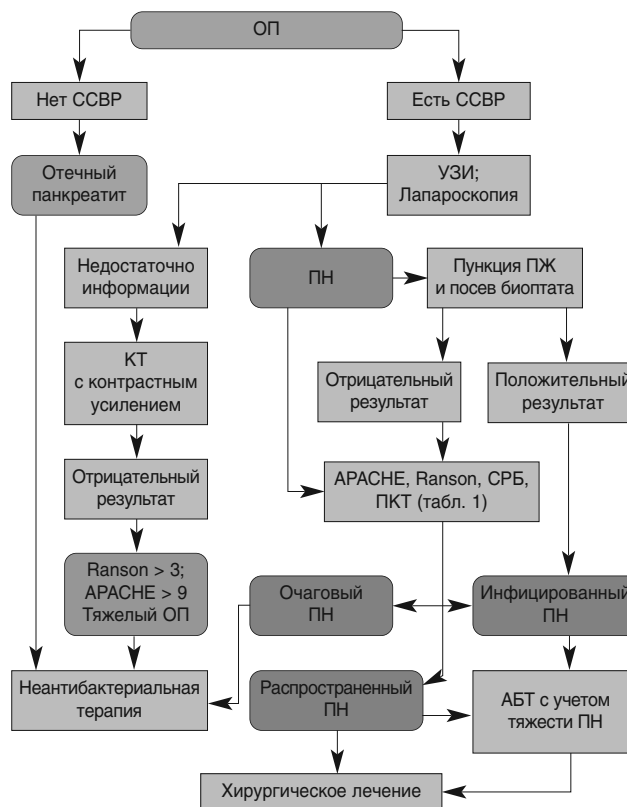


Рис. 6. Алогитм диагностики и лечения ПН

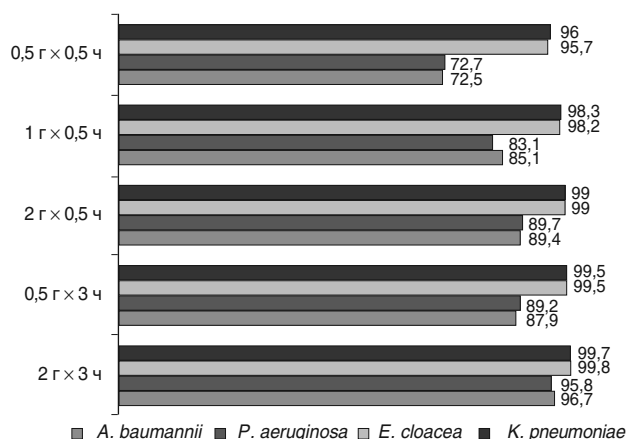


Рис. 7. Вероятность (в %) достижения бактерицидного эффекта меропенема (при значениях $T > \text{МПК}$ более 40%) при разных дозах и времени инфузии

Карбапенемы проникают в клетку через особые белковые структуры внешней мембраны — пориновые каналы. Наиболее частым механизмом устойчивости синегнойной палочки к имипенему является утрата поринового белка OprD (или снижение его экспрессии) в результате мутаций, происходящих с частотой 7–10, что ведет к нарушению проникновения антибиотика в клетку [23]. При этом минимальная подавляющая концентрация (МПК) увеличивается с 1–2 мкг/мл до 8–32 мкг/мл, что сопровождается клинической неэффективностью препарата. Этот механизм резистентности не затрагивает меропенем, так как его транспорт в клетку может осуществляться и через другие порыны.

Резистентность меропенема связана с активацией систем активного выведения антибиотика за пределы микро-организма (эффлюкс). Данный механизм устойчивости зависит от деятельности протеинов MexA–MexB–OprM, причем MexB представляет собой локализованный на цитоплазматической мембране эффлюксный насос, OprM образует поры, через которые удаляется антибиотик, а MexA связывает их воедино. При этом МПК увеличивается незначительно (с 0,12–0,5 мкг/мл до 2–4 мкг/мл), а клиническая эффективность меропенема сохраняется при его назначении в суточной дозе 3 г. Согласно критериям NCCLS значения МПК для чувствительных, с умеренной чувствительностью и резистентных штаммов *P. aeruginosa* составляют соответственно ≤ 4 мкг/мл, 8 мкг/мл и ≥ 16 мкг/мл. Лишь сочетание обоих механизмов — активного выведения и утраты порина OprD (что возможно при двух одновременных генных мутациях, вероятность которых крайне низкая — 10–14) приводит к развитию резистентности и неэффективности терапии [24].

По данным отдельных авторов, до 44% штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к имипенему, сохраняли чувствительность к меропенему [25]. Потребление имипенема коррелирует с ростом резистентности к нему и антисинегнойным цефалоспорином у *P. aeruginosa* [26]. Напротив, применение меропенема не ведет к селекции AmpC-штаммов *P. aeruginosa* — гиперпродуцентов хромосомных бета-лактамаз, так как препарат подавляет и депрессированные штаммы-мутанты [27]. Бета-лактамазы AmpC способны гидролизовать пенициллины и цефалоспорины I–III поколения, устойчивы к действию ингибиторов, чувствительны к цефалоспорином IV поколения и карбапенемам.

Оптимизация режимов дозирования карбапенемов

Важная роль в достижении максимальной клинической и микробиологической эффективности карбапенемов принадлежит рациональному их дозированию с учетом фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Карбапенемы относятся к времязависимым антибиотикам. Стабильный бактерицидный и адекватный клинический эффект при их применении может быть достигнут, если концентрации препарата в крови в 2–4 раза превышают значения МПК бактерий в течение 40–50% интервала времени между дозами ($T > \text{МПК}$ более 40% коррелирует с бактериальным киллингом) [28]. Для меропенема этот период длится 4 часа. Эффективность антибиотика можно повысить путем увеличения дозы, кратности применения (3–4 раза в сутки) и/или продолжительности инфузии.

Исходя из параметра 40% $T > \text{МПК}$ методом математического моделирования Monte Carlo показано, что при инфузии 500 мг меропенема в течение 30 минут каждые 8 часов достигается выраженный бактерицидный эффект в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae*, но недостаточный для *Acinetobacter baumannii* и *P. aeruginosa*. Удлинение сроков инфузии антибиотика в той же дозе до 3 часов сопровождается заметным повышением его эффективности, сопоставимой с активностью меропенема при болюсном введении в дозе 2 г [29] (рис. 7). Также было показано, что при заданных значениях МПК 16 мкг/мл трехчасовая инфузия 2 г меропенема позволяет достичь показателя 48% $T > \text{МПК}$, а это свидетельствует о возможности эффективного воздействия на штаммы, считающиеся резистентными к меропенему на основании данных МПК [30]. Полученные результаты были подтверждены в клиническом исследовании у больных с ВАП, где при трехчасовой инфузии 2 г меропенема каждые 8 часов создавались концентрации в плазме, превышающие МПК 16 мкг/мл в течение почти 60% восьмичасового интервала [31] (рис. 8). В другом исследовании при лечении ВАП меропенемом в течение 14 дней (1 г каждые 6 часов) клиническая эффективность в режиме продленной инфузии (15 больных) была выше в сравнении с болюсным введением (18 больных) препарата (93,3 против 63,3%; $p = 0,038$), а атрибутивная летальность была ниже (6,7 и 23,3% соответственно; $p = 0,236$) [32] (рис. 9). Режим дозирования меропенема в виде продленных инфузий наряду с фармакодинамическими преимуществами (достижение более высоких концентраций препарата в очаге воспаления, преодоление резистентности возбудителей) имеет фармакоэкономические преимущества, обеспечивающие снижение курсовой стоимости лечения [33, 34].

Время превышения МПК, %

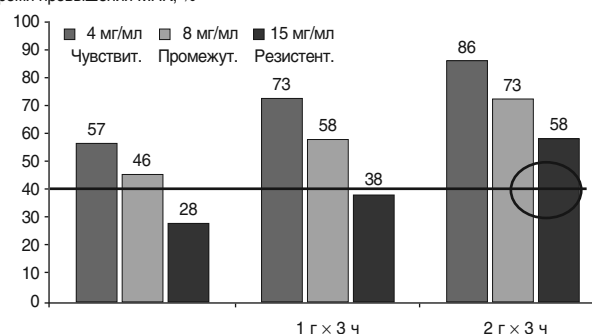


Рис. 8. Трехчасовая инфузия 2 г меропенема может преодолеть резистентность проблемных патогенов

AstraZeneca **МЕРОНЕМ**
меропенем

**ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ
ЛИНИИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТЯЖЕЛЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ
ИНФЕКЦИЙ^{1,2}**

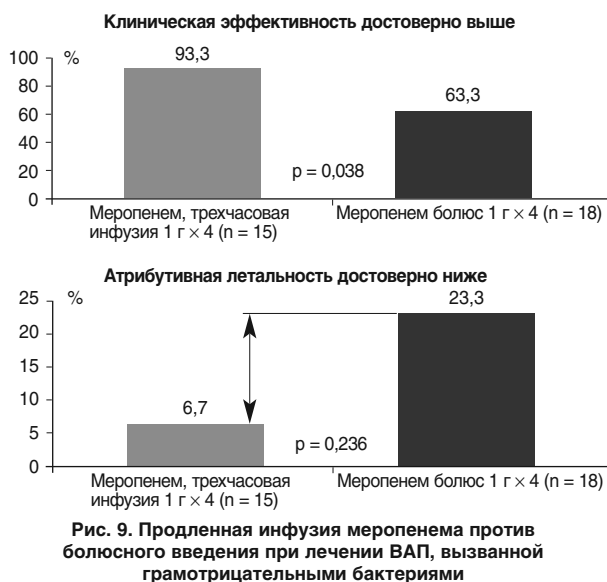
- **Ультраширокий спектр антимикробной активности³**
- **Низкий потенциал формирования резистентности у микроорганизмов, в том числе у продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра и хромосомных бета-лактамаз^{3,4,5}**
- **Возможность инъекционного внутривенного и инфузионного введения⁶**

Краткая информация о применении препарата МЕРОНЕМ (меропенем) 500, 1000 мг: Фармакологические свойства: Меронем — антибиотик класса карбапенемов для парентерального применения. **Показания:** лечение инфекций, вызванных одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 3 мес.; дети с нарушением функции печени и почек. **Побочные реакции:** как правило, хорошо переносятся; возможны тромбоцитемия; головная боль; тошнота, рвота, диарея, боль в брюшной полости; повышение концентраций в сыворотке крови трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы; высыпания, зуд; воспаление и/или боль в месте введения; редко — эозинофилия, тромбоцитопения; повышение билирубина. **Условия отпуска:** По рецепту. *Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.* Регистрационные свидетельства МЗ Украины №UA/0186/01/01 и № UA/0186/01/02 от 27.11.2008г. Текст составлен согласно Инструкции для медицинского применения, утвержденной МЗ Украины 27.11.2008 г. Текст подготовлен: декабрь 2008 г.

Литература. 1. Colardyn F. Acta. Clinica Belgica. 2005; 60-62. 2. Novelli A, Adembri C, Livi P. Clinical Pharmacokinetics. 2005;44(5):539-549. 3. Baldwin R. M. et al. Drugs. 2008; 68(6): 803-838. 4. Tumbarello M. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 (6): 1987-1994. 5. Goossens H, Grabein B. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005; 53: 257-264. 6. Инструкция для медицинского применения препарата Меронем.

Meropenem — зарегистрированная торговая марка, собственность компании АстраЗенека. © AstraZeneca 2009.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство компании АстраЗенека в Украине:
04080 г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел. (044) 391 52 82.



Заключение

Массовое эмпирическое назначение карбапенемов связано со значительными финансовыми затратами и способствует селекции полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, поэтому их следует применять строго по показаниям. Они являются препаратами первого ряда при инфекциях у больных в критическом состоянии (по шкале АРАСНЕ II > 13 баллов), при поздней (более 5 суток) ВАП, инфицированном ПН, послеоперационном менингите (меропенем, но не имипенем!), при инфекциях у больных с нейтропенией, при гнойных процессах в легких на фоне иммунодефицита. У этих пациентов можно ожидать снижение смертности при проведении дэскалационной терапии.

При синегнойной инфекции меропенем превосходит имипенем по степени активности, а для преодоления приобретенной резистентности *P. aeruginosa* перспективным является применение антибиотика в режиме продленной инфузии.

Литература

1. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S. et al. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting Chest 2000;118:146–155.
2. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 1996;22:387–394.
3. Rello J., Sa-Borges M., Correa H. et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:196–200.
4. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — №2-3. — С.33–41.
5. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2004; 32:1396–1405.
6. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157 :531–539.
7. Хирургические инфекции: руководство/Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпкикова. — СПб.: Питер, 2003. — 864 с.
8. Infectious diseases in Critical Care Medicine / Ed. B.A. Cunha. Marcel Dekker Inc., 1998. — 848 p.
9. Brook I., Frazier E.H. Aerobic and anaerobic microbiology of retroperitoneal abscesses. Clin Infect Dis 1998; 26:938–941.

10. Sittges-Serra A, Lopez MJ, Girvent M. et al. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. Br J Surg 2002; 89:361–967.

11. Tellado J.M., Christou N.V. Intra-abdominal infections. — Madrid. «Harcourt» 2000 ; 219–246.

12. Nathens A.B., Rotstein O.D., Marshal J.C. Tertiary peritonitis : clinical features of a complex nosocomial infection. World J Surg 1998; 22:158–163.

13. Клиническая хирургия. Под ред. Р. Кондена, Л. Найхуса. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 716 с.

14. Isenmann R., Beger H.G. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999; 13:291–301.

15. Koch R., Drewelow B., Liebe S. et al. Pancreatic penetration of antibiotics. Chirurg 1991; 62:317–322.

16. Buchler M., Friess H. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterol 1992; 103:1902–1908.

17. Isenmann R., Schwartz M., Rau B. et al. Characteristics of infections with Candida species in patients with necrotizing pancreatitis. World J Surg 2002; 26: 372–376.

18. Pfaller M.A., Jones R.N. A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated world wide. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 28:157–163.

19. Fish D.N., Singletary T.J. Meropenem: a new carbapenem antibiotic. Pharmacotherapy 1997; 17(4):644–669.

20. Blumer J.I. Meropenem: evaluation of a new generation carbapenem. Intern J Antimicrob Agent 1997; 8(2):73–92.

21. Jones R.N. In vitro evaluation of ertapenem (MK-0826), a long acting carbapenem, tested against selected resistant strains 2001; 13: 363–376.

22. Mouton R.W., Touzw D.J., Horrevorts A.M., Vinks A.A. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 185–201.

23. Edwards J. Meropenem: a microbiological overview. J Antimicrob Chemother 1995; 36(Suppl A): 1–17.

24. Livermore D.M. Bacterial resistance: origins, epidemiology and impact. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl 1): S11–S23.

25. Iaconis J.P., Pitkin D.H., Skeikh W. et al. Comparison of antibacterial activities of meropenem and six other antimicrobials agents *Pseudomonas aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. Clin Infect Dis 1997; 24(Suppl 2): S191–S197.

26. Lepper P.M., Grusa E., Reichl H. et al. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2920–2925.

27. Сидоренко С.В., Резван С.П., Стерехова Г.А., Грудинина С.А. Госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*. Распространенность и клиническое значение антибиотикорезистентности. Антибиотики и химиотерапия. 1999; 44(3):25–34.

28. Drusano G.L. Pharmacokinetics of meropenem. Antiinfect Drugs Chemother 1996; 14(1):48.

29. Drusano G.L. Carbapenem monotherapy, novel strategies to minimize ICU resistance. 41st ICAAC 2001 December 16. Special Report 2002.

30. Drusano G.L. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2003; 36(Suppl 1):S42–S50.

31. Jaruratanasirikul S., Sriwiriyan S., Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:1337–1339.

32. Lorente L., Huidobro S., Martin M., Mora M. Meropenem administration by intermittent infusion versus continuous infusion for the treatment of nosocomial pneumonia. Critical Care 2005; 9(Suppl 1):P38.

33. Kuri J., Maglio D., Nightingale C., Nicolau D. Economic benefits of a meropenem dosage strategy based on pharmacodynamic concepts. Am J Health Syst Pharm 2003; 60:565–568.

34. Kotapati S., Nicolau D., Nightingale C., et al. Clinical and economic benefits of a meropenem dosage strategy based on pharmacodynamic concepts in a large teaching hospital. Am J Health Syst Pharm 2004; 61:1264–1270.

Впервые статья была опубликована в «Русском медицинском журнале» том 16, № 29, 2008.



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

Допустимая гипотензия

В комплексе неотложных мероприятий при тяжелых травматических повреждениях, осложненных геморрагическим шоком, на одном из первых мест стоит восполнение внутрисосудистого объема с восстановлением системного артериального давления (АД) и обеспечением адекватной перфузии жизненно важных органов и тканей организма. В свою очередь, нормализация АД сопряжена с опасностью увеличения кровопотери. Особенно это актуально на догоспитальном или раннем госпитальном этапе, до выполнения адекватного хирургического гемостаза.

Есть данные, базирующиеся в основном на экспериментальных исследованиях, что до восстановления гомеостаза проведение инфузионной терапии с сохранением гипотензии на уровне, достаточном для перфузии жизненно важных органов, но без достижения нормотензии, способствует повышению выживаемости.

Терминология

Допустимая гипотензия (гипотензивная реанимация) — ограниченная инфузионная терапия в целях повышения системного АД без достижения нормотензии с сохранением сниженной концентрации гемоглобина до хирургической интервенции.

Отсроченная реанимация (отсроченная жидкостная реанимация) — умышленное пролонгирование гипотензивного периода на фоне гиповолемии без проведения инфузионной терапии и коррекции уровня гемоглобина до хирургического вмешательства.

Контролируемая гипотензия (умышленная гипотензия, индуцированная гипотензия, гипотензивная анестезия) — умышленное интраоперационное снижение системного АД (фармакологически, позиционно) для уменьшения кровотечения/кровопотери с целью снижения потребности в трансфузии препаратов крови и/или создания оптимальных условий для проведения хирургического вмешательства. При этом сохраняется абсолютная нормоволемия и не снижается концентрация гемоглобина.

Патофизиология кровопотери при травме

Снижение сердечного выброса из-за уменьшения венозного возврата крови к сердцу на фоне гиповолемии является ведущим механизмом нарушения функции сердечно-сосудистой системы (закон Frank — Starling). Уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) до 10%, как правило, компенсируется тахикардией. При этом системное АД и сердечный выброс не изменяются.

В случае дальнейшего уменьшения ОЦК нарастает дефицит венозного возврата со снижением сердечного выброса. После уменьшения ОЦК до 20% отмечаются выраженная тахикардия, периферическая вазоконстрикция, снижение системного АД и перфузии тканей.

Выраженный вазоспазм является компенсаторной реакцией, направленной на перераспределение крови от кожи, периферических тканей и пищевого канала для сохранения перфузии жизненно важных органов. Перераспределение сердечного выброса на фоне гиповолемии зависит от тонуса α - и β -адренергической иннервации. Например, повышение тонуса α -адренергической иннервации сосудов спланхической зоны приводит к ранней и выраженной гипоперфузии органов пищеварения и слизистой оболочки кишечника. Повышение проницаемости интестинального барьера с феноменом транслокации усугубляет шоковое состояние и способствует прогрессированию процесса с развитием полиорганной недостаточности. Даже кратковременное снижение перфузии кишечника во время травматического повреждения может вызвать дегенеративные процессы в его слизистой оболочке, потерю его барьерной функции. Вследствие этого наступает транслокация бактерий и токсинов из просвета кишечника в лимфатическое и сосудистое русло с преодолением ретикулоэндотелиального барьера печени и генерализацией инфекции, освобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) и запуском системной воспалительной реакции.

Гиповолемия и низкое перфузионное давление являются ведущими факторами снижения энергообеспечения тканей и органов вследствие травмы и шока. До определенного момента баланс между доставкой кислорода и потребностями тканей сохраняется, однако в результате продолжающейся кровопотери тканевая перфузия становится недостаточной для удовлетворения потребности тканей в кислороде. Неадекватная системная воспалительная реакция, анаэробный метаболизм глюкозы, клеточный ацидоз и нарушение в связи с этим специфических функций тканей способствуют развитию множественной органной дисфункции.

В нормальном состоянии регионарная перфузия тканей изменяется в зависимости от функциональной нагрузки на орган, особенностей местного кровотока, разветвленности капиллярной сети, реологических свойств крови и перфузионного давления. В случае тяжелой травмы и шока происходит нарушение регионарной и системной перфузии. В условиях геморрагического шока системная воспалительная реакция капилляров и мелких сосудов является

основным фактором, определяющим микроциркуляторные изменения. Реакция эндотелия мелких артерий способствует поддержанию АД, в то время как констрикция вен обуславливает перераспределение крови (например, от кожи к жизненно важным органам) в условиях гипотензии. После нормализации системного АД восстановление регионарного кровотока, нормальной оксигенации и функциональной плотности капилляров зависит от содержания кислорода в крови, ее реологических свойств, продукции монооксида азота эндотелием сосудов.

Быстрое восстановление внутрисосудистого объема в пределах оптимального временного интервала («золотой час») может привести к восстановлению преднагрузки сердечной мышцы. Однако активация системного воспалительного каскада с активацией лейкоцитов может сопровождаться выраженным нарушением проницаемости капилляров, что в свою очередь приводит к перемещению жидкости и компонентов плазмы в интерстициальное пространство (отеки, потеря жидкости в «третье пространство»).

В ранней фазе гиповолемического (геморрагического) шока наблюдается сужение капилляров из-за гипоксической отечности клеток эндотелия и адгезии активированных лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул. Вследствие этого происходит мозаичное и неоднородное выключение капилляров из перфузии органов и тканей. Нарастание отека эндотелия и интерстиция (с дальнейшим сдавлением микрососудов) и активация коагуляционного каскада с образованием микротромбов может привести к полному регионарному прекращению кровотока. Взаимодействие активированных полиморфноядерных лейкоцитов с эндотелием посткапиллярных венул, их сладжирование с наслоением фибрина и тромбоцитов нарушает отток крови из капилляров. Процесс сопровождается продукцией и высвобождением вазоактивных медиаторов воспаления, что способствует дальнейшему ухудшению кровотока и перфузии, усилению капиллярной утечки жидкости, интерстициального отека с нарушением энергетического и кислородного обеспечения тканей.

В экспериментальных работах установлено, что одними из первых клеток крови, накапливающихся в местах повреждений, являются тромбоциты. Локальное скопление активированных тромбоцитов отмечено уже через несколько минут после ишемических и реперфузионных повреждений. По-видимому, адгезивные молекулы типа Р-селектина играют ведущую роль в определении эндотелий-тромбоцитарного взаимодействия. На фоне низкого системного АД описанные механизмы могут наблюдаться в мелких сосудах на ранних стадиях процесса, обуславливая регионарное снижение перфузии и энергетическое обеспечение.

У пациентов с тяжелой травмой неконтролируемая гипотензия с низким перфузионным давлением, нарушением микроциркуляции может спровоцировать как локальные, так и глобальные ишемические нарушения с реперфузионными повреждениями.

Гипотензивная анестезия

Гипотензивная анестезия (ГА) применяется для улучшения условий проведения оперативного вмешательства и/или снижения кровопотери, а также уменьшения необходимости в проведении заместительной трансфузионной терапии в послеоперационный период. Основные сферы применения методики ГА — это нейрохирургические операции, большие ортопедические операции (протезирование крупных суставов), удаление больших опухолей.

Отдельным вынужденным показанием может быть неприемлемость трансфузии компонентов крови по религиозным соображениям. При выборе кандидатов для проведения ГА необходимо учитывать сопутствующие заболевания, которые могут значительно снизить порог переносимости гипоперфузии (цереброваскулярная патология, почечная и печеночная недостаточность, гиповолемия и/или анемия). В большинстве литературных источников уровень индуцированной гипотензии определяется как снижение систолического давления до 80–90 мм рт. ст. или среднего АД — до 50–60 мм рт. ст. у пациентов без сопутствующей гипертонической болезни. В этой связи крайне интересными являются работы Sharokk, который разработал метод проведения ГА (снижение кровопотери) на фоне микродоз адреналина в целях сохранения перфузии жизненно важных органов.

Посттравматическая гипотензия

Что касается посттравматической гипотензии, которая в подавляющем большинстве случаев является результатом геморрагического шока, то в данном случае гипотензивное состояние отражает недостаточность насосной функции сердечной мышцы, гиповолемию, вазодилатацию или сочетание перечисленных факторов. Все существующие рекомендации при этом включают немедленное обеспечение венозного доступа (параллельно с проведением мероприятий по обеспечению проходимости дыхательных путей и адекватной вентиляции — протокол ABC) и быстрое введение коллоидных/кристаллоидных растворов для нормализации АД. Однако на фоне неконтролируемого кровотечения (особенно на догоспитальном этапе) нормализация АД может привести к увеличению кровопотери и ухудшить исход.

В этой связи логичным представляется определенное ограничение скорости инфузии (до выполнения хирургического гемостаза) и проведение оптимальной инфузионной/трансфузионной терапии после выполнения комплекса диагностических манипуляций: рентгенографии органов грудной клетки, компьютерного сканирования головного мозга, ультразвукового исследования органов брюшной полости, оценки насосной функции миокарда (ультразвуковое, доплеровское исследование, транспульмональная термодилуция с катетеризацией периферической артерии [PiCCO]).

При любых гипотензивных состояниях адаптационным фактором до определенной степени является ауторегуляция кровоснабжения органов. Например, пределы ауторегуляции кровоснабжения головного мозга колеблются от 50 до 180 мм рт. ст., когда величина кровотока обеспечивает адекватную метаболическим потребностям перфузию. Что касается почек, то гломерулярная фильтрация и, соответственно, мочеобразование сохраняются до тех пор, пока системное среднее АД выше 75 мм рт. ст. Ниже этого уровня перфузия еще может быть достаточной для обеспечения метаболических потребностей почечной паренхимы, хотя уже может наблюдаться олигурия. Оценивая ауторегуляцию кровоснабжения органов, необходимо принимать во внимание сопутствующую патологию, при которой ожидаемые ее границы могут быть сужены (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклеротические поражения сосудов).

Одним из немногих клинических исследований, посвященных данной проблеме, является работа, выполненная Bickell и соавторами, и опубликованная в 1994 году в *New*

England Journal of Medicine. В исследовании участвовали 598 пациентов, получивших проникающее ранение туловища, в результате чего на догоспитальном этапе систолическое АД у них составляло ≤ 90 мм рт.ст. Пациенты были распределены на группы, в одной из которых проводили стандартную жидкостную реанимацию на догоспитальном этапе. Пациентам другой группы обеспечивали венозный доступ, но проведение инфузионной терапии было отсрочено до начала хирургического вмешательства. (Необходимо отметить, что в данном исследовании реализовывался вариант *отсроченной реанимации*, в то время как концепция *допустимой гипотензии* предполагает проведение ограниченной инфузионной терапии с сохранением гипотензии на уровне, обеспечивающем достаточную перфузию жизненно важных органов.). На основании полученных данных авторы сделали выводы, что на фоне ограничения инфузионной терапии у пациентов с проникающими ранениями туловища снизилась летальность, уменьшилась частота послеоперационных осложнений и сократилось время нахождения в стационаре. Из 289 пациентов с ограничением инфузионной терапии 203 (70%) выжили и были выписаны из клиники по сравнению с 193 из 309 (62%), которым проводили незамедлительную, полноценную жидкостную реанимацию ($p = 0,04$). Средняя интраоперационная кровопотеря была одинакова в обеих группах. Частота послеоперационных осложнений (острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, острая почечная недостаточность, коагулопатия, раневая инфекция и пневмония) в группе отсроченной реанимации была на 7% ниже.

В экспериментальной работе Коваленко и соавторов показано, что попытки восстановления нормотензии путем агрессивной инфузионной терапии повышают объемы кровопотери и снижают уровень выживаемости в случае неконтролируемого кровотечения у животных (аортотомия). В первой группе проводили внутривенную инфузию плазмозамещающих растворов до достижения систолического АД 40 мм рт.ст., во второй — до 80 мм рт.ст., а в третьей группе инфузионную терапию не проводили. Выживаемость через 60 минут составила 88, 38 и 13% соответственно. Таким образом, поддержание гипотензии с помощью «неагрессивной» инфузионной терапии ассоциируется с лучшей выживаемостью, обусловленной меньшей кровопотерей, и может считаться предпочтительной тактикой до выполнения хирургического гемостаза.

Большой интерес представляет экспериментальное исследование, проведенное Саропе и соавторами, в котором сделана попытка смоделировать различные фазы терапевтического воздействия на этапах оказания помощи при тяжелой травме. Экспериментальный дизайн состоял из трех фаз: догоспитальной (90 минут неконтролируемого кровотечения с инфузией раствора Рингера и без нее), госпитальной (60 минут с гемостазом и коррекцией гемодинамического статуса, системного АД и концентрации гемоглобина), обсерваторной (трое суток наблюдения). Исследовали четыре группы животных: в 1-й группе — не проводили жидкостную реанимацию на догоспитальном этапе; во 2-й — проводили инфузию раствора Рингера для поддержания систолического АД на уровне 40 мм рт.ст.; в 3-й — инфузию осуществляли с повышением систолического АД до 80 мм рт.ст., 4-я группа состояла из нелеченых (контрольных) животных. К концу периода наблюдения все животные в 4-й и 3-й группах

погибли. При этом в 3-й группе (получавших инфузию до систолического АД 80 мм рт.ст.) 80% животных умерли в первые 90 минут (догоспитальный этап). В 1-й группе (без лечения на догоспитальном этапе) выживаемость составила 10%. Наибольшая выживаемость (60%) наблюдалась во 2-й группе, где проводили инфузионную терапию с умеренной гипотензией.

Однозначно, представленные данные (по крайней мере, экспериментальные) выглядят более чем убедительно. Однако существуют серьезные ограничения, особенно в случаях наличия черепно-мозговой или спинальной травмы. На сегодняшний день доказано, что у больного с такой патологией наличие гипотензии (в данном случае систолическое АД ≤ 90 мм рт.ст.) или гипоксии (парциальное давление кислорода крови ≤ 60 мм рт.ст.) на момент госпитализации отрицательно влияет на исход травмы. Среди пациентов с гипотензией при поступлении уровень летальности в 2 раза выше по сравнению с теми, кто госпитализирован с нормальным АД. При сочетании гипоксии и гипотензии уровень летальности достигал 75%. Вследствие нарушения церебральной ауторегуляции при черепно-мозговой травме гипотензия и гиповолемия вызывают/усугубляют ишемические поражения вещества мозга. Незамедлительное обеспечение адекватной оксигенации (интубация, ларингеальная маска, вентиляция) вместе с проведением инфузионной терапии у таких пациентов может ограничить вторичные гипоксические повреждения головного и спинного мозга.

Рекомендации экспертов, опубликованные по материалам конгресса 1999 года Шведского общества анестезиологов

1. Допустимая гипотензия является терапевтическим подходом при лечении пациентов с пенетрирующим ранением при условии быстрой эвакуации в хирургическое отделение для проведения гемостаза.
2. Допустимая гипотензия путем ограничения инфузии в случае тупой травмы не рекомендуется.
3. Допустимая гипотензия противопоказана пациентам с черепно-мозговой травмой, даже при наличии пенетрирующего повреждения или в случае спинальной травмы ввиду ухудшения неврологического прогноза.
4. У пациентов пожилого возраста или с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, по всей вероятности, применение концепции допустимой гипотензии не будет иметь пользы ввиду быстрого истощения компенсаторных механизмов.

Есть достаточное количество экспериментальных работ, указывающих на несомненную пользу допустимой гипотензии, однако клинических исследований явно мало. Таким образом, нет однозначных рекомендаций по применению концепции допустимой гипотензии, и решение должно приниматься в соответствии с клинической ситуацией. Вопрос о том, проводить или не проводить инфузионную терапию на догоспитальном этапе, по-видимому, уже не вызывает сомнений. Однако существует неопределенность в выборе растворов и скорости их введения. Концепция допустимой гипотензии вполне применима у пациентов с проникающим ранением без повреждения спинного или головного мозга и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы находится в редакции.

Противогрибковое лечение в отделении интенсивной терапии

Большинство случаев кандидозных инфекций, наблюдаемых в отделении интенсивной терапии (ОИТ), возникает, вероятно, из-за ятрогенных факторов, таких как повышенная пищевая нагрузка, использование катетеров, антибиотиков широкого спектра действия и частые осложнения, связанные с проведением процедур. Задержка начала адекватной терапии, что нередко наблюдается на практике, может поставить под угрозу исход лечения пациента. К счастью, своевременное распознавание отдельных клинических синдромов в ОИТ, требующих специализированного лечения, может улучшить клинические результаты. Противогрибковая профилактика должна проводиться в соответствии с уровнем резистентности возбудителя.

Ниже приведено краткое изложение опубликованного в *Journal of Intensive Care Medicine* (2008; Vol. 23, № 3; 151–158) обзора Ranjan Chowdhry, William L. Marshall «Antifungal Therapies in the Intensive Care Unit», в котором рассмотрены действующие рекомендации по использованию противогрибковых средств для профилактики микозов у пациентов ОИТ. Описаны несколько новых антимикотических препаратов, действие которых направлено против резистентных грибов, с лучшим токсикотерапевтическим соотношением. Таким образом, количество более безопасных и более эффективных методов лечения грибковых инфекций в ОИТ увеличивается.

Разновидности гриба рода *Candida* занимают четвертое место в мире среди причин госпитальных инфекций крови. Следствием кандидемии является увеличение летальности, продолжительности срока госпитализации и стоимости лечения. Garey и его коллеги показали, что время начала терапии флуконазолом достоверно связано с уровнем летальности таких больных. Наблюдается рост числа случаев инфекций, вызванных штаммами, отличными от *C. albicans* (nonalbicans). Уровень выявления *C. glabrata* и *C. parapsilosis* достигает 4 и 13% соответственно, при этом у 36% пациентов сразу после госпитализации в ОИТ была выявлена кандидемия.

В недавнем исследовании Martin и соавторов показано, что частота сепсиса, вызванного грибом, с 1979 до 2000 года увеличилась на 207%, и количество летальных исходов, связанных с микозами, сильно возросло. *Aspergillus* — наиболее часто встречающийся инфекционный агент,

обуславливающий тяжелое течение кандидоза и высокую летальность, которая составляет приблизительно 58% и значительно выше у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга или другого органа. При иммуносупрессии и подозрении на инфекцию всегда необходимо проводить дифференциальную диагностику для исключения грибкового заболевания.

Специфические противогрибковые средства Амфотерицин (полиены)

Амфотерицин В деоксихолат обладает более широким спектром противогрибковой активности по сравнению со многими другими антимикотическими средствами. Однако его использование связано с многочисленными побочными эффектами, в том числе с почечной недостаточностью, что приводит к увеличению конечной летальности. Липид-ассоциированные формы амфотерицина — липидный комплекс амфотерицина В (ABLC,

абелсет), коллоидная дисперсия амфотерицина В (ABCD, амфотек) и липосомальный амфотерицин В (L-amB, амбизом) для лечения инвазивных микозов — являются менее нефротоксичными, хотя и более дорогой альтернативой амфотерицину В деоксихолату. В случае длительной лихорадки и нейтропении при подозрении на грибковую инфекцию для эмпирического лечения показан липосомальный амфотерицин В. Данные ретроспективных и проспективных исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности липид-ассоциированных форм амфотерицина при их использовании у больных с сопутствующей почечной дисфункцией и у пациентов в критическом состоянии с тенденцией к увеличению содержания креатинина. Обладая меньшей нефротоксичностью, липидные производные амфотерицина вызывают приблизительно наполовину меньше таких связанных с инфузиями осложнений, как озноб и лихорадка. Три основные его формы отличаются сроками развития данных побочных эффектов. Эффективность всех препаратов одинакова, но частота отмены составляла 12% для L-amB, 32% для ABLC и 42% для ABCD, что наиболее приближено к уровню, характерному для амфотерицина В деоксихолата. Так как эффективность различных форм является аналогичной только при использовании сопоставимых доз, при выборе препарата учреждением немаловажным фактором является его стоимость. При фебрильной нейтропении амфотерицин продолжает применяться с тенденцией к уменьшению. Спектр активности амфотерицина распространяется на *Candida*, *Aspergillus* и *Zygomycetes* [8]. *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum*, *Candida lusitanae* и *Candida guilliermondii* к амфотерицину резистентны. Вообще, амфотерицин В в дозе 0,7 мг/кг в комплексе с флуцитозином в дозе 100 мг/кг в сутки является средством выбора для начальной терапии у всех пациентов с криптококковым менингитом. После 2 недель лечения и клинического выздоровления для закрепления полученного эффекта дозу флуконазола корректируют до 400 мг в сутки в течение 10 недель. После этого больные со СПИДом должны получать флуконазол в дозе 200 мг в сутки пожизненно. У больных с тяжелой криптококковой пневмонией амфотерицин В является средством выбора для начальной терапии.

Липосомальный амфотерицин — средство выбора для лечения диссеминированного гистоплазмоза у больных со СПИДом. При сравнении с азоловыми противогрибковыми препаратами, которые эффективны для поддерживающей терапии гистоплазмоза, амфотерицин В деоксихолат был определен как более эффективный, несмотря на его токсичность. Использование L-amB в дозе 3 мг/кг сопровождалось более низкой токсичностью и снижением летальности по сравнению с группой пациентов, в которой лечение проводили амфотерицином В деоксихолатом.

При легочном или распространенном аспергиллезе терапевтический выбор может изменяться. Амфотерицин В используется более длительно, чем другие препараты. С растущим опытом использования вориконазола и установлением того, что данный препарат связан

с меньшим уровнем летальности, амфотерицин В перестает быть средством выбора из-за своих побочных эффектов и наличия только внутривенной формы. Амфотерицин В продолжает играть важную роль у больных с непереносимостью вориконазола и в ситуациях, когда использование данного препарата противопоказано, например у пациентов, получающих сиролimus.

Эхинокандины

Эхинокандины являются ингибиторами синтеза β -(1, 3)-глюкана и обладают быстрым фунгицидным действием против большинства разновидностей *Candida*, включая *C. glabrata* и *C. krusei* (виды с частичной или полной резистентностью к флуконазолу), и фунгистатическим действием против *Aspergillus*. Таким образом, эхинокандины — превосходный выбор в случаях, когда любой из двух названных штаммов подозревается в качестве причинного инфекционного агента. Эхинокандины продемонстрировали *in vitro* сниженную активность против *C. parapsilosis*, но не ясно, коррелирует ли это с меньшей их клинической эффективностью. Эхинокандины не оказывают действия против *Zygomycetes*, *Fusarium* или *Cryptococcus*.

Каспофунгин одобрен FDA в январе 2001 года к применению при кандидемии и инвазивном кандидозе (исключая пациентов с эндокардитом, остеомиелитом и менингитом, поскольку они не были включены в выборку исследования). Это превосходный выбор для лечения больных с фунгиемией, которым в недавнем прошлом проводилась терапия азолами. Каспофунгин рекомендуется для эмпирической терапии до момента идентификации причинного агента. Побочные эффекты препарата — сыпания и гепатит. Каспофунгин взаимодействует с такролимусом, циклоспорином, дексаметазоном, карбамазепином и средствами для антиретровирусной терапии. При идентификации *C. albicans* целесообразно перевести пациента на другой препарат или проверить чувствительность в случае применения азолов в прошлом. Каспофунгин также одобрен для терапии кандидоза пищевода, и его следует использовать у тех больных, у которых инфекция вызвана резистентными к флуконазолу штаммами, такими как *C. krusei* или *C. Glabrata*. По результатам сравнительного исследования каспофунгина и L-amB сделано заключение о сопоставимой эффективности этих препаратов в лечении лихорадки и нейтропении.

Анидулафунгин в настоящее время одобрен к применению для лечения кандидемии, инвазивного кандидоза (исключая пациентов с эндокардитом, остеомиелитом и менингитом) и кандидоза пищевода. Хотя первичные результаты лечения были сопоставимы с таковыми при использовании флуконазола, частота рецидивов при кандидозе пищевода была значительно более низкой при применении анидулафунгина. Анидулафунгин не стимулирует и не угнетает изоферменты системы цитохрома P450 и, таким образом, не проявляет клинически значимого взаимодействия с циклоспорином или такролимусом.

Микафунгин в настоящее время одобрен для проведения профилактики кандидозной инфекции у больных

после трансплантации гемопоэтических клеток и для лечения кандидоза пищевода. Препарат не проявляет клинически значимого взаимодействия с циклоспорином или такролимусом. Пациентам, получающим сиролимус, необходимо провести исследование по определению его токсичности, после чего дозу, возможно, нужно будет сократить.

Триазолы

Флуконазол — одно из наиболее часто используемых противогрибковых средств. Имеет превосходную биодоступность при приеме внутрь и очень хорошо переносится пациентами. Единственный встречающийся побочный эффект — гепатотоксичность. Флуконазол весьма эффективен для лечения кандидемии, так как устойчивость *C. albicans* к этому препарату составляет приблизительно 1%. Вследствие широкого использования флуконазола изменилась частота встречаемости отдельных разновидностей причинных агентов, вызывающих инфекции, с тенденцией к увеличению числа штаммов *C. albicans*. *C. krusei* изначально резистентна к флуконазолу, *C. glabrata* может быть восприимчивой только при увеличении дозы препарата. Таким образом, если у тяжело больного в качестве этиологического фактора, вызвавшего инфекцию, подозреваются один из этих штаммов, флуконазол не должен быть эмпирическим противогрибковым средством выбора. Флуконазол играет важную роль в терапии криптококкового менингита.

Использование флуконазола как профилактического средства у больных, перенесших пересадку костного мозга, снижает риск инвазивного кандидоза и летальность. Это также касается пациентов с острым миелолейкозом. Однако к назначению флуконазола с профилактической целью в ОИТ больным без нейтропении нужно подходить индивидуально, учитывая нехватку данных об ее эффективности. Кроме того, широкое применение данного препарата для профилактики может привести к повышению резистентности, что уменьшит эффективность предупредительных мер.

Вориконазол стал средством выбора для лечения инвазивного аспергиллеза. Он хорошо переносится и имеет более благоприятный профиль побочных эффектов, чем амфотерицин. В. Herbrecht и его коллеги при сравнении вориконазола и амфотерицина В деоксихолата в лечении инвазивного аспергиллеза получили лучшие результаты и отметили более высокую выживаемость при использовании вориконазола. Denning и Perfect также показали удовлетворительные результаты использования вориконазола в качестве средства, назначаемого по жизненным показаниям. Walsh и коллеги подтвердили целесообразность использования вориконазола в качестве эмпирического противогрибкового средства у больных с постоянной фебрильной нейтропенией. Препарат эффективен против *A. terreus* — штамма, который устойчив к амфотерицину.

Посаконазол — средство триазолового ряда с подтвержденным *in vitro* расширенным спектром активности против грибов, включая разновидности *Aspergillus*.

В настоящее время препарат одобрен для профилактики инвазивных аспергиллезных и кандидозных инфекций у иммуносупрессированных больных после перенесенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с реакцией «трансплантат против хозяина» или пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии. По результатам двух рандомизированных контролируемых исследований по сравнению посаконазола с флуконазолом инфекции, вызванные *Aspergillus*, возникали реже при использовании посаконазола. В большом исследовании по сравнению флуконазола или итраконазола с посаконазолом у пациентов с лейкозом и длительной нейтропенией после химиотерапии летальность вследствие всех причин была значительно ниже при использовании в целях профилактики посаконазола. Что касается предотвращения смертельных случаев в связи с микозом после трансплантации костного мозга с реакцией «трансплантат против хозяина», посаконазол продемонстрировал большую эффективность, чем флуконазол, но тенденции к увеличению выживаемости в группе посаконазола достоверными не были.

Изучено применение посаконазола в качестве терапии спасения при аспергиллезе — успех был достигнут в 42% случаев. Таким образом, были получены основания для проведения дальнейших терапевтических исследований. Также посаконазол эффективен против *Zygomycetes*, являясь альтернативой амфотерицину В в терапии этого заболевания. Значимое лекарственное взаимодействие наблюдается между посаконазолом и кальциневринными ингибиторами. Однако в настоящее время посаконазол доступен только в форме для перорального применения, что ограничивает его использование в ОИТ.

Комбинированная терапия

На основании данных недавно проведенных исследований высказано предположение, что комбинирование амфотерицина и каспофунгина является эффективным для лечения тяжелых инфекций. Каспофунгин может использоваться для лечения аспергиллеза в комбинации с амфотерицином или вориконазолом. Есть сведения, подтверждающие синергию этих препаратов *in vitro* и в исследованиях на животных. Большинство же данных, касающихся человеческой популяции, находится в форме описания серии случаев у больных, получающих такую терапию по жизненным показаниям. В исследовании, в которое были включены пациенты, перенесшие трансплантацию, вориконазол и каспофунгин использовали в качестве первичной терапии аспергиллеза. Сравнение было проведено по историям болезней пациентов, проходивших лечение в прошлом. Как оказалось, при комбинированном лечении выживаемость больных с инфекцией, вызванной *Aspergillus fumigatus*, была значительно выше. Широкое же использование комбинации данных препаратов для терапии аспергиллеза станет возможным после проведения рандомизированного проспективного клинического испытания.

Спектр доступных противогрибковых средств резко расширился за 5 последних лет, в настоящее время еще больше препаратов находится в разработке. Это позволяет подобрать более специфичную терапию при конкретных микозах, встречающихся в ОИТ.

Проблемные микозы в ОИТ

Кандидоз мочевыводящих путей, грибковая пневмония и фунгемия

Микозы мочевыводящих путей трудно дифференцировать с микробной колонизацией. Это связано с увеличением степени кандидозного обсеменения мочевого пузыря вследствие частого назначения антибиотиков широкого спектра действия. Также уровень кандидозной колонизации мочевого пузыря резко возрастает из-за частого использования в ОИТ мочевых катетеров. Существуют различные стратегии предотвращения кандидоза мочевыводящих путей в ОИТ: замена мочевого катетера (20% вероятность успеха), двухнедельный курс лечения флуконазолом в дозе 200 мг/сут (20–60% вероятность успеха в течение 6 недель) вместо удаления катетера (40% частота успеха). Кандидурия у больного ОИТ иногда может указывать на распространенную грибковую инфекцию.

Лечение грибковой пневмонии в ОИТ чрезвычайно проблематично. Пневмонии, вызванные оппортунистическими грибами, такими как *Aspergillus*, *S. apiospermum*, *S. fusarium* и *Zygomycetes*, осложняют лечение пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями, а также перенесших трансплантацию и других иммунокомпроментированных групп больных. Диагностика грибковой пневмонии затруднительна, так как малоинвазивные методы, такие как бронхоальвеолярный лаваж и исследование культуры мокроты, редко позволяют установить диагноз. Часто подозрение на заболевание основывается на обнаружении изменений при томографическом исследовании — связанных с плеврой клиновидных инфильтратов, «ореола» или увеличивающихся образований, диффузных изменений в легких в виде узелков. Иногда позитивной оказывается серологическая проба на галактоманнан, подтверждающая аспергиллезную инфекцию.

Эмпирическая противогрибковая терапия должна быть ориентирована на наиболее вероятных возбудителей. Например, у больных лейкозом чаще других легочных грибковых инфекционных агентов встречается *Aspergillus*, у них очень эффективна терапия вориконазолом. В случае инфекций, вызванных зигомикетами, такими как *mucor* или *rhizopus*, использование амфотерицина В требует сопутствующего хирургического вмешательства.

Риск развития кандидемии и распространенного кандидоза в ОИТ высок ввиду наличия следующих факторов: проведение парентерального питания, использование антибиотиков широкого спектра действия, колонизация *Candida* и недавнее абдоминальное хирургическое вмешательство. Пациентам с положительными результатами посевов крови на дрожжевые грибы до идентификации *C. albicans* и определения

чувствительности к флуконазолу должен быть назначен эхинокандин. В случаях получения чувствительного к флуконазолу изолята или при стабильном клиническом течении инфекции, вызванной *C. albicans*, показан флуконазол в дозе 800 мг/сут с последующим переходом на 400 мг/сут. Вспомогательные меры включают удаление внутривенных катетеров практически во всех случаях и консультацию офтальмолога для исключения эндофтальмита.

Профилактика грибковых инфекций в ОИТ

Проведение профилактических мероприятий в ОИТ пациентам без нейтропении должно осуществляться только при высоком риске развития грибковых инфекций. Недавно проведенный Shortt и соавторами мета-анализ рандомизированных контролируемых плацебо исследований по изучению использования с профилактической целью флуконазола в хирургических ОИТ показал значительное уменьшение частоты микозов, но какая-либо связь с увеличением выживаемости пациентов при этом не обнаружена. Кроме того, у больных исследуемой группы не было статистически достоверного преимущества в сроках снижения уровня кандидемии, хотя дозы флуконазола, используемые в исследованиях, подвергнутым мета-анализу, были различны, а общий уровень кандидемии — низким. В исследовании Jacobs и соавторов показано значительное увеличение выживаемости пациентов, получающих флуконазол, особенно в подгруппе больных с интраабдоминальным сепсисом. Американское общество инфекционных болезней в руководствах по лечению предполагаемого кандидоза у пациентов с лихорадкой без нейтропении рекомендует ограничить эмпирическое использование флуконазола в случае отсутствия любого другого источника лихорадки, множественной колонизации *Candida* и наличия одного из таких факторов риска, как: длительное использование антибактериальных средств, применение центральных венозных катетеров, гипералиментации, недавнее хирургическое вмешательство (особенно на пищевом канале) или длительное пребывание в ОИТ. Были сделаны выводы, что у пациентов с самым высоким риском, например, после хирургического вмешательства на пищевом канале с необъяснимой лихорадкой, которая возникает на фоне антибиотикотерапии, стратегией выбора может быть эмпирическая противогрибковая терапия. У этих больных могут протекать бессимптомные кандидозные инфекции при отсутствии кандидемии, что затрудняет принятие данного решения. В таких случаях должно быть проведено более тщательное обследование, например рентгенологическое, до прекращения эмпирической противогрибковой терапии. Широкое использование эмпирической противогрибковой терапии у пациентов с лихорадкой без нейтропении, находящихся в ОИТ, у которых риск возникновения грибковой инфекции более низок, вряд ли увеличит выживаемость, но повысит устойчивость микроорганизмов и стоимость лечения.

Подготовила Ольга Денисова.

Проблема лечения болевого синдрома в ревматологии

Боль является самым частым симптомом, заставляющим пациента обращаться к врачу. В различные периоды жизни боль в связи с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата встречается у 20–45% населения земного шара, чаще у женщин, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [1]. Несмотря на определенные успехи в разработке методов купирования боли, лечение болевого синдрома при ревматических заболеваниях до сих пор является трудной задачей. Это определяется рядом обстоятельств:

- разнообразием причин болевого синдрома при ревматических заболеваниях: воспалением синовиальной оболочки и сухожилий, дегенерацией хряща и изменением в субхондральной кости; спазмом периартикулярных мышц; изменением сосудов в тканях, окружающих сустав; периферической невропатией и невритами;
- преимущественным развитием у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- наличием отрицательного действия ряда анальгетических средств на внутренние органы и системы, на гомеостаз хряща.

Наличие различных причин для болевого синдрома определяет использование большого спектра препаратов для симптоматического или патогенетического лечения.

Хронический характер болевого синдрома большинства ревматических заболеваний обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов в связи с гиперпродукцией большого количества провоспалительных агентов, модуляцией функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз [2]. Даже остеоартроз (ОА) — заболевание, которое принято относить к дегенеративным поражениям суставов, также характеризуется развитием синовита и является показанием для назначения препаратов, купирующих воспалительный процесс. Болевой синдром неизбежно сопутствует воспалению в суставе, хотя его интенсивность не всегда коррелирует с выраженностью воспаления.

По данным телефонного опроса 46 304 жителей 16 европейских стран [3], хроническая боль довольно высокой интенсивности (5 баллов и более по 10-балльной шкале) в среднем регистрируется примерно у 19% жителей.

При уровне болевого синдрома более 40 мм по визуальной аналоговой шкале продолжительность жизни уже уменьшается, а при наличии и других заболеваний кривая выживаемости резко снижается.

Остеоартроз является самой частой причиной суставной боли, так как его распространенность очень высока. До 70% населения США в возрасте старше 65 лет имеют определенные рентгенологические признаки заболевания [4]. У мужчин старше 50 лет эта болезнь, по частоте обусловленной ею потери работоспособности, уступает лишь ишемической болезни сердца. Каждый год в США ОА становится поводом для большего числа госпитализаций, чем ревматоидный артрит (РА). Частота развития ОА повышается по мере старения населения, что создает дополнительные трудности в лечении.

Лечение ОА до сих пор остается трудной задачей. Патогенез заболевания многофакторен, что определяет разнообразный генез его основных клинических проявлений. Наиболее важные с патогенетической точки зрения процессы происходят в суставном хряще. Но развитие дегенерации хряща не является единственным патологическим проявлением ОА. В синовиальной оболочке развивается воспаление — синовит. И хотя развитие синовита при ОА вторично по отношению к процессам в хряще, выраженность его в данном случае может достигать высокой степени активности, сопоставимой с таковой при РА. Важное место в развитии патологических и клинических проявлений ОА занимают и изменения в субхондральной кости, поэтому лечение этой патологии всегда является комплексным. Все лекарственные средства, применяемые в данном случае, разделяются на две большие группы: симптом-модифицирующие препараты быстрого и медленного действия. Быстродействующие препараты применяются для купирования боли и синовита (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП). Действие медленно действующих препаратов направлено на замедление процессов дегенерации хряща, их нередко во врачебной практике называют «хондропротекторами». С позиций доказательной медицины для ряда медленно действующих препаратов (хондроитин сульфат — структум, глюкозамин сульфат — ДОНА и пиаскледин) в многолетних (от двух до трех лет) контролируемых исследованиях доказана возможность модифицировать структурные

изменения в хряще при ОА [5, 6]. Однако роль быстродействующих НПВП в терапии этого заболевания не снижается. Во-первых, все хондропротекторы являются медленно действующими препаратами, их эффект в большинстве случаев начинает проявляться через 2–4 месяца от начала терапии. Во-вторых, хондропротекторные средства обладают анаболическими свойствами и, соответственно, имеют ограничения в применении: в первую очередь у лиц, имеющих предраковые заболевания. В-третьих, улучшение состояния хряща и замедление рентгенологического прогрессирования на фоне хондропротекторов не всегда коррелирует с клиническим улучшением [7]. Болевой синдром при ОА не зависит от рентгенологической стадии [8], то есть при лечении ОА медленно действующими препаратами мы можем добиться отсутствия рентгенологического прогрессирования, оцениваемого по изменению величины суставной щели, а болевой синдром у больного уменьшаться не будет. И наоборот, при отсутствии модифицирующего эффекта мы можем получить клиническое улучшение — уменьшение боли в пораженном суставе, улучшение его функции. Ухудшение качества жизни пациента с ОА в первую очередь определяется наличием боли при движении и в покое, что и определяет уменьшение функциональной способности пациента, а также, как упоминалось выше, уменьшает продолжительность жизни больных. Поэтому НПВП при ОА остаются наиболее часто используемыми средствами, способными быстро уменьшить боль, проявления синовита и тем самым улучшить качество жизни пациента.

Известно, что все НПВП разделяются по механизму действия на препараты, подавляющие синтез обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), и на средства, селективно подавляющие синтез ЦОГ второго типа (ЦОГ-2) [9]. Различия в переносимости неселективных и селективных НПВП хорошо известны практикующим врачам. Подавление ЦОГ-1, определяющей синтез физиологически значимых простагландинов, приводит к развитию повреждения тех органов, функция тканей которых регулируется простагландинами: развиваются повреждения ЖКТ (гастропатия, энтеропатия, колонопатия — эрозии, язвы, перфорации, кровотечения), печени, почек (повреждение интерстиция почек), сосудистой стенки, ухудшается микроциркуляция сосудистого русла, подавляется агрегация тромбоцитов.

Наиболее часто у больных с патологией суставов развивается НПВП-гастропатия. Важно отметить, что основной причиной прерывания лечения НПВП (до 50% случаев) является диспепсия, то есть субъективные неприятные ощущения в животе (гастралгии, тошнота, вздутие живота и пр.), хотя развитие субъективной симптоматики не коррелирует с повреждением слизистой ЖКТ и развитием тяжелых осложнений — желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), перфорации. Язвенные дефекты на фоне приема НПВП в большинстве случаев развиваются без клинических симптомов [10, 11], а развитие потенциально жизнеопасных осложнений (ЖКК и перфораций) достоверно коррелирует с факторами риска развития побочных проявлений НПВП, такими как:

- патология ЖКТ в анамнезе;
- пожилой возраст;
- сопутствующие заболевания;
- применение высоких доз НПВП;
- прием нескольких НПВП одновременно;
- применение НПВП и других противовоспалительных или анальгетических средств.

По современным представлениям наличие хотя бы одного фактора риска развития побочных проявлений НПВП является показанием для использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 или неселективных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП). При наличии нескольких факторов риска непереносимости НПВП выбор врача должен быть в пользу назначения селективных препаратов. Надо помнить, что НПВП-гастропатия, как правило, развивается в первые месяцы лечения и имеет тенденцию к рецидивированию [12]. Назначение H_2 -блокаторов (ранитидина) или антацидов не предупреждает рецидивов НПВП-гастропатии, профилактическое значение имеет в этой ситуации использование ИПП. При развитии НПВП-энтеропатии, наличие которой удалось зарегистрировать после внедрения метода капсульной эндоскопии, и ИПП не эффективны ни в отношении диспепсии, сопровождающей повреждение тонкой кишки, ни в отношении профилактики рецидивов язв или кровотечения этого отдела кишечника. Единственное, что уменьшает частоту развития НПВП-энтеропатии — это использование ЦОГ-2 селективных НПВП. Напомним, что клиническими проявлениями НПВП-энтеропатии являются диспепсия, не отвечающая на прием ИПП, железодефицитная анемия, не поддающаяся лечению препаратами железа, и гипоальбуминемия.

НПВП-гепатопатия — относительно редкое осложнение для большинства НПВП, преимущественно развивается на фоне приема диклофенака, особенно у женщин пожилого возраста с патологией печени в анамнезе. Отрицательное действие не селективных НПВП на почки проявляется повреждением интерстиция, снижением клубочковой фильтрации, повышением АД и уменьшением действия большинства антигипертензивных препаратов (β -блокаторов, диуретиков, антагонистов АПФ) [13]. Все эти отрицательные свойства неселективных в отношении ЦОГ НПВП явно ограничивают их использование в лечении ОА, когда большинство больных являются пожилыми людьми, часто имеющими сопутствующую патологию и нуждающимися в лечении коморбидных состояний. Кроме того, все неселективные НПВП отрицательно влияют на процессы ремоделирования хряща, подавляя синтез гликозаминогликанов, необходимых для построения матрикса хряща [14].

Для лечения ОА широко используется селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам (мовалис). Мовалис является производным оксикамовой кислоты и имеет большой период полувыведения: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме после приема 15 мг мелоксикама достигается через 7 часов, время полувыведения составляет 20–24 часа, поэтому он назначается один раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что удобно для пациента. Мовалис, структурно отличаясь от других ингибиторов ЦОГ-2, например коксибов, связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекоксиб. Эффективность мовалиса при лечении больных ОА равна эффективности неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама) [15], а переносимость его — намного лучше [16]. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% от концентрации в плазме [17]. Эффективность и хорошая переносимость мелоксикама была доказана в многочисленных многоцентровых исследованиях, о которых уже сообщалось в медицинской

печати. Интересными представляются данные о результатах лечения мелоксикамом больных с патологией суставов в обычной врачебной практике.

Проведено крупное исследование по использованию мелоксикама в повседневной врачебной практике 2155 врачами в Германии у 13 307 пациентов, среди которых 61% составляли больные ОА [18]. Около 60% больных до начала приема мелоксикама лечились другими НПВП: в 43,2% случаев их назначение не было эффективным, а у каждого 5-го больного — непереносимым. Естественно, что у лиц с высоким риском осложнений на НПВП или при возникновении осложнений на прием неселективных НПВП врачи стремятся назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2. Даже в этой группе больных частота нежелательных реакций, приведших к отмене препарата, при приеме 7,5 мг мелоксикама в сутки составила 0,7% и 15 мг в сутки — 0,6%. Следует отметить, что 190 пациентам мелоксикам был назначен в дозах, превышающих зарегистрированные (22,5 мг в сутки). При этом частота отмены мелоксикама из-за нежелательных реакций увеличилась до 2,1%, что намного реже, чем при приеме неселективных НПВП в терапевтических дозах. Развитие осложненных язв ЖКТ отмечено у двоих из 8652 больных, получавших 7,5 мг мелоксикама в сутки, и еще у двоих из 4448 больных при суточной дозе мелоксикама 15 мг. Напомним, что применение неселективных НПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19% случаев, а осложненных язв — примерно в 0,4% случаев [19]. Кроме того, при анализе авторами статьи индивидуальных амбулаторных карт больных выяснилось, что осложненная кровотечением язва привела к хирургическому вмешательству у одного больного, который принимал одновременно с 15 мг мелоксикама в сутки 100 мг аспирина и 150 мг диклофенака. Эти данные не являются результатом клинического научного исследования, а представляют собой клинический опыт наших зарубежных коллег, что особенно интересно для практикующего врача.

Одним из преимуществ неселективных НПВП до недавнего времени было наличие различных форм выпуска (пероральная, внутримышечная, ректальная), что облегчало подбор эффективного и переносимого средства.

В последнее время во врачебную практику внедрены парентеральная форма мелоксикама для внутримышечного введения и ректальные суппозитории.

Необходимость создания внутримышечной формы мелоксикама связана с тем, что при значительном времени полувыведения препарата его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови пациента только на 3–4-й день. Поэтому для быстрого купирования выраженной или острой боли и была разработана парентеральная форма. Фармакокинетические исследования показали, что внутримышечное применение мелоксикама приводит к более быстрой абсорбции препарата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через 1,5 часа после внутримышечного введения по сравнению с 5–7 часами после перорального применения [20]. При этом 90% C_{max} достигается уже через 30–50 минут после инъекции.

Хорошая локальная переносимость мелоксикама была доказана на экспериментальных животных [21]: после внутримышечного введения мелоксикама гистопатологических изменений не обнаруживалось, а при использовании

внутримышечных форм диклофенака и пироксикама развивалась обширная зона некроза.

Преимущество использования внутримышечной формы мелоксикама по сравнению с таблетированной было продемонстрировано при РА [21, 22], ОА [22], люмбаго-ишиалгическом синдроме [23]. Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности внутримышечной формы мелоксикама в лечении 670 больных с патологией суставов (384 больных ОА и 286 больных РА) показало, что эффект при введении мелоксикама в мышцу развивается у большинства больных уже в течение первого часа после первой инъекции. Далее анальгетический эффект увеличивается в течение первых трех дней и продолжает нарастать при переходе на пероральную форму.

Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама — внутримышечные инъекции препарата в течение трех дней и последующий переход на таблетированную форму — особенно может быть полезен при лечении артроза межпозвонковых суставов и при других причинах болей в спине (остеохондроз), где выраженность и острота боли может быть гораздо большей, чем при ОА периферических суставов.

Совсем недавно была внедрена в практику еще одна форма мелоксикама — в виде ректальных суппозиторий. Как известно, наибольшее число отмен НПВП происходит из-за диспепсии, в таких случаях применение ректальной формы способно улучшить переносимость препарата [24]. Кроме того, ректальная форма не оказывает местноповреждающего действия на слизистую оболочку желудка и верхних отделов кишечника. Развитая венозная сеть в ректальной области определяет быстрое попадание действующего препарата суппозитория в кровеносное русло, минуя печень, и соответственно быстрое развитие выраженного эффекта. С учетом этого анальгетический эффект ректальной формы мелоксикама был оценен в двойном слепом исследовании у женщин до проведения гистерэктомии. Перед гистерэктомией больные получали либо 15 мг мелоксикама в свечевой форме, либо плацебо. Применение мелоксикама давало в послеоперационный период значительное уменьшение интенсивности боли в покое, при глубоком вдохе и кашле, хотя и без значительного уменьшения потребности в наркотических анальгетиках [25]. Хорошо известно, что локальная переносимость многих НПВП в свечах часто бывает неудовлетворительной. У больных могут быть боли в области анального отверстия, могут появляться трещины, что определяет отказ больного от применения суппозиторий. При сравнении переносимости свечевых форм 15 мг мелоксикама и 20 мг пироксикама локальная переносимость мелоксикама была примерно в два раза лучше, чем пироксикама (число локальных нежелательных явлений составило соответственно 6,9 и 11,9%) [26].

Таким образом, мелоксикам обладает достаточно высокой эффективностью при ОА любой локализации, хорошей переносимостью. В группах риска развития нежелательных явлений может применяться в парентеральной ректальной форме, что позволяет ускорить развитие анальгетического и противовоспалительного эффектов и улучшить переносимость обезболивающего лечения.

Список литературы находится в редакции.

Впервые статья была опубликована в журнале «Трудный пациент», № 4, 2007.

Нестероидные противовоспалительные средства в лечении остеоартрита и ревматоидного артрита

Представляется краткое содержание монографии Y-F. Chen, P. Jobanputra, P. Barton, S. Bryan, A. Fry-Smith, G. Harris, R.S. Taylor «Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal antiinflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation». Документ составлен на основе доклада об оценке технологий в здравоохранении (Health Technology Assessment 2008; Vol. 12: No. 11), который был подготовлен Национальным институтом клинической квалификации (NICE) в Великобритании.

Цель данной работы состояла в рассмотрении клинической эффективности и рентабельности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) — этодолака, мелоксикама, целекоксиба, рофеноксиба, эторикоксиба, вальдекоксиба, лумиракоксиба в лечении остеоартрита (ОА) и ревматоидного артрита (РА).

Эпидемиология

ОА и РА являются заболеваниями, которые проявляются болью в суставах, уменьшением физической активности, приводят к инвалидности. Финансовые затраты Национальной системы здравоохранения Великобритании (NHS), связанные с лечением артритов, велики и имеют тенденцию к дальнейшему росту. НПВС эффективно снижают выраженность симптомов артрита. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (СИ ЦОГ-2), в отличие от неселективных, обладают большей способностью уменьшать проявления суставного синдрома и реже вызывают развитие побочных гастроинтестинальных эффектов.

Методы

Клиническая эффективность

Сделаны систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Был проведен поиск по электронным базам данных до 2003 года включительно. Выполнен отдельный мета-анализ эффективности каждого СИ ЦОГ-2 в сравнении с неселективным НПВС и плацебо.

Рентабельность

Для расчета рентабельности использовалась модель Маркова. Дизайн исследования состоял из двух направлений: модель «широкого» обследования, включавшая начальный цикл переключения препарата, и упрощенная модель без возможности замены НПВС. Основным источником клинических параметров были результаты мета-анализа этого систематического обзора. При необходимости использовались другие источники.

Результаты

Клиническая эффективность

Этодоллак. В анализ включены 29 РКИ, в которых сравнивался этодоллак с плацебо или неселективными НПВС. По сравнению с последними (напроксен, пироксикам, диклофенак, индометацин, теноксикам, ибупрофен, набуметон или нимесулид) этодоллак в дозе 600–1000 мг в день был в одинаковой степени более эффективным с эквивалентной или более высокой гастроинтестинальной толерантностью (осложнения только в области верхних отделов пищевого канала: перфорация, обструкция или кровотечение [ПОК]) (относительный риск [ОР] 0,39; доверительный интервал [ДИ] 0,12–1,24). Применение препарата ассоциировалось со значительно меньшей частотой гастроинтестинальных событий (перфорация, язва или кровотечение [ПЯК]) (ОР 0,32; ДИ 0,15–0,71). Сообщений о случаях острого инфаркта миокарда (ОИМ) не было.

Мелоксикам. Изучены данные 16 исследований (22 886 пациентов) по сравнению мелоксикама (7,5–22,5 мг в день) с плацебо или неселективными НПВС (напроксен, диклофенак, набуметон или пироксикам): 12 — с участием больных ОА и 4 — с РА. Эффективность симптоматического лечения мелоксикамом при ОА или РА была аналогичной или более низкой, чем неселективными НПВС.

Оценка методологического качества исследований по шкале Jadad составила 3 балла.

Лечение мелоксикамом, в отличие от неселективных НПВС, сопровождалось значительно более низкой частотой гастроинтестинальных осложнений, а также осложнений, связанных с отменой препарата. Прием мелоксикама коррелировал с меньшей частотой язвенных осложнений, выявленных при эндоскопии, причем разница в частоте ПЯК была статистически значимой. Совместную оценку проводили главным образом по данным краткосрочных испытаний с использованием низкой дозы мелоксикама (7,5 мг в день).

Данных, необходимых для оценки влияния мелоксикама на снижение частоты случаев ОИМ, в проведенных исследованиях собрано недостаточно.

Степень проявления защитных гастроинтестинальных эффектов мелоксикама и развитие гастроинтестинальных осложнений, связанных с его приемом, коррелируют с возрастом пациентов (≤ 65 против > 65 лет). Не обнаружено данных, касающихся эффектов мелоксикама на фоне приема низкой дозы аспирина, антикоагулянтов либо влияния на *H. Pylori*.

Включение данных 10 исследований (не были доступны в полном объеме) немного улучшило показатели суммарной безопасности мелоксикама в отношении развития гастроинтестинальных осложнений и ОИМ (ОР для ПЯК 0,42; 95% ДИ 0,26–0,72; ОР для ПОК 0,44; 95% ДИ 0,23–0,85; ОР для ОИМ 0,33; 95% ДИ 0,01–8,02).

Данных о сравнении мелоксикама и неселективных НПВС с гастропротекторными средствами не найдено.

Целекоксиб. Включено 40 РКИ, посвященных сравнению целекоксиба с плацебо, неселективным НПВС или другим селективным НПВС. По сравнению с неселективными НПВС целекоксиб в дозе 200–800 мг в день имел аналогичную эффективность и большую гастроинтестинальную толерантность. Прием этого препарата сопровождался меньшей частотой гастроинтестинальных событий (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,76) и гастроинтестинальных осложнений (ОР 0,57; 95% ДИ 0,35–0,95), а также более высоким риском развития ОИМ (ОР 1,77; 95% ДИ 1,00–3,11).

Рофекоксиб. Включено 27 РКИ, посвященных сравнению этого препарата с плацебо, неселективными НПВС, артро-теком или другим селективным НПВС. В отличие от неселективных НПВС (напроксен, ибупрофен или набуметон), рофекоксиб в дозе 12,5–50 мг в день обладал аналогичной эффективностью с превосходящей гастроинтестинальной толерантностью. По сравнению с неселективными НПВС прием рофекоксиба сопровождался меньшей частотой гастроинтестинальных событий (ОР 0,43; 95% ДИ 0,32–0,57), гастроинтестинальных осложнений (ОР 0,40; 95% ДИ 0,23–0,70) и значительно более высоким риском развития ОИМ (ОР 2,92; 95% ДИ 1,36–6,28).

Эторикоксиб. Включено 7 РКИ по сравнению этого препарата с плацебо или неселективными НПВС. По сравнению с последними (напроксен, диклофенак, ибупрофен) эторикоксиб в дозе 60–120 мг в день показал аналогичную эффективность и эквивалентную или превосходящую гастроинтестинальную толерантность. При объединенном анализе значительной разницы между гастроинтестинальными событиями (ОР 0,23; 95% ДИ 0,05–1,08) и гастроинтестинальными осложнениями (ОР 0,46; 95% ДИ 0,07–3,10) не выявлено. Об ОИМ сообщалось только в одном исследовании (ОР 1,58; 95% ДИ 0,06–38,66).

Вальдекоксиб. В 11 РКИ по сравнению вальдекоксиба с плацебо или неселективными НПВС данный препарат в дозе 10–80 мг в день имел эффективность, аналогичную таковой неселективных НПВС (напроксен, диклофенак, ибупрофен) с эквивалентной или превосходящей гастроинтестинальной толерантностью. Объединенный анализ значительной разницы в гастроинтестинальных событиях не показал (ОР 0,20; 95% ДИ 0,03–1,46). При лечении вальдекоксибом отмечены меньшая частота гастроинтестинальных осложнений (ОР 0,43; 95% ДИ 0,19–0,97) и более низкий риск развития ОИМ (ОР 0,25; 95% ДИ 0,06–1,00). Последняя оценка основана на шести случаях ОИМ, поэтому интерпретировать ее следует с осторожностью.

Лумиракоксиб. Включены 15 исследований. Сравнивались лумиракоксиб с плацебо, неселективными НПВС или другим селективным НПВС. При сравнении с неселективными НПВС (диклофенак, ибупрофен, напроксен) оказалось, что лумиракоксиб в дозе 100–1200 мг в день имел одинаковую с ними эффективность и значительно более

высокую гастроинтестинальную толерантность. Его прием был связан со значительно меньшим количеством гастроинтестинальных событий (ОР 0,47; 95% ДИ 0,37–0,61), гастроинтестинальных осложнений (ОР 0,34; 95% ДИ 0,23–0,52) и статистически незначимым увеличением риска развития ОИМ (ОР 1,71; 95% ДИ 0,86–3,37), особенно по сравнению с напроксеном. По сравнению с напроксеном и ибупрофеном лечение лумиракоксибом в дозе 400 мг в день сопровождалось большей гепатотоксичностью. Из-за малого количества гастроинтестинальных событий и случаев ОИМ в исследованиях есть основание результаты вышеупомянутого мета-анализа интерпретировать с осторожностью.

Стоимость и рентабельность

Относительно результатов сравнения целекоксиба или рофекоксиба с неселективными НПВС, в обзоре опубликованных анализов рентабельности указывается на возрастание стоимости селективных НПВС в год жизни с учетом ее качества (QALY). Упрощенная модель с ибупрофеном или только диклофенаком для сравнения показала, что лечение всеми СИ ЦОГ-2 связано с более высокими затратами (положительный прирост затрат) и малым увеличением эффективности (положительная дополнительная эффективность), что было измерено в рамках QALY. Разница возрастающих величины затрат и эффективности свидетельствует о различной рентабельности селективных НПВС.

Базовый вариант приростных затрат по QALY для СИ ЦОГ-2 в упрощенной модели по сравнению с диклофенаком представляет собой следующее: целекоксиб (малая доза) — £ 68 400, целекоксиб (большая доза) — £ 151 000, этодолак (бренд) — £ 42 400, этодолак (генерик) — £ 17 700, эторикоксиб — £ 31 300, лумиракоксиб — £ 70 400, мелоксикам (малая доза) — £ 10 300, мелоксикам (большая доза) — £ 17 800, рофекоксиб — £ 97 400 и вальдекоксиб — £ 35 500.

Для сравнения, в упрощенной модели использования ибупрофена и диклофенака в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) результаты изменились в основном при применении СИ ЦОГ-2, что выглядело привлекательно с точки зрения рентабельности (в большинстве случаев они доминировали над ибупрофеном или диклофенаком, комбинированными с ИПП). Это применимо для пациентов с артритом в «стандартных» случаях и при «высоком риске» в случае язвенных осложнений в анамнезе.

Выводы

Описанные в этом отчете СИ ЦОГ-2 также могут применяться для уменьшения симптомов РА и ОА с гастроинтестинальной толерантностью большей, чем у неселективных НПВС.

Применение селективных НПВС, в отличие от неселективных, в меньшей степени связано с развитием серьезных гастроинтестинальных событий (ПОК и ПЯК). Эта способность у разных препаратов может значительно варьировать.

Разные представители селективных НПВС значительно отличаются по уровню доказательности относительно сердечно-сосудистой безопасности.

Использование неселективных НПВС с высоким уровнем доказательности сопровождается повышенным риском развития ОИМ.

Экономическое моделирование в QALY на пациентах с ОА и РА демонстрирует широкий диапазон возможных затрат. Затраты в QALY могут индивидуально меняться в зависимости от того, является ли пациент «стандартным» или же «с высоким риском», а также от выбора неселективного НПВС и его комбинирования с ИПП.



Сучасні підходи до лікування болю у нижній частині спини

Захворювання периферичної нервової системи в Україні за поширеністю посідають друге місце після цереброваскулярної патології [9]. Серед них біль у нижній частині спини (БНЧС) грає провідну роль у загальній структурі захворювань із тимчасовою втратою працездатності [2].

БНЧС — це біль, який локалізується між горизонтальною лінією, проведеною через остистий відросток першого поперекового хребця, і сідничними складками. Диференційована ефективна терапія БНЧС повинна ґрунтуватися на оцінці патогенетичних механізмів виникнення клінічних вертебро-неврологічних проявів [25].

Найчастішою причиною такого болю є дегенеративно-дистрофічні зміни хребта — остеохондроз і спондилоартроз, які характеризуються проявами дегенерації міжхребцевих дисків і дуговідросчатих суглобів із подальшим залученням у патологічний процес зв'язок, м'язів, сухожиль, фасцій, спінальних корінців і спинномозкових нервів [5].

При остеохондрозі попереково-крижового відділу хребта насамперед страждає пульпозне ядро диска. У стоншеному фіброзному кільці на периферії утворюються тріщини, через які драглиста частина ядра зміщується, утворюючи випинання (пролапс), а при розриві фіброзного кільця — грижу з формуванням нестабільності хребетно-рухового сегмента (ХРС), остеофітозу тіл хребців (спондилоз), стисненням спинномозкового корінця (радикулопатія), спинного мозку (мієлопатія). При цьому рефлекторні больові синдроми зумовлені впливом на іннерваційні рецептори, головним чином, закінчень спинномозкового нерва (синувертебрального нерва Лушки).

Радикулопатія супроводжується компресійним больовим синдромом, спричиненим мікротравмою корінця, його стисненням, натягненням, дислокацією, набряком, мікроциркуляторними розладами, реактивним запаленням з появою м'язового спазму, що призводить до обмеження рухливості в ураженому відділі хребта.

При тривалому спазмі порушується нормальне положення хребта із формуванням порочного кола біль — спазм — біль [7]. Больова імпульсація призводить до рефлекторної напруги періартикулярних м'язів із розвитком міофіксації хребта, перевантаженням м'язів, зв'язок, суглобів, появою в них дистрофічних змін (міофіброз і нейроостеофіброз). За механізмом подразнення корінців крім компресійного виділяють ще дисфіксаційний, дисгемічний та запальний синдроми [26].

Спондилоартроз супроводжується ураженням синовіальних суглобів хребта [4]. На ранній стадії захворювання хрящ потовщується, надалі виникає ураження синовіальної

оболонки всього суглоба, його капсули, зв'язок, а також м'язів. Спондилоартроз є основною причиною дорсалгії у 20% пацієнтів із дегенеративно-дистрофічною патологією хребта і у 65% осіб віком старше 60 років [15].

На сьогодні для об'єктивізації больових синдромів, вираженості болю та контролю за ефективністю терапії використовують візуально-аналогову шкалу, шкалу вербальних оцінок, опитувальник болю Мак-Гілла і опитувальник Роланда — Морріса [32–34].

Метою терапії при гострому БНЧС, зумовленому дегенеративно-дистрофічними змінами хребта або міофасціальним синдромом, є, з одного боку, ослаблення болю і найшвидше повернення пацієнта до активного способу життя, з іншого — попередження повторних загострень і хронізації больового синдрому [23].

Якщо раніше при лікуванні цієї категорії хворих вважали за доцільне обмежувати фізичне напруження протягом тривалого часу, то зараз дотримання ліжкового режиму обґрунтовано лише в початковий період захворювання — у перші 2–4 дні, в основному у випадках вираженої радикулопатії [19]. Тривалий ліжковий режим тільки сповільнює видужання і негативно впливає на процес реабілітації пацієнтів [35].

У гострий період БНЧС необхідним є створення помірного режиму. Рекомендовано спати на жорсткому ліжку, іммобілізаційних щитах. При цьому нівелюється навантаження на ХРС. Корисною є поза лежачи на спині з опорою на зігнуті ноги (штучне кіфозування). Лікування має бути направлене на уражений ХРС, м'язово-тонічні прояви і міогенні тригерні пункти, на вогнища нейроміоостеофіброзу, вісцеральні вогнища подразнення, аутоалергічні процеси із урахуванням фази захворювання, вираженості больового синдрому [17].

Сьогодні при больовому синдромі широко застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Усі вони мають загальний механізм дії — пригнічують активність ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), який конвертує арахідонову кислоту у простагландини [28]. Селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, рефєкоксіб, ранселекс, лорноксикам, целєкоксіб) мають протизапальний і анальгезуючий ефекти і менший негативний вплив на травний канал [16, 24]. Анальгезуюча дія кетопрофену (дексалгін) та кетаміну пов'язана із селективним інгібуванням рецепторів NMDA, які беруть участь у модуляції больового імпульсу в центральній нервовій системі [29].

М'які лікарські форми НПЗП (диклак 5% гель), застосовані місцево або шляхом фізіотерапії, знімають набряк,

зменшують вираженість больового синдрому [14, 22], дозволяють скоротити курс лікування. НПЗП включають в алгоритми анальгезуючої терапії при больових синдромах різного ступеня вираженості. Так, при болю слабкої інтенсивності використовують тільки НПЗП, помірної інтенсивності — неопіїдні анальгетики і НПЗП, при сильному болю — опіїдні анальгетики, анестетики і НПЗП [13].

Вплив на м'язовий тонус є одним із ключових ефектів при лікуванні хворих із БНЧС. Без його нормалізації неможливо усунути деформації, зняти функціональний блок, відновити рухову активність хребта. Так, антиспастичні засоби тіназидину (сирдалур), толпірезону (мідокалм), ліорезалу (баклофен), які діють на м'язовому, сегментарному та супрасегментарному рівнях, викликають виражений міорелаксуючий ефект і добре комбінуються з нестероїдними та седативними препаратами у всіх вікових групах пацієнтів [1, 18, 31].

Ефективна боротьба з болем вимагає також використання психотропних заходів. У гострий період слід застосовувати транквілізатори з релаксуючою дією. При рецидивуючих, хронічних больових синдромах призначають антидепресанти протягом 2 місяців. Дегідратуючі та судинні препарати, які покращують мікроциркуляцію і венозний відтік, рекомендовані при компресійній радикулопатії. У підгострий період помітний анальгезуючий ефект дає використання вітамінних комплексів групи В (нейровітан, нейрорубін) [6]. Суттєву роль у лікуванні хворих із болем у спині відіграють нефармакологічні засоби: постізометрична релаксація, мануальна терапія, масаж, голкорексфлексотерапія, фізіотерапія, лікувальна фізкультура, тракція хребта [5]. Серед фізіотерапевтичних методів при дорсалгіях ефективними є діаденамічна терапія, флюктофорез, магнітно-лазерна терапія, електрофонофорез.

У разі виявлення у спазмованих м'язах тригерних точок використовують локальне введення в активну зону розчинів анестетиків (новокаїн, лідокаїн), аплікації димексидом.

При істинних радикулопатіях, зумовлених пролапсами і протрузіями дисків, засоби терапії підбирають індивідуально з урахуванням психологічних особливостей пацієнта: НПЗП, міорелаксанти, сечогінні препарати, антидепресанти, різні види блокад із використанням комбінації місцевих анестетиків з кристалічними формами глюкокортикоїдів — бетаметазону, метилпреднізолону, гідрокортизону [21, 10].

При хронічному БСНЧ призначають антидепресанти, антиконвульсанти, місцеві анестетики та опіати [8]. За допомогою трициклічних антидепресантів (амітриптиліну, флуоксетину) лікар має можливість контролювати серотонінову та норадренергічну системи пацієнта.

Антиконвульсанти (габепентин і прегабалін) блокують викид глутамату у синаптичну щілину через кальцієвий механізм, що приводить до зменшення болю [12].

Хондропротекторна терапія базується на застосуванні препаратів, які містять у своєму складі природні компоненти суглобового хряща (хондроїтин сульфат і глюкозамін), що позитивно впливає на структуру хрящової тканини і підвищує резистентність до взаємодії прозапальних цитокінів. Призначення препарату артрон/комплекс забезпечує анальгетичний та протизапальний ефекти, приводить до нормалізації обмінних процесів у хрящі, особливо при пролонгованому болю на тлі спондилоартрозу [4].

Отже, у пацієнтів із тривожними, депресивними розладами показано застосування антидепресантів, седативних препаратів, антиконвульсантів та хондропротекторів,

мануальної терапії, лікувальної гімнастики, необхідним є вироблення правильного рухового стереотипу, навчання навичкам самостійного попередження і своєчасного купірування больового синдрому, що допоможе запобігти повторним загостреннями при хронічному БНЧС.

У разі стискання спинного мозку або кінського хвоста при радикулопатії з наростаючими парезами, при вираженому стійкому больовому синдромі та відсутності ефекту консервативної терапії, яка проводилася не менше 4 місяців в умовах спеціалізованого стаціонару, показано нейрохірургічне лікування [3].

Література

1. Андреев В.В. О нейрохимических механизмах болеутоляющего действия ГАМК-позитивных препаратов // Нейропсихофармакология болеутоляющих средств. — Л., 1986. — С.75–86.
2. Алексеев В.В. Дифференциальная диагностика и лечение боли в пояснице // СМЖ. — 2002. — Т.10, №12–13. — С.27–30.
3. Антонов И.П. Заболевания пояснично-крестцового отдела периферической нервной системы // Невропатология и психиатрия. — 1978. — Вип.3. — С. 321–330.
4. Борткевич О.П. Синдром боли в спине (БС) и перспективы хондропротекторной терапии // Новости медицины и фармации. — 2006. — №19 (201). — С. 19–20.
5. Веселовский В.П. Практическая вертебро-неврология и мануальная терапия. — Рига, 1991. — 341 с.
6. Віничук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новости медицины и фармации. — 2008. — №16. — С. 18–20.
7. Вознесенская Т.Г. Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: Мед.пресс, 1999. — Гл.6. — С. 217–280.
8. Данилов А.Б. Когда от боли не помогают обезболивающие // Здоров'я України. — 2006. — №19 (152). — С. 69.
9. Жданова М.П., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби України в 2006 році та перспективи розвитку. — Харків, 2007. — 24 с.
10. Камчатова П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я., Воловец С.А. Алгоритм терапии острого вертеброгенного болевого синдрома // Здоров'я України. — 2007. — №7 (164). — С. 58.
11. Карлов В.А. Терапия нервных болезней. — М., 1996. — 652 с.
12. Карпачев В.В., Гирина М.М. Габапентин в фармакотерапии нейропатического болевого синдрома // Здоров'я України. — 2007. — №8 (165). — С. 56–57.
13. Маздренко О.П. Диагностика и лечение. // Здоров'я України. — 2007. — №24 (181). — С. 15–16.
14. Матюшко М.Г., Прокопів М.М. Диклак гель у комплексному лікуванні хворих з остеохондрозом попереково-крижового відділу // Новости медицины и фармации. — 2006. — №20–22. — С. 20–21.
15. Никифоров А.С., Мендель О.С. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение // Здоров'я України. — 2006. — №20 (153). — С. 54–55.
16. Паворознюк В.В., Креслов Е.А. Эффективность препарата ранселекс в лечении боли в нижней части спины у больных различного возраста с остеохондрозом позвоночника // Мистецтво лікування. — 2006. — №8 (034). — С. 64–67.
17. Парфенов В.А. Боль в спине в общетерапевтической практике // Здоров'я України. — 2006. — №23 (124). — С. 54–55.
18. Парфенов В.А. Мидокалм в лечении болезненного мышечного спазма при болях в спине // Здоров'я України. — 2005. — №13 (112). — С. 3.
19. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях // Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно. — М., 2005. — Т.2. — С. 306–331.
20. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. — М.: Медицина, 1989. — 462 с.
21. Радченко В.А. Острая и хроническая позвоночная боль // Medicus Amicus. — 2006. — N2. — С. 9–10.

Повний список літератури, що включає 35 пунктів, знаходиться в редакції.

Антифибринолитическая терапия у кардиохирургических больных, принимающих аспирин

Представляется краткое изложение обзора D.R. McIlroy, P.S. Myles, L.E. Phillips, J.A. Smith «Antifibrinolytics in cardiac surgical patients receiving aspirin: a systematic review and meta-analysis», опубликованного в журнале British Journal of Anaesthesia (2009 102(2): 168–178).

Интраоперационные и послеоперационные кровотечения являются основной причиной осложнений, летальности и дополнительных финансовых затрат в кардиохирургии. Обычно 50–60% пациентам с кровотечениями переливают аллогенную кровь в послеоперационный период, таким образом расходуется 20% всех запасов банка крови. Фармакологические стратегии по уменьшению кровотечения в хирургии сердца включают в себя использование аprotинина и аналогов лизина (транексамовая кислота, ε-аминокапроновая кислота). Проведенные мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований всегда демонстрируют снижение частоты кровотечений и необходимости проведения трансфузий при применении этих препаратов. Однако потенциальная возможность развития тромботических событий при их применении и, соответственно, увеличения летальности вызывает сомнения по поводу безопасности использования этих средств. Большинство кардиохирургических пациентов получают аспирин в качестве вторичной профилактики коронарных событий, но из-за вероятности развития кровотечения прием прекращается за 5–7 дней до elective хирургического вмешательства. Проведенное L.J. Дасеу и его коллегами ретроспективное исследование типа случай — контроль показало 45% уменьшение послеоперационной летальности после аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов, получавших аспирин до оперативного вмешательства. D.T. Mangano после большого наблюдательного исследования сообщает о 65% снижении летальности и 40% уменьшении количества нефатальных ишемических осложнений у больных после АКШ, которые принимали аспирин через 48 часов после операции. Несмотря на потенциальные ограничения этих исследований (нераспознанные спутывающие переменные), поднимается вопрос о возможности продолжения приема аспирина непосредственно до операции. В недавно опубликованных рекомендациях Ассоциации торакальных хирургов и Ассоциации кардиоваскулярных анестезиологов акцентируется внимание на обязательном прекращении приема аспирина не позже чем за 2–3 дня до проведения

elective кардиохирургического вмешательства. Однако до конца не было выяснено результирующее влияние непрерывного приема аспирина в комбинации с интраоперационным введением ингибиторов фибринолиза (ИФ) в силу их антагонистического влияния на систему гемостаза. Влиянию различных антифибринолитиков на уменьшение кровотечения и необходимости проведения трансфузии на фоне применения аспирина было посвящено значительное количество малых рандомизированных контролируемых исследований, однако окончательные ответы на поставленные вопросы не получены, особенно в отношении других исходов. При мета-анализе изданной литературы найдено только два исследования с участием подгрупп пациентов, принимавших аспирин. Однако оба оценивали экспозицию аспирина как отдельную деталь дизайна исследования по принципу включения — исключения. Дальнейшие вопросы относительно профиля неблагоприятных событий антифибринолитической терапии на фоне приема аспирина остались без ответа. По этим причинам была отобрана информация для проведения систематического обзора и мета-анализа литературы по вопросам эффективности и побочных воздействий антифибринолитиков у кардиохирургических пациентов, принимавших аспирин.

Методы

Стратегия поиска

Был проведен обширный поиск сведений о рандомизированных контролируемых исследованиях с участием взрослых пациентов, которым проводились АКШ или операции на клапанах сердца и которые использовали аспирин в качестве поддерживающей терапии до хирургического вмешательства или после него. Базы Medline, EMBASE, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований были изучены по следующим тематическим заголовкам: аспирин, аprotинин, антифибринолитическое средство, аминокапроновая кислота, транексамовая кислота, торакальная хирургия, АКШ. Также поиск проводился по ключевым словам: аспирин,

апротинин, трасилол, антифибринолитик, аналог(и) лизина, аминокaproновая кислота, транексамовая кислота, кардиохирургия, АКШ. Поиск был ограничен фильтрами — исследования, проводимые на людях, рандомизированные контролируемые. Проверены все изданные с 1 января 1960 года по 31 июля 2008 года документы. Не установлено никаких языковых ограничений. При первичном поиске найдено 45 документов. Отбирались все случаи с режимом внутривенного введения апротинина, транексамовой или аминокaproновой кислоты в контролируемых плацебо исследованиях и при непосредственном сравнении. Не учитывались те случаи, когда антифибринолитики использовались для профилактики, а не для спасения, а также, когда аспирин принимался в течение 7 дней до операции. Были исключены исследования, где в качестве антитромбоцитарной терапии кроме аспирина использовали любое другое средство. На этом этапе также было исключено еще 31 исследование.

Извлечение данных

Результаты 17 включенных в анализ исследований были распределены на семь групп: использование плевральной трубки для дренажа; среднее количество эритроцитарной массы; среднее количество всех продуктов крови, перелитых пациенту; доля пациентов, получавших эритроцитарную массу и любые аллогенные препараты крови; доля пациентов, нуждающихся в повторном хирургическом обследовании; уровень летальности. Также были учтены данные о побочных явлениях: остром инфаркте миокарда (ОИМ), инсульте и комплексном клиническом исходе тромботических событий. Все сообщения об ОИМ, инсульте, тромбозе глубоких вен, тромбозамболии легочной артерии (ТЭЛА) расценивались как тромботические осложнения. Ни в одном из исследований не зарегистрировано осложнений со стороны почек. В 7 исследованиях сообщалось об использовании дренажных трубок в течение 24 часов послеоперационного периода; в 4 — об отключении от дренажа: в 2 — через 12 часов, в 1 — через 6 часов, и в 1 — через 16 часов после операции. В 10 исследованиях использовался алгоритм переливания крови, хотя только в 7 из них была определена его продолжительность. Ни в одном из исследований не определены временные критерии повторного хирургического обследования или летальности. В 5 исследованиях явно вырисовываются критерии развития ОИМ в послеоперационный период. Только в одном исследовании были явно определены критерии классификации инсульта или тромботических осложнений. Отчеты исследований без «больших» осложнений из этого анализа были исключены. По 13 включенным и 3 невключенным исследованиям для получения дополнительной информации были разосланы запросы авторам. Ответы пришли только по четырем из них.

Качественная обработка включенных исследований

Качественная обработка включенных исследований была проведена двумя независимыми рецензентами. Для каждого исследования были определены: качество измерения чувствительности смещения через области утаивания распределения; выбор погрешности измерения; параметры погрешности измерения; систематическая ошибка; систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода.

Статистический анализ

Анализирование осуществлялось с помощью программного обеспечения Cochrane Collaborative, RevMan 5.0, бета-версия с использованием модели случайных эффектов. Для итогового результата непрерывные переменные были оценены путем обратного дисперсионного анализа, с генерацией точечных оценок с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждого исследования и взвешенной разностью средних с 95% ДИ. Значение $p = 0,05$ учитывалось как статистически значимое. Статистическая гетерогенность была оценена с использованием величины I^2 ; дихотомические переменные — с помощью модели случайных эффектов Mantel — Haenszel с генерированием отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для отдельных исследований и совместной оценки. Если отдельная ячейка имела нулевое событие, программа для сохранения ее вклада в анализ автоматически добавляла к ней 0,5. Если исследование не сообщало о событиях лечения или управления, в итоговое статистическое вычисление оно не включалось. Статистическую гетерогенность оценивали так же, как и непрерывные переменные. Для признаков публикации или погрешности измерения малого исследования использовались воронкообразные графики. Анализировались заранее спланированные подгруппы: апротинин против плацебо, аналог лизина против плацебо и апротинин против аналога плацебо. Анализ чувствительности планировался, если исключение исследования основывалось на качестве, режиме дозирования апротинина, типе хирургической операции, использовании алгоритма переливания или времени регистрации дренирования посредством плевральной трубки и значительно искажало итоговый результат.

Результаты

Характеристики включенных исследований

В общей сложности в этот мета-анализ были включены 17 исследований с участием 1620 пациентов, опубликованных в период 1989–2006 годы. В 12 исследованиях сравнивались апротинин с плацебо, в 2 — аналог лизина с плацебо, в 2 — апротинин с аналогом лизина, в 1 — параллельно сравнивались апротинин, транексамовая кислота, аминокaproновая кислота и плацебо. Двенадцать исследований были двойными слепыми, 5 — открытыми или не имели описания кровотечения. Количество участников в одном из исследований колебалось от 17 до 371. В 11 исследованиях был указан пол пациентов, преимущественно мужчины (70–100%). Средний возраст был указан в 11 исследованиях и составил от 54 до 63,8 года. В 14 испытаниях участвовали только пациенты с элективным АКШ в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭК). Только в одном исследовании были описаны больные с повторным АКШ, в 1 — с АКШ и оперативным вмешательством на клапане сердца, еще в 1 исследовании — с АКШ без ЭК. В 9 исследованиях пациенты получали аспирин в течение 24 часов до операции. Одно исследование было опубликовано на французском языке, остальные — на английском.

Методологическое качество исследований

Внутреннюю валидность включенных в мета-анализ испытаний оценивали в соответствии с методами Кокрановского сотрудничества (исключение повышенного риска, эффективность, систематическая ошибка, в том числе связанная с выявлением исхода). Утаивание распределения было дополнительно категоризировано

как адекватное (X), неясное (Y) и неиспользуемое (Z). В большинстве случаев оно было неясным. Ни в одном из исследований с последовательным набором пациентов риска систематической ошибки не наблюдалось. Во всех исследованиях все пациенты соответствовали критериям включения. В нескольких испытаниях были описаны случаи исключения больных, которые нуждались в повторном обследовании на предмет кровотечения. Результаты повторных обследований были включены в объединенный анализ клинического исхода рандомизированной группы, в которую входили данные пациенты.

Плевральный дренаж

Об использовании плевральной дренажной трубки указано в 12 исследованиях ($n = 992$), сравнивающих аprotинина с плацебо, и в 3 исследованиях ($n = 259$), сравнивающих аналоги лизина с плацебо. Оба антифибринолитика были эффективны, о чем свидетельствовало уменьшение отделяемой жидкости из трубки, среднее количество которой составляло 374 мл (95% ДИ; 275–473 мл; $p = 0,00001$), что меньше, чем в группах плацебо. Статистическая гетерогенность с $I^2 = 85\%$ соответствовала разнице времени сообщения для этого исхода. О плевральном дренаже также сообщалось в 3 исследованиях ($n = 502$) по непосредственному сравнению аprotинина с аналогом лизина. Различий между группами участников не наблюдалось. Количество дренажной крови в группах аprotинина составило в среднем 24 мл (95% ДИ; 12–60 мл; $p = 0,18$), что меньше, чем в группах пациентов, принимавших аналоги лизина. Значимой гетерогенности не обнаружено ($I^2 = 0\%$).

Трансфузия

Среднее количество эритроцитарной массы (ЭМ), перелитой пациентам, было указано в 9 исследованиях ($n = 788$). В 8 из них сравнивались аprotинин с плацебо, в одном — ϵ -аминокапроновая кислота с плацебо. Пациенты, получавшие антифибринолитики, в ЭМ нуждались на 1,30 единицы меньше (95% ДИ; 0,76–1,83; $p = 0,0001$), чем в группе плацебо. Полученная гетерогенность ($I^2 = 71$) относилась к одному открытому исследованию. О среднем количестве всех перелитых продуктов крови сообщалось в пяти исследованиях ($n = 836$). В 5 из них сравнивались аprotинин с плацебо, в 4 — ϵ -аминокапроновая кислота с плацебо. Получавшие антифибринолитики пациенты в среднем на 1,72 единицы меньше получали аллогенных препаратов крови (95% ДИ; 1,08–2,36; $p = 0,0001$), чем в группах плацебо. Рассчитанная гетерогенность ($I^2 = 24\%$) между исследованиями минимальна. Пациенты, получавшие, как минимум, 1 единицу консервированной ЭМ, зарегистрированы в 3 исследованиях ($n = 216$), в которых сравнивались аprotинин с плацебо. Пациенты, получавшие ИФ, имели меньшую вероятность введения консервированной ЭМ, чем в группе плацебо (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,20–0,65; $p = 0,0006$). Статистическая гетерогенность в этом случае отсутствовала ($I^2 = 0\%$). О больных, принимавших любой из препаратов крови, сообщалось в 11 исследованиях ($n = 935$). Десять из них посвящены сравнению аprotинина с плацебо и одно — транексамовой кислоты с плацебо. Леченные антифибринолитиками, в отличие от больных, принимавших плацебо, реже получали какие-либо препараты крови (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,27–0,49; $p = 0,00001$). Гетерогенность в данном случае также отсутствовала ($I^2 = 0\%$).

Хирургическое повторное обследование

В 10 исследованиях ($n = 461$) была отмечена необходимость повторного хирургического обследования. В 7 из них проводили сравнение аprotинина с плацебо, в 2 — аналога лизина с плацебо. Всего описано 17 событий в 6 исследованиях. Значительной разницы в частоте повторных хирургических исследований между подгруппами не выявлено (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,14–1,13; $p = 0,08$), несмотря на тенденцию к ее уменьшению. Статистическая гетерогенность в данном случае также нулевая ($I^2 = 0\%$).

Летальность

В 8 исследованиях ($n = 646$) сообщалось о летальных исходах: в 6 — по сравнению аprotинина с плацебо, в 2 — по сравнению аналога лизина с плацебо. Во всех включенных в анализ исследованиях зарегистрировано 5 летальных исходов. Между подгруппами пациентов значительной разницы в летальности не обнаружено (ОШ 1,8; 95% ДИ 0,29–11,31; $p = 0,53$). Статистическая гетерогенность отсутствовала ($I^2 = 0\%$).

Неблагоприятные события

В 7 исследованиях ($n = 361$) сообщалось о случаях ОИМ. Шесть из них проведено в целях сравнения аprotинина с плацебо и одно — ϵ -аминокапроновой кислоты с плацебо. Всего зарегистрировано 14 случаев ОИМ без значительной разницы между подгруппами с антифибринолитическими препаратами и плацебо (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,23–2,22; $p = 0,56$). Статистическая гетерогенность отсутствовала ($I^2 = 0\%$).

Хотя в 5 исследованиях ($n = 241$) сообщалось об инсультах как о неблагоприятных событиях на фоне лечения, только 6 случаев из 2 исследований были задокументированы. Объединенное ОШ для инсульта у пациентов, принимавших антифибринолитические препараты, по сравнению с группой больных, получавших плацебо, составило 0,23 (95% ДИ 0,04–1,46; $p = 0,12$). Статистической гетерогенности не обнаружено ($I^2 = 0\%$).

В 10 исследованиях ($n = 786$) сообщается о тромботических событиях: в 8 — по сравнению аprotинина с плацебо и в 2 — аналога лизина с плацебо. Между подгруппами пациентов существенной разницы в частоте этих событий не отмечено (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,21–1,13; $p = 0,09$). Статистическая гетерогенность не выявлена ($I^2 = 0\%$).

Анализ чувствительности

Результаты ни одного из отдельно взятых исследований не повлияли на общий итог. Анализ проводился повторно без включения исследований, результаты которых могли значительно повлиять на показатели эффективности или показатели развития побочных явлений. Синхронное исключение 3 исследований с наибольшим влиянием на эффекты плеврального дренажа значительных изменений для итоговых величин его уменьшения за собой не повлекло. Точно так же синхронное исключение исследований с хирургическими вмешательствами на клапанах сердца или ревизиями после АКШ не оказывало значительного влияния на изменение показателей дренажа, трансфузии или каких-либо других. Исследования, в которых аprotинин применяли в дозе более 2×10^6 единиц ингибитора Kallikrein, в анализ его эффективности включены не были. При исключении исследований, в которых последний прием аспирина был ранее 48 часов до оперативного вмешательства, повторный итоговый анализ значительной разницы не показал. Таким

образом, результаты итогового анализа основывались на использовании алгоритма переливания крови или времени плеврального дренажа. Качество исследования на результаты повторного анализа после синхронного исключения исследований с менее чем адекватным утаиванием распределения или неадекватным ослеплением на результат не повлияло. На соответствующих воронкообразных графиках признаков погрешностей изменений публикаций или малых исследований не обнаружено.

Выводы

В результате данного систематического обзора и мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований использования ИФ у кардиохирургических больных с предварительным курсом аспирина обнаружена тенденция

к уменьшению необходимости проводить плевральный дренаж и трансфузионную терапию. Учащения случаев неблагоприятных событий на фоне ИФ в этих группах не обнаружено. По сравнению с группой плацебо у получавших ИФ наблюдалось уменьшение среднего количества дренажной крови на 374 мл и на 63% — необходимости назначения любых аллогенных препаратов крови. При добавлении ИФ к аспирину признаков повышения риска послеоперационных тромботических событий не отмечено. Скорее, этот риск снижался (отношение рисков 0,49; 95% ДИ 0,21–1,13; $p = 0,09$). Индивидуальных различий в отношении риска неблагоприятных событий не выявлено.

Подготовил Александр Корцыгин.

дайджест

дайджест

дайджест

Нормализация гликемии улучшает исходы у больных с острым инфарктом миокарда

Хотя связь между гипергликемией и повышенной смертностью больных, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ), установлена, необходимость фармакологического снижения уровня глюкозы у этих пациентов остается недостаточно обоснованной. Не ясно, следует ли при ИМ стремиться к быстрому достижению нормогликемии, улучшается ли при этом выживаемость, отличаются ли исходы у больных со спонтанной нормализацией гликемии, у пациентов, получающих пероральные сахароснижающие средства (ПСС) или инсулин. Для ответа на эти вопросы д-р Mikhail Kosiborod и его коллеги провели анализ национальной базы данных Health Facts Cerner Corporation's (Канзас Сити, штат Миссури), включающей сведения из 40 госпиталей США за период 1 января 2000 года — 31 декабря 2005 года.

Собрана информация о 7820 пациентах с ИМ, имевших гипергликемию (≥ 140 мг/дл) при поступлении в госпиталь. Данные включали демографические характеристики, медицинский анамнез, сведения о сопутствующей патологии, лабораторных показателях, проводимом фармакологическом и инвазивном лечении, госпитальной смертности. Все измерения гликемии были представлены в виде содержания глюкозы в плазме крови в миллиграммах на децилитр (показатели гликемии цельной крови умножали на 1,15). Оценивали данные двух измерений гликемии: при поступлении в клинику и средний уровень за время госпитализации после назначения терапии.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от средних уровней гликемии за время госпитализации (< 110 , от 110 до < 140 , от 140 до < 170 , от 170 до < 200 и ≥ 200 мг/дл), а также получения или неполучения инсулинотерапии.

В многофакторных моделях логистической регрессии оценивалась независимость связи между уровнем гликемии и выживаемостью во всей когорте, в группах пациентов с сахарным диабетом и без него в анамнезе, при инсулинотерапии и без таковой (у больных с сопоставимыми характеристиками). Основным клиническим исходом была госпитальная смерть.

Средний возраст в когорте составил около 70 лет, женщин было почти 50%, больных сахарным диабетом — около 50%, инсулин получили 39% пациентов. По сравнению с пациентами, имевшими наименьший уровень гликемии за время госпитализации, у больных с наибольшим ее уровнем чаще наблюдалась сердечная недостаточность (50,6 против 41,8%; $p < 0,001$) и сахарный диабет (80,0 против 21,3%; $p < 0,001$). Кроме того, они реже подвергались чрескожному коронарному вмешательству, имели выше уровни креатинина и лейкоцитов в крови, чаще получали диуретики, ПСС, реже — аспирин, другие антиагреганты и β -блокаторы.

У пациентов, получивших инсулин, отмечены более высокие уровни гликемии при поступлении (280 против 202 мг/дл; $p < 0,001$) и большее снижение ее в период госпитализации (на 98 против 60 мг/дл; $p < 0,001$). Однако средний уровень гликемии

у них оставался выше как во время госпитализации (181 против 143 мг/дл; $p < 0,001$), так и перед выпиской (165 против 135 мг/дл; $p < 0,001$). Пациенты, леченные инсулином, в среднем получили 3 дозы препарата, в том числе 59% из них — инсулин короткого действия, 2,7% — длительного действия, 38,3% — оба инсулина. В 17% случаев инсулин вводили внутривенно.

Меньшие уровни гликемии за время госпитализации коррелировали с лучшей выживаемостью больных. Смертность в группах гликемии < 110 , от 110 до < 140 , от 140 до < 170 , от 170 до < 200 и ≥ 200 мг/дл составила 3,1%, 5,7%, 10,8%, 11,6% и 19,6% соответственно ($p < 0,001$). При многофакторном анализе независимая связь среднего уровня гликемии за время госпитализации со смертностью сохранялась. В сравнении с группой с наименьшим уровнем гликемии (< 110 мг/дл) отношение шансов смерти в следующих группах составило 2,1 ($p = 0,003$), 5,3 ($p < 0,001$), 6,9 ($p < 0,001$) и 13,0 ($p < 0,001$). Примерно такие же результаты отмечены у больных, получивших и не получивших инсулин, причем без статистически значимых различий в группах с разными видами терапии ($p = 0,74$). Уровень гликемии при поступлении не показал себя независимым предиктором смертности ($p = 0,89$).

При анализе 1774 пар больных, получивших и не получивших инсулин, и соответствующих по исходным характеристикам, связь между большими уровнями гликемии и смертностью сохранялась в обеих группах. Однако статистически значимых различий между группами, отличающимися по виду терапии, в отношении смертности не отмечено ни при одном из 5 уровней гликемии. В целом влияние инсулинотерапии на смертность было недостоверным ($p = 0,07$), в том числе и у больных, получивших инсулин в первые 24 часа госпитализации.

Результаты данного крупного когортного исследования показали, что снижение уровня гликемии во время госпитализации связано с лучшей выживаемостью больных с ИМ, имевших гипергликемию при поступлении в стационар, независимо от вида использованного гипогликемического вмешательства. По-видимому, инсулинотерапия как таковая не является независимым предиктором меньшей смертности. Напротив, нормализация гликемии до уровня 80–130 мг/дл (с применением инсулина или без него) приводит к меньшей смертности больных. Стратегии снижения гликемии и ее целевые уровни у пациентов с ИМ должны быть изучены в рандомизированных клинических исследованиях, заключают авторы публикации.

Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M. et al. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. Arch Intern Med. March 9, 2009; 169 (5): 438–446.

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



Лечение травм поджелудочной железы

Авторы располагают опытом лечения 189 пострадавших с травмой поджелудочной железы. Частота осложнений составила 20,6%, большинство из них (69%) было обусловлено прогрессированием травматического панкреонекроза. Умерли 45 пострадавших (летальность — 23,8%). Непосредственно от осложнений, связанных с травмой поджелудочной железы, умерли 14 больных (летальность — 7,4%). Авторы считают, что использование абдоминализации и программированной санационной бурсооментоскопии при травме поджелудочной железы позволяет избежать ряда осложнений панкреонекроза за счет своевременного повторного оперативного вмешательства на пораженных поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке.

Лечение травмы поджелудочной железы является актуальной проблемой хирургии повреждений как в мирное, так и в военное время. Это обусловлено не только ростом травматизма, но и трудностью лечения пострадавших, большим количеством осложнений и высокой летальностью.

Первое упоминание о травме поджелудочной железы относится к 1827 г., когда В. Travers описал данное повреждение, обнаруженное при вскрытии трупа мужчины, погибшего после удара колесом почтового дилижанса. В 1882 г. D. Kulenkampff впервые описал панкреатическую кисту после закрытого повреждения поджелудочной железы. J. Mickulicz-Radicki в 1903 г. опубликовал данные о 45 наблюдениях травмы поджелудочной железы. Он рекомендовал обязательную лапаротомию при всех травмах поджелудочной железы с гемостатическим швом и адекватным дренированием зоны повреждения. Летальность при закрытой травме поджелудочной железы составила 71%, при огнестрельных ранах — 75%. В данной статье автор рекомендует прокол брюшной полости с целью диагностики травмы поджелудочной железы. В 1905 г. W. Korte сообщил о случае полного поперечного разрыва поджелудочной железы с формированием панкреатического свища, который закрылся спонтанно.

Летальность при травме поджелудочной железы во время Первой мировой войны достигала 80%.

Если в 70-е годы повреждения поджелудочной железы составляли 1–2% всех травм органов брюшной полости [2], то в настоящее время частота их значительно возросла [3].

Травма поджелудочной железы составляет 15–20% повреждений органов брюшной полости [3–6]. Анатомические особенности поджелудочной железы определяют сложность диагностики повреждений и тяжесть течения патологического процесса при ее ранении [1].

Важнейшим осложнением повреждения поджелудочной железы является посттравматический панкреатит. По имеющимся данным [3, 4], при травме поджелудочной железы он развивается в 28–100% наблюдений, имеет различные морфологические формы и сопровождается поражением забрюшинной клетчатки разной степени выраженности [1].

Летальность при повреждении поджелудочной железы достигает 50% [2, 4, 6]. Основными ее причинами остаются аррозийное кровотечение и полиорганная недостаточность, связанные с вовлечением в воспалительный процесс забрюшинного пространства и сепсисом [1, 3].

Материал и методы

Мы проанализировали опыт лечения 189 пострадавших с травмой поджелудочной железы, находившихся в городском центре торакоабдоминальной травмы (на базе ГКБ № 23) с 1996 по 2006 г. Это составило 6,33% всех госпитализированных с травмой живота. Мужчин было 159 (84,1%), это почти в 6 раз больше, чем женщин, — 30 (15,9%). В алкогольном опьянении поступили 75 пострадавших, что составило 39,7% больных с повреждением поджелудочной железы. В зависимости от применявшегося метода лечения все пострадавшие были разделены на 3 группы: 1-я — 36 травмированных, находившихся в клинике с 1996 по 1999 г. и леченных по общепринятой методике; 2-я — 64 пациента, в лечении которых в эти же годы стала производиться абдоминализация; 3-я — 89 больных (2000–2006 гг.), которым в послеоперационный период применяли метод программированной санационной бурсооментоскопии.

Большинство больных (98,9%) были трудоспособного возраста, что свидетельствует о высокой социальной значимости данной проблемы. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $32,4 \pm 3,4$ года, 2-й — $33,7 \pm 4,1$ года, 3-й — $32,6 \pm 3,9$ года ($p > 0,05$). В течение первых суток

доставлены 93,1% пострадавших (из них в первые 2 часа поступили 61,4% больных), через 1 сутки и более — 6,9% больных. У пациентов всех групп преобладала травма криминального характера (69,8%), автодорожная травма составила 19,6%. Изолированные повреждения поджелудочной железы наблюдались у 42 (22,1%), множественные — у 78 (41,4%), сочетанные — у 69 (36,5%) пострадавших. Тупая травма живота явилась причиной повреждения поджелудочной железы у 50,8% больных, проникающие раны брюшной стенки — у 45,5%, огнестрельные раны — у 3,7%. При множественных повреждениях наиболее часто отмечалась травма желудка (10,5%), селезенки (16,3%), печени (9%), крупных сосудов (12,2%). В состоянии шока поступили все больные. У 43,9% пострадавших наблюдалась клиническая картина тяжелого шока III–IV степени.

Повреждение головки поджелудочной железы имело место у 48 (25,4%) пострадавших, тела — у 96 (50,8%), хвоста — у 45 (23,8%).

Диагностика повреждений поджелудочной железы основывалась на клинической симптоматике, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. При открытых повреждениях живота показанием к операции являлся проникающий характер раны, факт повреждения поджелудочной железы устанавливали в ходе ревизии брюшной полости. При закрытой травме живота показанием к операции служила клиническая картина перитонита, внутрибрюшного кровотечения.

Больным с травмой органов брюшной полости выполняли лапаротомию из срединного доступа по стандартной методике под эндотрахеальным наркозом, что обеспечивало полноценную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Показаниями к ревизии поджелудочной железы были раны, направленные в сторону поджелудочной железы и проникающие в сальниковую сумку, наличие крови в ней и гематомы в области поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и корня брыжейки поперечной ободочной кишки. Желудочно-ободочную связку вскрывали в средней трети в зоне с наименьшим количеством сосудов, что позволяло произвести полную ревизию всех отделов поджелудочной железы и парапанкреатической зоны, свободно манипулировать в сальниковой сумке, а затем эффективно дренировать ее. Для определения степени анатомического разрушения поджелудочной железы использовали классификацию Американской ассоциации хирургов-травматологов (AAST).

Мы разработали протокол оперативного лечения травмы поджелудочной железы с учетом локализации и масштаба повреждения, тяжести состояния пострадавшего, наличия гнойных осложнений.

При всех видах повреждения поджелудочной железы производили широкое рассечение париетальной брюшины по нижнему краю органа от перешейка до хвоста — абдоминализацию (В.А. Козлов, 1978), эвакуацию забрюшинной гематомы и ревизию задней поверхности железы и забрюшинных образований.

Небольшие некровоточащие раны поджелудочной железы (1-я степень по AAST) не ушивали. Формировали бурсооментостому, через которую дренировали сальниковую сумку и забрюшинную клетчатку.

При глубоких ранах поджелудочной железы (2-я степень по AAST) с интенсивным кровотечением прошивали кровоточащий сосуд с минимальной травматизацией ткани железы. Рану органа не ушивали, что не препятствовало

дренированию панкреатического сока и раневого содержимого из ткани поджелудочной железы.

При разрывах и ранах размером более половины диаметра, полных поперечных разрывах поджелудочной железы (3-я степень по AAST) выполняли ее дистальную резекцию, что предотвращало тяжелый распространенный панкреонекроз и его осложнения.

При повреждениях проксимальных отделов поджелудочной железы с вовлечением фатерова соска (4-я степень по AAST) производили тщательный гемостаз места повреждения железы с перевязкой и прошиванием сосудов. При невозможности осуществить надежный гемостаз тампонируют зону кровотечения. Операцию завершали дренированием сальниковой сумки через бурсооментостому, дренированием забрюшинной клетчатки позади головки поджелудочной железы через контрапертуру в правой боковой области живота. В обязательном порядке дренировали желчевыводящие протоки.

При массивном разрушении головки поджелудочной железы с одновременным повреждением двенадцатиперстной кишки, общего желчного протока (5-я степень по AAST) выполняли минимальный объем операции для спасения жизни пострадавшего. Производили гемостаз путем прошивания или тампонирувания кровоточащих участков. Рану двенадцатиперстной кишки ушивали с исключением кишки из пассажа пищи. При невозможности ушить рану кишки формировали дуоденостому на отключенной кишке. Операцию завершали дренированием желчевыводящих протоков, забрюшинной клетчатки, брюшной полости.

Мы очень сдержанно относимся к панкреатодуоденальной резекции при травме поджелудочной железы. Считаем абсолютным показанием к ее выполнению массивное повреждение головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки с некрозом последней.

Большинству больных выполняли гемостаз раны с дренированием брюшной полости, бурсооментостому (табл. 1). В 1-й группе данный вид оперативного вмешательства производили всем больным. Резекцию поджелудочной железы во 2-й и 3-й группах выполняли примерно с одинаковой частотой.

На 5-е сутки после операции всем больным проводили программную санационную бурсооментоскопию для выявления и ликвидации гнойных очагов в поджелудочной железе, сальниковой сумке и парапанкреатической клетчатке. При первой бурсооментоскопии мы устанавливали показания к повторным программным санациям. Последующие санации проводили спустя 3 суток, при выраженных некротических и воспалительных изменениях в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке период времени между санациями сокращали до 48 часов. При стихании патологического процесса их проводили через более длительные интервалы. Показаниями к прекращению бурсооментоскопий служили отсутствие секвестров,

Таблица 1. Виды операций

Операция	Группа больных			Всего больных (n = 189)
	1-я (n = 36)	2-я (n = 64)	3-я (n = 89)	
Гемостаз раны, бурсооментостома	36 (100)	50 (78,1)	72 (80,9)	158 (83,6)
Дистальная резекция	—	14 (21,9)	16 (18)	30 (15,9)
Панкреатодуоденальная резекция	—	—	1 (1,1)	1 (0,5)

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3 в скобках — показатели в процентах.



уменьшение отделяемого из сальниковой сумки до 50 мл в сутки, выполнение ее стенок грануляционной тканью, нормализация данных клинических и биохимических анализов крови.

Результаты и обсуждение

После операции осложнения наблюдались у 39 (20,6%) пострадавших с травмой поджелудочной железы (табл. 2). Большинство осложнений (69%) было обусловлено прогрессированием травматического панкреонекроза. Аррозийное кровотечение, абсцесс сальниковой сумки, поддиафрагмальный абсцесс встречались только у пострадавших первых двух групп. Применение санационной бурсооментоскопии позволило значительно снизить число осложнений у пострадавших с панкреонекрозом.

Умерли 45 человек (табл. 3), общая летальность составила 23,8%. Из них в первые сутки от травмы, несовместимой с жизнью, тяжелого шока и кровопотери умерли 30 больных (66,7%). Непосредственно от осложнений, связанных с травмой поджелудочной железы, умерли 14 пострадавших (летальность составила 7,4%).

Лучшие результаты получены в группе больных, у которых в послеоперационный период применялась программированная санационная бурсооментоскопия. В данной группе было меньше осложнений и ниже летальность. Особенно четко прослеживается такая закономерность при панкреонекрозе.

Проведенное исследование позволяет сделать ряд принципиальных выводов по проблеме лечения травмы поджелудочной железы, нашедших отражение в протоколах лечения пострадавших с травмой живота, утвержденных Управлением здравоохранения Екатеринбурга.

Считаем, что основная задача хирурга при оперативном лечении больного с травмой поджелудочной железы заключается в своевременном и тщательном гемостазе, дренировании

Таблица 2. Виды осложнений при травме поджелудочной железы

Осложнение	Группа больных		
	1-я (n = 36)	2-я (n = 64)	3-я (n = 89)
Аррозийное кровотечение	2 (5,7)	1 (1,6)	0
Перитонит при панкреонекрозе	4 (11,1)	4 (4,6)	3 (3,3)
Абсцесс сальниковой сумки	3 (8,3)	2 (3,1)	0
Поддиафрагмальный абсцесс	2 (5,7)	5 (7,8)	1 (1,1)
Спаечная кишечная непроходимость	0	1 (1,6)	1 (1,1)
Абсцедирующая пневмония	0	1 (1,6)	4 (4,4)
ТЭЛА	1 (2,8)	1 (1,6)	1 (1,1)
Несостоятельность раны кишки	0	1 (1,6)	1 (1,1)
Всего	12 (33,3)	16 (25)	11 (12,3)
В том числе при панкреонекрозе	11 (30,5)	12 (18,7)	4 (4,5)

Таблица 3. Летальность при травме поджелудочной железы

Причина смерти	Группа больных		
	1-я (n = 36)	2-я (n = 64)	3-я (n = 89)
Аррозийное кровотечение	2 (5,7)	1 (1,6)	0
Перитонит при панкреонекрозе	3 (8,3)	3 (4,6)	2 (2,2)
Тяжелый шок и кровопотеря	3 (8,3)	12 (18,7)	15 (16,8)
ТЭЛА	1 (2,8)	1 (1,6)	1 (1,1)
Перитонит при несостоятельности раны кишки	0	1 (1,6)	0
Всего	9 (25,0)	18 (28,1)	18 (20,2)
В том числе при панкреонекрозе	5 (13,9)	4 (6,2)	2 (2,2)

забрюшинной клетчатки, сальниковой сумки и брюшной полости. Абдоминализация поджелудочной железы и бурсооментостома позволяют наиболее адекватно и с меньшим количеством осложнений осуществить дренирование забрюшинной клетчатки и сальниковой сумки. Мы отказались от люмботомии с целью дренирования забрюшинной клетчатки из-за высокой частоты аррозийных кровотечений.

Мы воздерживаемся от ушивания раны поджелудочной железы, считая, что это наносит еще большую травму железе. Производим прошивание только кровоточащего участка поджелудочной железы с целью гемостаза. При ранах более половины диаметра, массивных разрушениях дистальной части поджелудочной железы производим ее дистальную резекцию. Данная операция способствует более гладкому послеоперационному течению, уменьшению числа осложнений.

В послеоперационный период рекомендуем применять программированную санационную бурсооментоскопию. В отличие от релапаротомии при бурсооментоскопии вследствие небольших размеров операционной раны и использования набора инструментов «Мини-ассистент» значительно уменьшается травматичность оперативного вмешательства, снижается частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, парезов, воспалительных явлений в послеоперационной ране и др. Это особенно важно для такой тяжелой категории больных, как пациенты с посттравматическим панкреонекрозом.

При бурсооментоскопии создаются условия, близкие к обычной лапаротомии, благодаря чему становится возможным проведение целого ряда сложных, патогенетически обусловленных оперативных вмешательств на поджелудочной железе и прилегающих тканях. Первую ревизию необходимо выполнять всем пациентам с повреждением поджелудочной железы на 5-6-е сутки для оценки динамики процесса и решения вопроса о необходимости повторных программированных вмешательств. В дальнейшем они проводятся при секвестрации, развитии гнойных осложнений через 2-3 суток. Между бурсооментоскопиями при наличии гнойных осложнений рекомендуется промывать сальниковую сумку по проточно-аспирационной методике постоянным или фракционным способом.

Плановые ревизии сальниковой сумки у пострадавших с посттравматическим панкреонекрозом должны производиться до уменьшения объема отделяемого из сальниковой сумки до 50 мл в сутки, полной санации гнойных очагов и удаления всех секвестров, нормализации клинического и биохимического анализов крови.

Таким образом, использование абдоминализации и программированной санационной бурсооментоскопии у пациентов травматологического профиля позволяет избежать ряда осложнений панкреонекроза за счет своевременного повторного оперативного вмешательства на пораженных поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке.

Метод программированной санационной бурсооментоскопии открывает возможность своевременной профилактики и лечения осложнений посттравматического панкреонекроза. При ее применении наблюдалось значительное снижение числа осложнений и летальности, причиной которых был панкреонекроз, несмотря на утяжеление травмы органов брюшной полости в последние годы.

Список литературы находится в редакции.

Впервые статья опубликована в журнале «Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова», № 1, 2009.

Карведилол в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

В 1948 году R.P. Ahlquist, после исследования фармакодинамики катехоламинов, впервые описал наличие в тканях α - и β -адренорецепторов, которые позднее были подразделены на подтипы. Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы β -адреноблокаторов (ББ), за более чем 40-летний период применения (пропранолол вошел в клиническую практику с 1964 года) блокаторы β -адренорецепторов заняли прочные позиции в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. За последние 35 лет синтезированы более 100 β -адреноблокаторов, в клинической практике в настоящее время используется не более 30 препаратов. Идея использования ББ в качестве кардиопротекторов принадлежит англичанину Джеймсу Блэку.

В 1988 году создателям ББ была присуждена Нобелевская премия. Нобелевский комитет счел клиническую значимость этих препаратов в кардиологии равной открытию дигиталиса.

Бета-адренорецепторы — динамические белковые образования в клеточных мембранах, способные выполнять роль передатчиков сигналов в клетку для запуска цепи биологических внутриклеточных процессов под воздействием эндогенных катехоламинов, которые в высоких концентрациях уменьшают чувствительность и количество рецепторов — феномен «десенситизации», или «секвестрации».

ББ только защищают (блокируют) адренорецепторы от воздействия эндогенных катехоламинов и не вызывают конформационных изменений протеиновых рецепторов (их чувствительность).

Как известно, существуют два основных типа β -адренорецепторов: β_1 - и β_2 -адренорецепторы, стимуляция которых приводит к совершенно различным физиологическим эффектам. Стимуляция β_1 -адренорецепторов приводит к учащению синусового ритма, улучшению внутрисердечной проводимости, повышению возбудимости миокарда, усилению сократимости миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропные эффекты).

Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов (табл. 1).

Способность блокировать влияние медиаторов на β_1 -адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ определяют основные терапевтические эффекты ББ.

Антиишемический эффект ББ объясняется снижением потребности миокарда в кислороде, как следствие уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и силы

сердечных сокращений, возникающее при блокировании β_1 -адренорецепторов миокарда.

ББ одновременно обеспечивают улучшение перфузии миокарда за счет уменьшения конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и увеличения градиента давления, определяющего коронарную перфузию во время диастолы, а также вызывая увеличение ее времени.

Антиаритмическое действие ББ, основанное на их способности уменьшать адренергическое влияние на сердце, приводит к:

- уменьшению ЧСС (отрицательный хронотропный эффект);
- снижению автоматизма синусового узла, атриовентрикулярного (АВ)-соединения и системы Гиса — Пуркинье (отрицательный батмотропный эффект);
- сокращению длительности потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса — Пуркинье (укорачивается интервал QT);
- замедлению проводимости в АВ-соединении и увеличению продолжительности эффективного рефрактерного периода АВ-соединения, удлинению интервала PQ (отрицательный дромотропный эффект).

ББ повышают порог возникновения фибрилляции желудочков у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) и могут рассматриваться как средства профилактики фатальных аритмий в острый период ИМ.

Гипотензивное действие ББ обусловлено:

- уменьшением частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие) — суммарно снижение сердечного выброса; минутный объем крови (МО) = ЧСС $\times$ ударный объем (УО);
- снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме;
- перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса;
- центральным угнетением симпатического тонуса;
- блокадой постсинаптических периферических β -адренорецепторов венозного русла — уменьшение притока крови к сердцу;

Таблица 1. Основные эффекты стимуляции β -адренорецепторов

β_1 -адренорецепторы	β_2 -адренорецепторы
Положительное хроно-, ино-, батмо-, дромотропное действие	Расширение сосудов скелетных мышц, печени
Снижение моторики ЖКТ	Снижение тонуса мышц бронхов
Снижение тонуса миометрии	Повышение выброса ренина в почках
Повышение выброса инсулина	Увеличение липолиза
в островковом аппарате поджелудочной железы	Увеличение гликогенолиза в мышцах и печени

- конкурентным антагонизмом с катехоламинами за рецепторное связывание;
- повышением уровня простагландинов в крови.

Препараты из группы ББ отличаются по наличию или отсутствию кардиоселективности, внутренней симпатической активности, мембраностабилизирующим, вазодилатирующим свойствам, растворимости в липидах и воде, влиянию на агрегацию тромбоцитов, а также по продолжительности действия.

Влияние на β_2 -адренорецепторы определяет значительную часть побочных эффектов и противопоказаний к их применению (бронхоспазм, сужение периферических сосудов). Особенностью кардиоселективных ББ по сравнению с неселективными является большое сродство к β_1 -рецепторам сердца, чем к β_2 -адренорецепторам. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов. Индекс Ci/β_1 к Ci/β_2 , характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8 : 1 для неселективного пропранолола, 1 : 35 — для атенолола и бетасолола, 1 : 20 — для метопролола, 1 : 75 — для бисопролола. Однако следует помнить, что селективность дозозависима, она снижается с повышением дозы препарата.

Ряд авторов выявил протекторное действие ББ на клеточные мембраны. Это объясняется, во-первых, ингибированием процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран и антиоксидантным действием ББ и, во-вторых, снижением влияния катехоламинов на β -рецепторы. Некоторые авторы связывают мембраностабилизирующее действие ББ с изменением проводимости натрия через них.

Некоторые представители ББ способны дополнительно оказывать вазодилатирующее действие. Это достигается за счет наличия у них α_1 -адреноблокирующей активности (карведилол). Указанные дополнительные свойства расширяют перспективы применения данных лекарственных средств, поскольку нивелируют характерные для первых поколений отрицательное влияние на сократительную функцию миокарда, углеводный и липидный обмен и в то же время обеспечивают улучшение перфузии тканей, позитивное влияние на показатели гемостаза и уровень оксидативных процессов в организме.

Применение карведилола при лечении ИБС

Карведилол относится к неселективным адреноблокаторам (блокирует β - и α_1 -адренорецепторы), а продукты его метаболизма оказывают антиоксидантные эффекты через подавление окисления норадrenalина и последующего образования агрессивных промежуточных соединений, включая образования реактивных свободных радикалов кислорода (рис. 1). Благодаря антиоксидантной активности карведилол также блокирует экспрессию нескольких генов, в частности ICAM-1. Белок этого гена является ключевой адгезивной молекулой (внутриклеточная молекула-1 адгезии), ответственной за прикрепление нейтрофилов к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам. Карведилол, ингибируя экспрессию этого гена (ICAM-1), подавляет инфильтрацию нейтрофилов в ишемизированных участках миокарда, что суммарно определяет его кардиопротекторный эффект. Кардиопротекторный эффект карведилола также проявляется ингибированием апоптоза (программируемая смерть) кардиомиоцитов через удаление свободных

кислородных радикалов, нейрогуморальный антагонизм и модулирование транскрипции генов [1, 2].

Согласно результатам целого ряда завершенных многоцентровых исследований, ББ оказывают выраженный антиишемический эффект. Необходимо отметить, что антиишемическая активность ББ соизмерима с активностью антагонистов кальция и нитратов, но, в отличие от этих групп, ББ не только улучшают качество, но и увеличивают продолжительность жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Согласно результатам мета-анализа 27 многоцентровых исследований, в которых приняло участие более 27 тыс. человек, селективные ББ без внутренней симпатомиметической активности у больных с острым коронарным синдромом в анамнезе снижают риск развития повторного инфаркта миокарда и смертность от инфаркта на 20% [1].

Однако не только селективные ББ положительно влияют на характер течения и прогноз у пациентов с ИБС. Неселективный β -адреноблокатор карведилол также продемонстрировал очень хорошую эффективность у больных со стабильной стенокардией. Высокая антиишемическая эффективность данного препарата объясняется наличием дополнительной α_1 -блокирующей активности, способствующей дилатации венечных сосудов и коллатералей постстенотической области, а значит, улучшению перфузии миокарда. Кроме того, карведилол обладает доказанным антиоксидантным эффектом, связанным с захватом свободных радикалов, высвобождающихся в период ишемии, что обуславливает его дополнительное кардиопротекторное действие. Как было показано, метаболит карведилола (ВМ 910228) обладает меньшим β -блокирующим эффектом, но является активным антиоксидантом, блокируя ПОЛ, «отлавливая» активные свободные радикалы $OH^\cdot$. Этот дериват сохраняет инотропный ответ кардиомиоцитов на Ca^{2+} , внутриклеточная концентрация которого в кардиомиоците регулируется Ca^{2+} -насосом саркоплазматического ретикула. Поэтому карведилол оказывается более эффективным в лечении ишемии миокарда через ингибирование повреждающего действия свободных радикалов на липиды мембран субклеточных структур кардиомиоцитов [2].

Благодаря этим уникальным фармакологическим свойствам карведилол может превосходить традиционные β_1 -селективные препараты в плане улучшения перфузии миокарда и способствовать сохранению систолической функции у больных ИБС. В исследованиях Das Gupta с сотрудниками показано, что у больных с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью (СН),

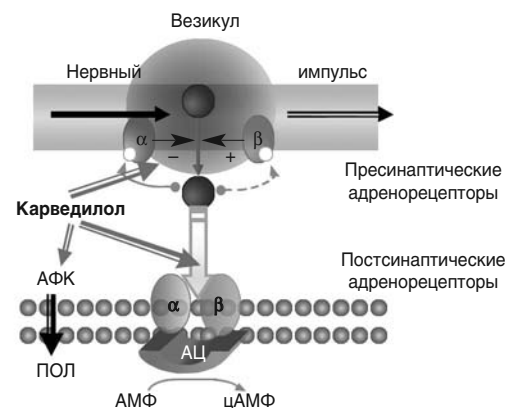


Рис. 1. Схема фармакодинамики карведилола

Примечание. АФК — активные формы кислорода.

развившейся вследствие ИБС, монотерапия карведилолом снижала давление наполнения, а также увеличивала фракцию выброса (ФВ) ЛЖ и улучшала показатели гемодинамики, при этом не сопровождаясь развитием тахикардии [3].

Согласно результатам клинических исследований у больных хронической стабильной стенокардией карведилол снижает ЧСС в покое и при физической нагрузке, а также увеличивает ФВ в покое. Сравнительное исследование карведилола и верапамила, в котором принимали участие 313 пациентов, показало, что по сравнению с верапамилем карведилол в большей степени уменьшает ЧСС, систолическое артериальное давление (АД) и произведение ЧСС и АД при максимально переносимой физической нагрузке. Кроме того, карведилол обладает более благоприятным профилем переносимости [4].

Важно, что карведилол, по-видимому, более эффективен при лечении стенокардии, чем обычные β_1 -адреноблокаторы. Так, в ходе 3-месячного рандомизированного многоцентрового двойного слепого исследования карведилол напрямую сравнивали с метопрололом у 364 пациентов со стабильной хронической стенокардией, которые принимали карведилол по 25–50 мг два раза в сутки или метопролол по 50–100 мг два раза в сутки [5]. В то время как оба препарата продемонстрировали хорошее антиангинальное и противоишемическое действие, карведилол более значительно увеличивал время до депрессии сегмента ST на 1 мм при физической нагрузке, чем метопролол. Переносимость карведилола была хорошей, и, что важно, при увеличении дозы карведилола не произошло увеличения числа нежелательных побочных явлений.

Примечательно, что карведилол, не обладающий, в отличие от других ББ, кардиодепрессивным действием, улучшает качество и продолжительность жизни пациентов с острым ИМ (CHAAPS) [6] и постинфарктной ишемической дисфункцией левого желудочка (CAPRICORN) [7]. Многообещающие данные получены в ходе исследования Carvedilol Heart Attack Pilot Study (CHAAPS) — пилотное исследование влияния карведилола на развитие ИМ. Это было первое рандомизированное исследование, в котором сравнивали карведилол с плацебо у 151 больного после острого инфаркта миокарда. Лечение начинали в течение 24 часов с момента появления болей в грудной клетке, а дозу препарата увеличивали до 25 мг два раза в сутки. Главными конечными точками исследования были функция ЛЖ и безопасность препарата. Больных наблюдали в течение 6 месяцев с момента начала заболевания. Согласно полученным данным, частота развития серьезных кардиальных событий уменьшилась на 49% (рис. 2).

Полученные в ходе исследования CHAPS эхокардиографические данные 49 пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (< 45%) показали, что карведилол значительно улучшает восстановление функции ЛЖ после острого ИМ, как через 7 дней, так и через 3 месяца. При лечении карведилолом масса ЛЖ достоверно уменьшалась, в то время как у пациентов, принимавших плацебо, она увеличивалась ($p = 0,02$). Толщина стенки ЛЖ также значительно уменьшилась ($p = 0,01$). Карведилол способствовал сохранению геометрии ЛЖ, предупреждая изменение индекса сферичности, эхографического индекса глобального ремоделирования и размера ЛЖ. Следует подчеркнуть, что эти результаты получены при монотерапии карведилолом. Кроме того, исследования с таллием-201 в этой же группе пациентов показали, что только карведилол значительно снижает частоту событий при наличии признаков обратимой ишемии.

Собранные в ходе вышеописанных исследований данные убедительно доказывают наличие явных преимуществ карведилола перед традиционными ББ, что обусловлено его фармакологическими свойствами.

Хорошая переносимость и антиремоделлирующий эффект карведилола указывают на то, что данный препарат способен снизить риск смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Крупномасштабное исследование CARVEDILOL Post InfARct Survival COntrol in Left Ventricular DysfunctioN (CAPRICORN) было посвящено изучению влияния карведилола на выживаемость при дисфункции ЛЖ после инфаркта миокарда. Исследование CAPRICORN впервые продемонстрировало, что карведилол в комбинации с ингибиторами АПФ способен снизить общую и сердечно-сосудистую смертность, а также частоту повторных несмертельных инфарктов в этой группе пациентов. Новые доказательства того, что карведилол является по меньшей мере столь же, если не более, эффективным в отношении обратного развития ремоделирования у пациентов с СН и ИБС, подтверждают необходимость более раннего назначения карведилола при ишемии миокарда. Кроме того, особого внимания заслуживает действие препарата на «спящий» (гибернирующий) миокард [8].

Таким образом, все эти данные позволяют рекомендовать применение карведилола для лечения больных ИБС.

Карведилол в лечении артериальной гипертензии

Ведущая роль нарушения нейрогуморальной регуляции в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) сегодня не вызывает сомнений. Оба основных патогенетических механизма АГ — увеличение сердечного выброса и повышение периферического сосудистого сопротивления — контролируются симпатической нервной системой. Поэтому ББ и диуретики долгие годы были стандартом гипотензивной терапии.

В рекомендациях JNC-VI ББ рассматривались в качестве препаратов первого ряда при неосложненных формах гипертонической болезни, так как в контролируемых клинических исследованиях была доказана только способность ББ и диуретиков снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [9,10]. Согласно результатам мета-анализа проведенных ранее многоцентровых исследований, ББ не оправдали ожиданий в отношении эффективности снижения риска развития инсультов. Отрицательные метаболические эффекты и особенности влияния на гемодинамику не позволили им также занять ведущее место в процессе уменьшения ремоделирования миокарда

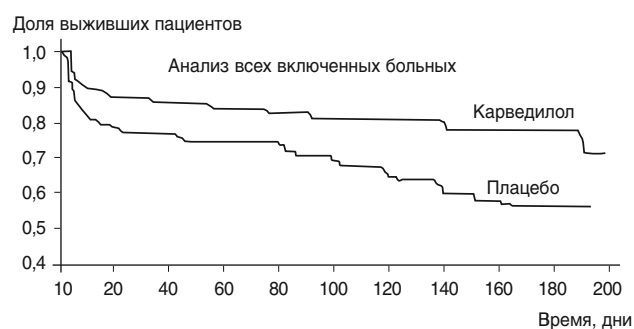


Рис. 2. Показатели выживаемости пациентов в исследовании CHAPS

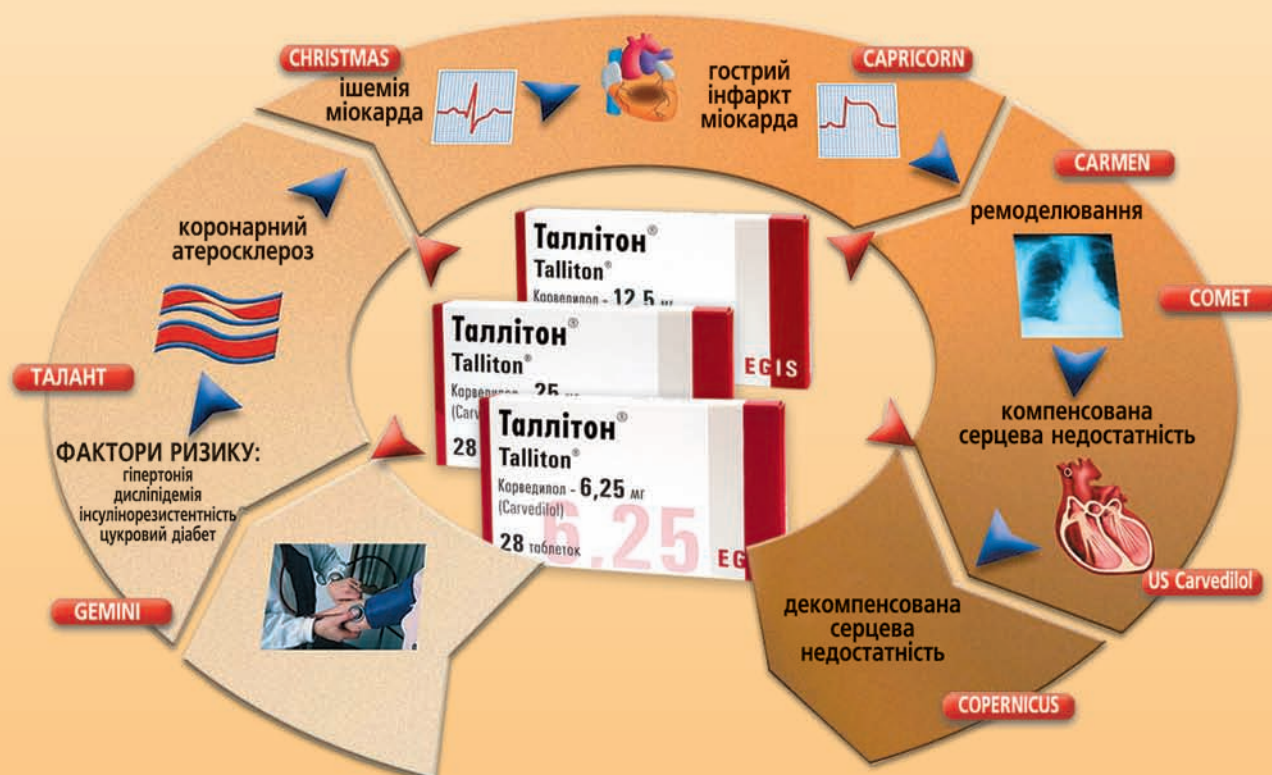
Примечание. Хотя статистическая мощность была недостаточной для оценки смертности, это исследование продемонстрировало впечатляющее 49% снижение риска развития сердечно-сосудистых конечных точек в группе карведилола.

Источник: Basu et al., Circulation 1997;96:183-91.

TALLITON®

КАРВЕДИЛОЛ ($\alpha+\beta$)

...більше, ніж просто β -блокатор



**Таллітон інноваційний карведілол
з позитивними метаболічними ефектами
для лікування пацієнтів з ІХС і АГ
в поєднанні з цукровим діабетом**

Р.п. №UA/0947/01/01 от 09.04.2009 г., №UA/0947/01/02 от 09.04.2009 г., №UA/0947/01/03 от 09.04.2009 г.

Представництво "ЕГІС Нюрт." в Україні:
03680, Київ, вул. Машинобудівна, 44
Тел./факс: (044) 247-41-01



и сосудов [11]. Однако следует отметить, что включенные в мета-анализ исследования касались только представителей второго поколения ББ (атенолола, метопролола) и не включали данных о новых препаратах класса. С появлением новых представителей этой группы была в значительной степени нивелирована опасность их применения у больных с нарушением сердечной проводимости, сахарным диабетом, почечной патологией, нарушениями липидного обмена. Использование именно этих препаратов позволяет расширить область применения ББ при АГ.

Наиболее перспективными при лечении пациентов с АГ из всех представителей класса ББ являются препараты с вазодилатирующими свойствами, одним из которых является карведилол.

Карведилол обладает длительным гипотензивным действием. Согласно результатам мета-анализа гипотензивного действия карведилола более чем у 2,5 тыс. больных АГ, АД снижается уже после однократного приема препарата, однако максимальный гипотензивный эффект развивается через 1–2 недели [12]. В этом же исследовании приводятся данные об эффективности препарата в разных возрастных группах: достоверных различий в уровне АД на фоне 4-недельного приема карведилола в дозе 25 или 50 мг у лиц в возрасте моложе или старше 60 лет не установлено.

Важным является тот факт, что, в отличие от неселективных и некоторых β_1 -селективных адrenoблокаторов, ББ с вазодилатирующей активностью не только не снижают чувствительность тканей к инсулину (инсулинорезистентность), но даже усиливают ее [13]. Способность карведилола уменьшать инсулинорезистентность — эффект, который в большой степени обусловлен β_1 -адrenoблокирующей активностью, которая повышает активность липопротеинлипазы в мышцах, что, в свою очередь, усиливает клиренс липидов и улучшает периферическую перфузию, которая способствует более активному поглощению глюкозы тканями. Сравнение эффектов различных ББ подтверждает эту концепцию. Так, в рандомизированном исследовании назначали карведилол и атенолол больным сахарным диабетом 2-го типа и АГ [14]. Было показано, что после 24 недель терапии уровни гликемии натощак и инсулина при лечении карведилолом снизились, а при лечении атенололом повысились. Кроме того, карведилол оказывал более выраженное положительное влияние на чувствительность к инсулину ($p = 0,02$), уровни липопротеидов высокой плотности ($p = 0,04$), триглицеридов ($p = 0,01$) и ПОЛ ($p = 0,04$).

Как известно, дислипидемия является одним из 4 основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно неблагоприятно сочетание ее с АГ. Однако прием некоторых ББ также может приводить к нежелательным изменениям уровня липидов крови [15]. Как уже упоминалось, карведилол не оказывает негативного влияния на сывороточный уровень липидов [14]. В многоцентровом слепом рандомизированном исследовании изучено влияние карведилола на профиль липидов у больных мягкой и умеренной АГ и дислипидемией [16]. В исследование были включены 250 пациентов, которые методом рандомизации были распределены в группы лечения карведилолом в дозе 25–50 мг/сутки или ингибитором АПФ каптоприлом в дозе 25–50 мг/сутки. Выбор каптоприла для сравнения с карведилолом определялся тем, что он либо не оказывает эффекта, либо положительно влияет на обмен липидов.

Длительность лечения составила 6 месяцев. В обеих сравниваемых группах отмечена положительная динамика: оба препарата сопоставимо улучшали липидный профиль [17].

Карведилол обладает также дополнительными антиоксидантными и антипролиферативными свойствами [18, 19], что важно учитывать в плане воздействия на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и обеспечения защиты органов-мишеней у больных АГ.

Таким образом, метаболическая нейтральность препарата допускает его широкое применение у пациентов с АГ и сахарным диабетом, а также у пациентов с метаболическим синдромом, что особенно важно при лечении лиц пожилого возраста [20].

Альфа-блокирующее и антиоксидантное действия карведилола, обеспечивающие периферическую и коронарную вазодилатацию, способствуют влиянию препарата на параметры центральной и периферической гемодинамики, доказано положительное влияние препарата на ФВ и УО ЛЖ, что особенно важно при лечении больных АГ с ишемической и неишемической сердечной недостаточностью [21].

Как известно, АГ часто сочетается с поражением почек, и при выборе гипотензивной терапии необходимо учитывать возможные неблагоприятные воздействия медикаментозного препарата на функциональное состояние почек. Применение ББ в большинстве случаев может быть сопряжено с уменьшением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [22, 23].

Таким образом, карведилол, сочетая α - и β -блокирующие и антиоксидантные свойства, обеспечивает эффективность в лечении АГ (рис. 3).

Бета-адrenoблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из наиболее неблагоприятных патологических состояний, существенно ухудшающих продолжительность и качество жизни больных. Распространенность СН очень велика, это самый частый диагноз у пациентов старше 65 лет. В настоящее время сохраняется устойчивая тенденция роста количества больных с ХСН, что связывают с повышением выживаемости при сердечно-сосудистых заболеваниях, в первую очередь при острых формах ИБС. По данным ВОЗ, 5-летняя выживаемость больных с ХСН не превышает 30–50%. В группе пациентов, перенесших ИМ, до 50% умирает в течение первого года после развития недостаточности кровообращения, связанной с коронарным событием. Поэтому наиболее важной задачей оптимизации терапии по поводу ХСН является поиск препаратов, увеличивающих продолжительность жизни больных с ХСН.

Одним из наиболее перспективных классов препаратов, эффективных как для профилактики развития, так

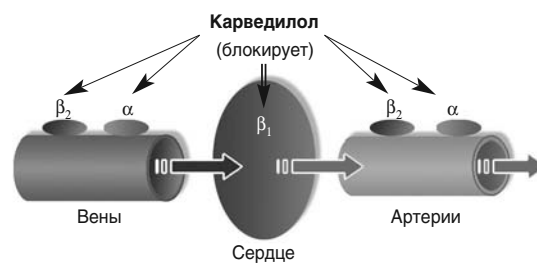


Рис. 3. Схема фармакологического действия карведилола на сердечно-сосудистую систему

Таблица 2. Основные международные исследования, доказывающие эффективность применения ББ при лечении ХСН

Название исследования, изучаемый препарат (количество больных)	Уровень смертности	
	в группе плацебо, %	в группе ББ
MERIT-HF, медленно высвобождающийся метопролол (3991)	11	7,2% (снижение относительного риска смерти на 34%)
CIBIS-II, бисопролол (2647)	13,2	Снижение относительного риска смерти на 34%
US carvedilol Programme (1094)	11,1	Снижение относительного риска смерти + госпитализация на 38%
COPERNICUS, карведилол (2289)	18,5	Снижение относительного риска смерти на 35%

и для лечения СН, признаны ББ [6, 24], поскольку активация симпатoadrenalовой системы является одним из ведущих патогенетических механизмов развития сердечной недостаточности. Компенсаторная гиперсимпатикотония на начальных этапах заболевания в последующем становится основной причиной ремоделирования миокарда, возрастания триггерной активности кардиомиоцитов, повышения периферического сосудистого сопротивления и нарушения перфузии органов-мишеней.

История применения ББ при терапии больных с ХСН насчитывает 25 лет [25]. Крупномасштабные международные исследования CIBIS-II, MERIT-HF, US Carvedilol Heart Failure Trials Program, COPERNICUS ББ утвердили в качестве препаратов первого ряда для лечения пациентов с ХСН [26–28], подтвердив их безопасность и эффективность при лечении таких больных (табл. 2). Мета-анализ результатов основных исследований по изучению эффективности ББ у больных с ХСН показал, что дополнительное назначение к ингибиторам АПФ β -адреноблокаторов, наряду с улучшением гемодинамических показателей и самочувствия пациентов, снижает риск смертности, способствуют улучшению течения СН, показателей качества жизни и снижают риск смерти больных СН на 37% и госпитализации — на 41% [29].

Согласно Европейским рекомендациям 2005 года, применение ББ рекомендовано у всех пациентов с ХСН в дополнение к терапии ингибиторами АПФ и симптоматическому лечению [30]. Причем согласно результатам мультицентрового исследования COMET, которое явилось первым прямым сравнительным испытанием влияния карведилола и селективного ББ II поколения метопролола в дозах, обеспечивающих эквивалентный антиадренергический эффект, на выживаемость при среднем сроке наблюдения 58 месяцев, карведилол на 17% эффективнее метопролола снижал риск смерти [20]. Это обусловило средний «выигрыш» в расчетной продолжительности жизни на 1,4 года в группе карведилола при максимальной продолжительности наблюдения пациентов до 7 лет. Указанное преимущество карведилола обусловлено отсутствием кардиоселективности и наличием α -блокирующего эффекта, что способствует уменьшению гипертрофического ответа миокарда на норадреналин, снижению периферического сосудистого сопротивления, подавлению выработки ренина почками. Кроме того, в клинических испытаниях у больных с СН доказано антиоксидантное, противовоспалительное, антипролиферативное и антиапоптотическое действие препарата, что также обуславливает его значительные преимущества при лечении данного контингента больных не только среди препаратов своей, но и других групп [27].

Таким образом, карведилол стоит в ряду самых эффективных препаратов класса ББ, применяемых в настоящее время при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- Devereaux P.J., Scott Beattie W. Choi P.T.L., Badner N.H., Guyatt G.H., Villar J.C., et al. How strong is the evidence for the use of perioperative β -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2005; 331: 313–321.
- Feuerstein R, Yue T.L. A potent antioxidant, SB209995, inhibits oxy gen-radical-mediated lipid peroxidation and cytotoxicity. *Pharmacology* 1994; 48: 385–91.
- Das Gupta P, Broadhurst P, Raftery EB et al. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1118–23.
- Hauf-Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 95–100.
- Van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83: 643–9.
- Maggioni A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2005; 7: J15–J21.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385–90.
- Khatter RS, Senior R, Soman P et al. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol. *Am Heart J* 2001; 142: 704–13.
- Dahlof B., Lindholm L., Hansson L., et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-hypertension). *The Lancet*, 1991; 338: 1281–1285.
- Rangno R.E., Langlois S., Lutterodt A. Metoprolol withdrawal phenomena: mechanism and prevention. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1982; 31: 8–15.
- Lindholm L., Carlsberg B., Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *The Lancet*, 2005; 366: 1545–1553.
- Steinen U. The once-daily dose regimen of carvedilol: a meta-analytic approach. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl. 1): S128–S133.
- Jacob S et al. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258–65.
- Giugliano D et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955–9.
- Kannel WB et al. Initial drug therapy for hypertensive patients with dyslipidaemia. *Am Heart J* 1988: 1012–21.
- Hauf-Zachariou U et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentration in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 95–100.
- Fajaro N et al. Long-term α 1-adrenergic blockade attenuates diet-induced dyslipidaemia and hyperinsulinemia in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 913–9.
- Yue T.L. et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. *Eur J Pharmacol* 1994; 251: 237–43.
- Ohlsten EH et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal formation following vascular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6189–93.

Полный список литературы, включающий 30 пунктов, находится в редакции.

Впервые статья была опубликована в «Русском медицинском журнале», том 15, № 9, 2007.



Ю.В. Шубик,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Амиодарон: между оригинальными препаратами и генериками

Наверно, экономический кризис — не самое удачное время для сравнения оригинальных и генерических препаратов (ГП). Все хорошо понимают, что жить надо по средствам: генерическая замена — один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. В США, например, доля ГП в 1984 г. составляла 18,6% всех назначений рецептурных лекарственных средств (ЛС), а в 2007 г. — уже 63% [1]. Очевидно, что соотношение оригинальных препаратов и ГП самым существенным образом зависит от класса ЛС. Так, в системе Medicare (государственная программа расходов на здравоохранение, ориентированная в США в основном для пожилых людей) однозначно доминируют генерики β -адреноблокаторов и тиазидных диуретиков (86,6 и 92% назначений соответственно), тогда как в группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента они составляют лишь 59%, а в группе кальциевых антагонистов — 55,5% от общего числа назначений [2].

Стоит сразу отметить, что в «цивилизованных» странах помимо оригинального ЛС на рынке присутствуют, как правило, 5–6 ГП, не более. Но даже такое небольшое число ГП в тех же США, например, разделено на группы «А» и «В». Группа «А» — это ГП, прошедшие клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющие отличия по биоэквивалентности от оригинального ЛС не более 3–4%. Группа «В» — ГП, не прошедшие таких клинических испытаний [3]. Информация о «статусе» ЛС содержится в справочнике Orange Book и доступна всем (www.fda.gov/cder/ob). В аптеке замена провизором ЛС с одним торговым названием на другое невозможна.

В России иная ситуация. Любимый пример коллег-специалистов по фармакоэкономике — диклофенак: помимо оригинального ЛС с торговым названием «вольтарен», на российском рынке присутствует более 100 различных ГП. Ни для кого из нас не секрет, что эффективность их неодинакова.

Не вызывает никакого сомнения, что, принимая решение о выборе для пациента оригинального ЛС или ГП, мы должны руководствоваться двумя соображениями — экономической целесообразностью и клинической эффективностью. Нет смысла скрывать, что для практикующего врача приоритетным всегда будет являться второе из них. Даже при вполне благополучной ситуации с контролем эффективности ГП в западных

странах отношение к их использованию трудно назвать позитивным. Постоянно появляются публикации, заставляющие усомниться в соответствии ГП оригинальным ЛС.

Так, в США в системе Medicare при увеличении доли ГП достоверно увеличилась частота госпитализаций пациентов [4]. В Японии при сравнении способности оригинального омепразола и трех ГП обеспечивать кислотную супрессию было показано наличие серьезных различий, проявляющихся как в снижении доли времени с $\text{pH} > 4$, так и в большей вариабельности pH у пациентов, получающих генерики [5].

Имеются и публикации, посвященные антиаритмическим препаратам. Например, экспертная оценка последствий генерической замены антиаритмических ЛС показала, что она может повлечь за собой увеличение частоты эпизодов аритмии, а в единичных случаях является причиной летального исхода [6]. Возможно, в ряде случаев это связано с изменением концентрации активных метаболитов, характеризующихся более высоким уровнем токсичности (в случае амиодарона — дезэтил-амиодарона) [7].

Надо сказать, что ГП таблетированного амиодарона в России и США количественно представлены примерно одинаково — их около 10. Автору настоящей публикации неизвестны отечественные работы, посвященные исследованиям сравнительной терапевтической эффективности оригинального кордарона и ГП, проведенным в полном соответствии с требованиями GCP. А вот в США такие исследования проводили. Можно вспомнить исследование, проведенное Sauro S. et al. в 2002 г. [8]. Оно показало, что переход с оригинального кордарона на один из ГП не приводит к изменению концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме крови. В то же время индивидуальные колебания концентрации амиодарона в плазме при использовании ГП выше. Авторы делают вывод о том, что для обеспечения безопасности пациентов целесообразно проведение мониторинга концентрации препарата в плазме крови в течение 1–3 месяцев после перехода с одного аналога на другой. Рекомендация, вряд ли осуществляемая в условиях Российской Федерации.

И все же нельзя не согласиться с тем, что качество ГП в западных странах (при обязательном жестком контроле) не вызывает больших нареканий. Иллюстрацией могут послужить данные мета-анализа большого количества (38) сравнительных исследований эффективности



кардиоваскулярных оригинальных ЛС и ГП [9]. Результаты этого мета-анализа оказались самыми благоприятными для генериков. Но интересно не это: в публикации сообщается о том, что, тем не менее, более чем в половине редакционных статей медицинских журналов (23 из 43) высказывается негативное отношение к ГП!

В России в настоящее время проблеме генерической замены уделяется достаточно большое внимание. Весьма подробно она освещена в опубликованном в этом году 80-страничном докладе Формулярного комитета [10].

Остается только сожалеть, что этот во многих отношениях примечательный документ до сих пор не получил широкого распространения. Постараемся хотя бы отчасти восполнить этот пробел.

Некоторые цифры, которые приводятся авторами доклада, могут весьма впечатлить представителей практического здравоохранения. Так, например, указано, что к препаратам, эффективность которых не доказана в хорошо организованных исследованиях или не очевидна в результате практики применения ЛС, относится 60–70% зарегистрированных в России ЛС.

В докладе говорится о том, что в настоящее время все ЛС проходят единую процедуру регистрации, но для ГП вместо клинических исследований проводятся исследования биоэквивалентности. Отмечено, что при использовании ГП возникает большое число нареканий по поводу эффективности препаратов, однако системы оценки сравнительной клинической эффективности в РФ не существует.

По мнению авторов публикации, из имеющихся на рынке ЛС государство покупает самые дешевые ГП без учета их качества, эффективности и экономичности. При этом их не проверяют на терапевтическую эквивалентность с оригинальными ЛС. Такая практика делает весьма основательными опасения пациентов в том, что замена оригинального ЛС на ГП повлечет за собой снижение эффективности лечения. К сожалению, случаи, когда ГП отличаются по своей терапевтической эффективности от оригинальных препаратов, действительно нередки. Ситуация с государственными закупками ЛС расценивается группой экспертов как катастрофическая.

Особое внимание в докладе уделено пострегистрационным (постмаркетинговым) исследованиям. Их необходимость обусловлена весьма частым отсутствием предрегистрационных клинических исследований в соответствии с требованиями GCP, отсутствием данных о клинической эффективности и безопасности ЛС. Нередко пострегистрационные исследования характеризуются чрезвычайно низким качеством и представляют собой завуалированный механизм оплаты врачей и чиновников здравоохранения. Даже фирмы, соблюдающие все требования к проведению таких исследований в развитых странах, в России используют упрощенные протоколы исследований. Никакого отношения к требованиям GCP эти проводящиеся в России в огромных количествах постмаркетинговые исследования не имеют. Но именно их результаты выдаются за научные доказательства эффективности ЛС.

Специальный раздел доклада посвящен лекарственному обеспечению кардиологических больных. Отмечено, что на российском рынке представлен полный ассортимент оригинальных кардиологических ЛС и большое количество их генериков. Однако реальная доступность

ЛС и качество лечения оцениваются, тем не менее, как низкие.

В числе наиболее важных причин некачественного лечения называется, в частности, наличие большого количества генерических форм ЛС, в том числе низкого, по мнению врачей и пациентов, качества. В первую очередь это относится к отечественным и произведенным в Юго-Восточной Азии препаратам. Именно их биоэквивалентность оригинальным ЛС вызывает особенно большие сомнения и нуждается в более тщательном контроле. Авторы указывают на то, что лекарственное обеспечение в рамках дополнительного является, скорее, социальной, нежели медицинской помощью, и помощь эта базируется на дешевых ЛС сомнительного качества.

Упомянуты в докладе и антиаритмические препараты. В частности, говорится об их ограниченном ассортименте и высокой стоимости, включая ЛС отечественного производства. Об антиаритмиках-генериках сказано, что они доступны и по цене, и по качеству. При этом очевидно, что имеются в виду ГП соталола и пропафенона, так как амиодарон в отчете, к сожалению, даже не упомянут.

Как практикующий кардиолог-аритмолог, готов подписаться едва ли не под каждым словом этого документа. Ко мне как к руководителю клинического подразделения представители фармацевтических компаний приходят ежедневно. Если предметом обсуждения является появление на рынке нового ГП, то меня в первую очередь интересует наличие исследований на биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность с оригинальным ЛС. В качестве примера готов описать встречу, которая произошла сравнительно недавно. Представитель известной российской фармацевтической компании впервые появилась у меня с образцами нового ГП амиодарона. В ответ на просьбу представить результаты исследований на биоэквивалентность с оригинальным препаратом меня заверили, что такие исследования абсолютно точно проводились, а с их результатами я буду ознакомлен при следующем визите. Документ действительно был представлен, но никакого отношения к сравнению на биоэквивалентность он не имел. Это было заключение о терапевтической эффективности ГП амиодарона при желудочковой экстрасистолии, представленное на бланке весьма уважаемого петербургского медицинского учреждения, снабженное круглой печатью и подписью известного профессора-кардиолога. В этом документе объемом в несколько строк было сказано о том, что эффективность ГП оценивалась при его назначении 20 больным с желудочковой экстрасистолией на фоне разных заболеваний сердечно-сосудистой системы сроком на 3 месяца. Положительный эффект был достигнут у всех 20 больных, при этом ни в одном случае не было отмечено побочных действий и осложнений.

Думаю, трудно нанести больший ущерб фармацевтической компании, «продвигая» новый препарат таким образом. Даже если не ссылаться на требования GCP: в «документе» не сказано ни слова о причинах и характере экстрасистолии, использованных в лечении дозах ГП, способе оценки эффективности лечения... Не говоря уже о том, что эффективность оригинального амиодарона в соответствии с публикациями последних без малого 50 лет все-таки много ниже. Хотелось бы на этом

и закончить историю. Но, к сожалению, не получается! Спустя несколько месяцев я с удивлением обнаружил, что мое родное лечебное учреждение приобрело именно этот ГП амиодарона. Причиной тому, естественно, оказалась разница в стоимости оригинального ЛС и ГП.

Не являясь специалистом в области фармакоэкономики, позволю себе небольшое исследование, которое можно провести за 10 минут, не отходя от компьютера. Итак:

1. Заходим на сайт с именем www.webapteka.ru (от 18 марта 2009 г.): здесь можно узнать о стоимости ЛС в разных (не всех, а только некоторых!) аптеках Москвы и Санкт-Петербурга.
2. Выбираем оригинальный препарат амиодарона (кордарон, Sanofi Aventis) и 3 наиболее распространенных в России ГП амиодарона: амиокордин, амиодарон и кардиодарон.
3. Определяем в разных аптеках минимальную и максимальную стоимость 30 таблеток (1 упаковка) каждого из препаратов, после чего вычисляем среднюю стоимость, как половину от суммы минимальной и максимальной цены.

Оказывается разница в стоимости оригинального амиодарона и самого дешевого ГП — пятикратная! При таких различиях «предпочтения» администрации любого лечебно-профилактического учреждения вполне объяснимы. Кроме того, финансовая ответственность руководителей здравоохранения столь же велика, сколь умозрительна ответственность за результаты лечения.

Но представителей практического здравоохранения должны интересовать в первую очередь именно результаты. И тут приходится учитывать абсолютно не «фармакоэкономическое» понятие, которое можно назвать «цена ошибки». Так вот, с точки зрения кардиолога-аритмолога ценой ошибки может оказаться смерть пациента. В большинстве случаев, назначая ГП вместо оригинального ЛС, мы рискуем качеством жизни больного. Но если лечим нарушения ритма сердца (особенно желудочковые аритмии) — рискуем жизнью пациента. В качестве иллюстрации хотелось бы привести следующее клиническое наблюдение.

Больной Г., 44 лет. Поступил в клинику Северо-Западного центра диагностики и лечения аритмий в связи с тем, что имплантированный ему 4 года назад кардиовертер-дефибриллятор за предшествующие госпитализации двое суток сработал 8 раз. Из анамнеза известно, что больной с метаболическим синдромом (артериальная гипертензия, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, подагра), не получавший адекватного лечения, без предшествующей стенокардии, в возрасте 39 лет перенес распространенный передний трансмуральный инфаркт миокарда, осложненный острой левожелудочковой недостаточностью. В течение первых суток инфаркта миокарда, кроме того, дважды возникали пароксизмы веретенообразной желудочковой тахикардии с трансформацией в фибрилляцию желудочков. Впоследствии сформировалась аневризма передней стенки левого желудочка со снижением фракции выброса до 42%.

Спустя полгода больной был прооперирован в одной из клиник Германии: аортокоронарное шунтирование с пластикой аневризмы левого желудочка. Послеоперационный период осложнился полиморфной желудочковой

тахикардией с трансформацией в фибрилляцию желудочков. В первые двое суток после операции тахикардия приобрела постоянно рецидивирующий характер (storm), в связи с чем электрическая кардиоверсия выполнялась более 80 (!) раз. Состояние пациента расценивалось как критическое, родственникам больного сообщили, что шансы на благополучный исход минимальны. Тем не менее состояние удалось стабилизировать путем погружения пациента в наркотический сон на трое суток и парентерального введения ему больших (более 1000 мг в сутки) доз амиодарона. В последующие дни больному был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с назначением кордарона (Sanofi Aventis) в нагрузочной дозе 800 мг в сутки с последующим переводом на поддерживающую дозу сначала 600, а затем 400 мг в сутки.

После выписки из стационара кардиовертер-дефибриллятор впервые сработал через 1,5 года три раза подряд (в течение одних суток). Больной связал ухудшение состояния с попыткой отмены кордарона по рекомендации лечащего врача. Причиной кардиоверсий во всех трех случаях оказались пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии. Прием антиаритмика был возобновлен, и в последующие 2,5 года жизнеопасных нарушений ритма не было. При Холтеровском мониторировании выявлялась только одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия в сравнительно небольшом количестве. Помимо кордарона, пациент получал систематически селективные липофильные β -блокаторы (бисопролол), статины (симвастатин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), противодиабетические препараты (метформин), периодически — аллопуринол. Амбулаторное наблюдение пациента с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев в соответствии с его желанием осуществлялось в той немецкой клинике, в которой выполнялось аортокоронарное шунтирование. Там же, в Германии, он приобретал все лекарственные препараты.

Перед последней госпитализацией в течение примерно 5 дней больной обращал внимание на то, что у него появились перебои в работе сердца.

Холтеровское мониторирование, выполненное в первые сутки после поступления пациента в стационар, выявило пятикратное увеличение количества, а также появление парных и групповых полиморфных желудочковых экстрасистол. При программировании кардиовертера-дефибриллятора оказалось, что заряд батареи достаточен, а срабатывание устройства все 8 раз было связано с появлением пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии продолжительностью 30 секунд (в соответствии с запрограммированными параметрами дефибрилляции). Было высказано предположение о том, что амиодарон утратил свою эффективность, однако в качестве первого шага, чтобы окончательно в этом убедиться, было принято решение: пероральный прием препарата заменить парентеральным (внутривенным капельным) введением в дозе 7 мг на 1 кг массы тела. Уже следующие сутки Холтеровского мониторирования показали почти полное исчезновение парных и групповых желудочковых экстрасистол. Именно после получения таких результатов лечения впервые было высказано предположение о неэффективности именно того амиодарона, который получал пациент.

Действительно, при повторном расспросе удалось выяснить, что во время последнего визита пациента в Германию он впервые ввиду отсутствия в аптеке оригинального ЛС приобрел по рекомендации провизора (!) ГП.

Поскольку узнать о состоятельности высказанного предположения можно было, только определив концентрацию амиодарона в плазме (в нашей клинике нет такой возможности), пациент по собственному желанию и вопреки нашим рекомендациям уже на следующий день улетел в ту клинику Германии, в которой наблюдался систематически. Через несколько дней он с благодарностью сообщил, что, несмотря на внутривенное капельное введение препарата в Петербурге, содержание амиодарона в плазме действительно оказалось очень низким.

Представляется, что приведенное клиническое наблюдение достаточно корректно в том смысле, что несостоятельным (по неизвестным причинам) оказался ГП нероссийского производства.

Еще один вопрос, который хотелось бы коротко осветить: а так ли дорого лечение оригинальным амиодароном в сравнении с другими антиаритмиками? Ответить на него несложно, обратившись вновь к сайту www.webapteka.ru и проведя еще одно простое 10-минутное исследование. Итак:

1. Определим, какие антиаритмические препараты чаще всего используются в России. Надо полагать, помимо амиодарона это (по алфавиту) аллапинин, пропафенон, соталол, этацизин. При этом аллапинин и этацизин — оригинальные ЛС. Пропафенон в России известен как ритмонорм и пропанорм, соталол — как соталекс (оригинальное ЛС) и сотагексал (ГП).
2. Определим средние терапевтические дозы для каждого из антиаритмиков. Представляется, что для аллапинина это 75 мг в сутки, для амиодарона — 400 мг в сутки (с учетом того, что его назначают сначала в нагрузочной дозе), для пропафенона — 450 мг в сутки, для соталола — 240 мг в сутки, для этацизина — 150 мг в сутки.
3. Определяем минимальную, максимальную и среднюю стоимость упаковки каждого препарата, рассчитываем стоимость одной таблетки и стоимость лечения в течение 30 дней.

Результаты представлены в таблице. Отметим, что мы включаем в исследование таблетки пропанорма по 150 (но не 300) мг, сотагексала — по 160 (но не 80) мг. Кроме того, учтено, что количество таблеток в упаковках разное:

Таблица. Стоимость лечения разными антиаритмическими препаратами в течение 30 суток

Название препарата	Ценовой диапазон в разных аптеках Санкт-Петербурга (руб.)	Средняя цена упаковки (руб.)	Стоимость 1 таблетки (руб.)	Затраты на 30 суток лечения (руб.)
Аллапинин	460,0–567,7	513,9	17,1	1539
Кордарон	215,2–299,0	257,1	8,6	516
Пропанорм	313,3–637,3	475,3	9,5	855
Ритмонорм	550,0–1174,0	862,0	17,2	1548
Сотагексал	154,4–356,4	255,5	12,8	576
Соталекс	185,0–440,0	312,5	10,4	468
Этацизин	423,3–861,5	642,4	12,8	1152

сотагексал — 20, аллапинин, кордарон и соталекс — 30, пропанорм, ритмонорм и этацизин — 50.

Как видим, полученные результаты весьма интересны. Самым «дорогим» оказалось лечение оригинальными препаратами аллапинином и ритмонормом, один из которых — российского производства. Лечение ГП сотагексалом оказалось более «дорогим», чем оригинальным ЛС соталексом. Использование оригинального ЛС кордарона, наряду с препаратами соталола, наименее затратно.

Написанное выше вовсе не означает того, что вместо аллапинина и пропафенона для лечения нарушений ритма сердца нужно использовать амиодарон. Совершенно очевидно, что выбор антиаритмического средства определяется прежде всего клинической целесообразностью его применения и лишь во вторую очередь — стоимостью ЛС.

Однако назначая ЛС с целью, например, лечения жизнеопасных желудочковых аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти, хотелось бы быть уверенным в том, что терапевтическая эффективность рекомендуемого препарата соответствует нашим о ней представлениям.

Поэтому, с одной стороны, мы должны добиваться ужесточения системы регистрации ЛС для того, чтобы генерическая замена в России не влекла за собой ухудшения качества лечения. С другой стороны, в тех случаях, когда ценой ошибки может оказаться жизнь пациента, мы должны назначать ЛС, эффективность которых сомнений не вызывает.

Литература

1. Frank R. The ongoing regulation of generic drugs. // NEJM 2007; 357 (20): 1993–1996.
2. Federman A., Halm E., Siu A. Use of generic cardiovascular medications by elderly Medicare beneficiaries receiving generalist or cardiologist care. // Med. Care 2007; 45(2): 109–115.
3. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. // ПМЖ 2008; 16 (5): 333.
4. Christian-Herman J., Emons M., George D. Effects of generic-only drug coverage in a Medicare HMO. // Health Affairs 2004; W4–45 5; DOI 10.1377/hlthaff.W4.455.
5. Shimatani T., Inoue M., Kuroiwa T. et al. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. // Dig. Liver Dis. 2006; 38(8): 554–559.
6. Reiffel J., Kowey P. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. // Am. J. Cardiol. 2000; 85(9): 1151–1153, A10.
7. Pollak P. Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring. // Can. J. Cardiol. 2001; 17(11): 1159–1163.
8. Sauro S., DeCarolis D., Pierpont G., Gornick C. Comparison of plasma concentrations for two amiodarone products. // The Annals of Pharmacotherapy 2002; 36 (11): 1682–1685.
9. Kesselheim A., Misono A., Lee J. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis. // JAMA. 2008; 300(21): 2514–2526.
10. Формулярный комитет РАМН. Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (2008 г.). // М.: НЬЮДИАМЕД, 2009. 80 с.

Впервые статья была опубликована в «Русском медицинском журнале», том 17, № 4, 2009.

Інтоксикація нітро- та хлорпохідними фенолу

Пестициди — нітро- і хлорпохідні фенолу — високо-токсичні речовини з вираженими кумулятивними властивостями. Препарати цієї групи мають широкий спектр дії, використовуються у сільському господарстві для боротьби зі шкідниками, як і фунгіциди, гербіциди, інсектициди, акарициди. Мають різкий запах фенолу. Застосовуються у вигляді дустів і розчинів.

Нітропохідні фенолу мають малу летючість, не гідролізуються, активність їх у кислому середовищі вище, ніж у лужному. Хлорпохідні фенолу більш летючі, мають виражений місцевий подразнюючий вплив на шкіру і слизові оболонки.

Циркуляція пестицидів — представників цієї групи — в організмі людини представлена на рисунку.

Надходять в організм нітрофенольні сполуки у вигляді пилу й аерозолію через органи дихання, неушкоджену шкіру, травну систему. В організмі вони швидко перетворюються в менш токсичні речовини. Виділяються нирками з сечею та через травний канал з калом частково у незміненому вигляді, частково у формі метаболітів. Отруєння дуже швидко розвиваються у спекотну погоду, тому що пестициди дуже добре всмоктуються через шкіру і слизові оболонки.

Патогенез

Основою патогенезу отруєння є порушення обміну речовин — посилення процесів окиснення з одночасним пригніченням фосфорилювання, що супроводжується гальмуванням утворення макроергічних сполук — аденозинтрифосфату (АТФ). Це призводить до підвищення основного

обміну (виснаження резервів вуглеводів, погіршення енергопостачання клітин, втрата маси тіла) і гіпертермії. Внаслідок різкого посилення теплопродукції порушується терморегуляція. Тому гостре отруєння нітрофенольними препаратами протікає по типу теплового удару.

Нітро- і хлорпохідні фенолу чинять подразливу дію на шкіру та слизові оболонки.

Як і нітропохідні бензолу, вони є метгемоглобіноутворювачами. Внаслідок цього виникає метгемоглобінемія, розвивається гемічна гіпоксія з ураженням паренхіматозних органів та нервової системи.

Для цих отрутохімікатів є характерним вторинний гемоліз еритроцитів з ураженням печінки, нирок. Їм притаманна також гонадотропна й ембріотоксична дія.

Патологоанатомічна картина

Відмічається жовтувате забарвлення шкіри, слизових оболонок та коричневе — жирової тканини. Дуже швидко розвиваються м'язове задубіння, зневоднення ряду внутрішніх органів, набряк легень і мозку. При мікроскопічних дослідженнях виявляються гемодинамічні розлади у вигляді розширення і повнокрів'я кровоносних судин у міокарді, печінці, нирках, селезінці. Спостерігаються гіпертрофія міокарда, масивна інфільтрація його клітинними елементами. У печінці й нирках — дистрофічні зміни.

Клінічна картина

Розрізняють гостре і хронічне отруєння нітро- та хлорпохідними фенолу.

Гостре отруєння

Гостре отруєння буває легке, середньої тяжкості і тяжке. Має значення механізм потрапляння отрутохімікатів в організм. Це проявляється розвитком симптомів, що виникають як результат подразливої дії на шляхах надходження отрути. Найбільш характерні зміни спостерігаються при попаданні отрутохімікатів на шкіру: виникають її почервоніння, висипка, сверблячка і печіння (гіперсезивний синдром).

При отруєннях легкого ступеня клінічні симптоми можуть проявитися через декілька днів, як правило, на 2-гу або 3-тю добу після контакту з отрутохімікатами. З'являються ознаки їх загальнотоксичної дії на організм, а саме: загальна слабкість, підвищена стомлюваність, головний біль, запаморочення, дзвін у вухах (астеновегетативний синдром). Можливі диспепсичні розлади (диспепсичний синдром) у вигляді нудоти, блювання, проносу, що при поглибленні



Рисунок. Циркуляція нітро- та хлорпохідних фенолу в організмі

симптоматики призводить до зневоднення організму. Виникає колючоподібний біль у животі (больовий синдром).

Температура тіла підвищується до 38 °С (гіпертермічний синдром). З боку серцево-судинної системи відмічаються тахікардія, артеріальна гіпотензія, глухість тонів серця (кардіальний синдром із розвитком міокардіодистрофії).

При отруєннях середнього ступеня тяжкості температура тіла підвищується до 38–39 °С. Мають місце симптоми ураження печінки (токсичний гепатит) і нирок зі зниженням добового діурезу (токсичний нефрит, гостра ниркова недостатність). Спостерігаються альбумінурія, гематурія, глюкозурія. Характерними є різко виражена пітливість, в основному вночі, сонливість та адинамія (астеноневротичний синдром).

Реєструється виражене метгемоглобіноутворення (гемічна гіпоксія) та інтенсивний вторинний гемоліз еритроцитів (гемолітична анемія).

При тяжких отруєннях істотне місце у клінічній картині захворювання займає гіпертермія. Температура тіла підвищується до 39–40 °С, розвивається клінічна картина по типу теплового удару, виникає пропасниця. З боку серцево-судинної системи відзначаються тахікардія, аритмія (синдром порушення ритму та провідності). Артеріальний тиск спочатку підвищується, потім — падає (гіпер- та гіпотонічний синдром відповідно). Симптоматика з боку органів дихання характеризується частим поверхневим диханням, задишкою (респіраторний синдром).

Шкіра та слизові оболонки мають жовте забарвлення (ксантопротеїнова реакція) за рахунок взаємодії пестициду з тканинними білками (шкірний синдром). Також розвивається жовтяниця, зумовлена виникненням токсичного гепатиту.

У крові знижується вміст гемоглобіну (анемія) та лейкоцитів (цитопенічний синдром), підвищується рівень метгемоглобіну, ретикулоцитів, з'являються тільця Гейнца — Ерліха (синдром дегенеративно-дистрофічних змін). Метгемоглобіноутворення призводить до ціанозу, кров стає характерного шоколадно-бурого кольору, наростає гіпоксія. При значній втраті рідини може зростати кількість еритроцитів у периферичній крові. При біохімічному дослідженні крові виявляють збільшення кількості білірубину, залишкового азоту й сечовини. Нерідко в крові з'являються молочна кислота й ацетон, підвищується рівень глюкози, калію і натрію, зростає активність трансфераз, альдолази.

На електрокардіограмі — ознаки гіпоксії міокарда і порушення коронарного кровообігу.

На тлі ейфорії швидко розвиваються відчуття страху, психомоторне збудження. Далі — помутніння свідомості, тонічні судоми, колапс, кома (синдром токсичної коми) і смерть. Причиною смерті найчастіше є набряк легень і мозку (набряковий синдром).

Діагностичне і прогностичне значення має визначення концентрації самих пестицидів даної групи або їх метаболітів у крові або сечі.

Хронічне отруєння

Клінічна картина хронічного отруєння характеризується своєрідною симптоматикою із наявністю низки синдромів (таблиця).

Лікування

1. Виведення потерпілого із зони ураження. Заміна забрудненого одягу.

Таблиця. Основні синдроми та їх прояви при хронічних отруєннях нітро- і хлорпохідними фенолу

Синдром	Прояви
Анемія	Зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну у крові
Астеновегетативний	Загальна слабкість, підвищена стомлюваність, запаморочення, різке схуднення, сухість у роті, головний біль
Астеноневротичний	Дратівливість
Гіперсенситивний	Патологія шкіри алергічного характеру, еозинофілія у крові
Гіпертермічний	Підвищення температури тіла до високих значень
Дегенеративно-дистрофічних змін	Тільця Гейнца — Ерліха в еритроцитах, явища гепатозу та розвиток катаракти
Запальний	Гастрит, коліт, нефрит. У загальному аналізі крові лейкоцитоз і підвищення швидкості зсідання еритроцитів
Кардіальний	Дистрофія міокарда і нейрон-циркуляторна дистонія. Біль у ділянці серця
Поліневритичний	Парестезії на шкірі та зниження слуху
Токсичний гепатит	Жовтяниця, збільшення вмісту білірубину у крові та уробіліногену у сечі
Тромбоцитопенічний	Зниження вмісту тромбоцитів у крові
Цитопенічний	Зниження вмісту еритроцитів, нейтрофілів, тромбоцитів
Шкірний	Жовте забарвлення шкіри (особливо долонь), нігтів, волосся, кон'юнктиви. Дерматит у вигляді макулопапульозної та уртикарної висипки, множинні акне

2. Термінове промивання шлунка з наступним уведенням сольового проносного у разі надходження пестицидів через органи травлення. При попаданні отрутохімікатів на шкіру слід вимити тіло теплою водою з милом (гарячий душ або ванна протипоказані).
3. Розташування потерпілого у прохолодній кімнаті, застосування прохолодних ванн, обгортань, холодного пиття, шматочків льоду для ковтання, морозива.
4. При гострій інтоксикації показане введення метиленового синього — 25–50 мл 1% розчину внутрішньовенно. При гострій та хронічній інтоксикації — 20 мл 40% розчину глюкози з 300 мг аскорбінової кислоти внутрішньовенно.
5. Внутрішньом'язові ін'єкції АТФ (1 мл 1% розчину).
6. Для поповнення запасів рідини застосовують краплинне вливання 150 мл 5–10% глюкози, 0,5–1 л ізотонічного розчину натрію хлориду. Форсований діурез.
7. У ранні терміни інтоксикації показане введення стероїдних гормонів.
8. Для зниження основного обміну призначають антитиреоїдні препарати.
9. Застосування серцевих, седативних, снодійних засобів (протипоказані великі дози барбітуратів), кисня.
10. Ретельне дотримання дієти з обмеженням жирів, надалі — диспансерне спостереження.

Експертиза працездатності при гострих інтоксикаціях залежить від тяжкості перебігу отруєння і залишкових явищ. Повернення до роботи можливе лише у разі повного відновлення основних показників діяльності організму. Легкі форми гострої інтоксикації є зворотними. Вони супроводжуються тимчасовою непрацездатністю з поверненням до роботи при нормалізації стану. Після перенесення тяжких отруєнь, при наявності залишкових явищ пацієнт направляється на медико-судову експертну комісію для встановлення групи інвалідності або відсотка втрати працездатності внаслідок професійного

захворювання. Таким особам подальша робота в умовах дії нітро- та хлорпохідних фенолу протипоказана.

При хронічних отруєннях питання непрацездатності вирішуються індивідуально залежно від тяжкості стану, клінічних ознак інтоксикації та зворотності патологічного процесу. У більшості випадків при явищах хронічної інтоксикації показано переведення потерпілого на іншу роботу.

Профілактика

При роботі із нітро- та хлорпохідними фенолу слід виконувати загальноприйняті правила техніки безпеки для запобігання отруєнням цими речовинами. Необхідне

дотримання заходів індивідуального захисту органів дихання та шкіри. Робота із пестицидами має проводитися у проти-газі, спецодязі з пилонапроникної тканини, наруківниках, гумових рукавичках і чоботах. Необхідне щоденне прання спецодягу. При високій температурі навколишнього середовища рекомендується скорочення робочого дня.

Слід пам'ятати, що до роботи із пестицидами не допускають осіб віком до 18 років, чоловіків віком віж 55 років, жінок віком понад 50 років, вагітних і жінок, які годують груддю, а також таких, які перенесли інфекційні захворювання або хірургічні операції протягом останніх 12 місяців.

дайджест

дайджест

дайджест

ВИЧ-інфіцированые пациенты в ОРИТ должны получать антиретровирусную терапию

Лечение ВИЧ-инфицированных больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — сложная клиническая задача. Основной причиной госпитализации таких пациентов в ОРИТ является дыхательная недостаточность как следствие пневмоцистной пневмонии (ПП). Назначать ли высокоактивную антиретровирусную терапию (АРТ) больным, поступившим в ОРИТ, — субъективное решение лечащего врача, так как по данному вопросу до сих пор не сложилось общепринятое мнение. В клинических исследованиях были определены следующие факторы риска смерти ВИЧ-инфицированных больных в ОРИТ: ПП, дыхательная недостаточность, при которой необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ), низкий уровень альбумина крови и высокий балл по шкале APACHE.

Бразильские ученые поставили перед собой задачу оценить влияние высокоактивной АРТ и перечисленных прогностических факторов на смертность ВИЧ-инфицированных больных в ОРИТ.

Ретроспективное когортное исследование было проведено в инфекционном ОРИТ на 6 коек большого (на 2000 коек) клинического госпиталя в Сан-Пауло. В нем участвовали ВИЧ-инфицированные больные, поступившие в отделение в 1996–2006 годах. Исключались пациенты, вторично поступившие, а также умершие в течение первых 24 часов в ОРИТ или не имевшие всей медицинской документации.

Конечными точками были смертность в ОРИТ и смертность в течение 6 месяцев после поступления в ОРИТ.

Из включенных в анализ 278 ВИЧ-инфицированных больных выжили до выписки из ОРИТ 124, а до выписки из госпиталя — 92 человека. Из этих 92 пациентов 70 (76,1%) — получали АРТ. Большинство когорты составили мужчины (71,6%). Лиц гетеросексуальной ориентации было 58,6%. Средний возраст когорты — 39,9 года. Средний срок от первичного установления диагноза ВИЧ-инфекции до поступления в ОРИТ составил 92 дня. У 38% больных ВИЧ-инфекция была впервые диагностирована при госпитализации в ОРИТ. Причиной госпитализации в большинстве случаев были СПИД-индикаторные заболевания и низкий уровень CD4-лимфоцитов (средний — 39 клеток/мкл). У 34,3% больных был туберкулез. Чаще всего причинами поступления в ОРИТ были дыхательная недостаточность и сепсис — соответственно 33,1 и 31,3%. Большинство больных нуждались в ИВЛ (75,2%) и введении вазопресорных препаратов (61,1%).

Средний балл по шкале APACHE составил 19, средний уровень сывороточного альбумина — 21 г/л, сывороточного лактатдегидрогеназы — 743 мг/дл. Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ — 7 дней (межквартильный интервал [МКИ] — 5–14), в стационаре — 26 дней (МКИ 13–52).

Многофакторный анализ методом логистической регрессии показал, что независимыми предикторами смерти в ОРИТ были: уровень CD4-лимфоцитов < 50 клеток/мкл (скорректированное отношение рисков [COR] — 2,10), сепсис как основная причина госпитализации в ОРИТ (COR — 3,16), балл

по шкале APACHE >19 (COR — 2,81) и ИВЛ в течение первых 24 часов в ОРИТ (COR — 3,92).

Основными факторами, влияющими на риск смерти в течение 6 месяцев после госпитализации в ОРИТ, были: госпитализации за текущий календарный год в ОРИТ (чем позже, тем лучше; COR — 0,9), внутривенное наркопотребление (COR — 1,69), сепсис как причина помещения в ОРИТ (COR — 1,37), АРТ во время нахождения в ОРИТ (COR — 0,5), балл по шкале APACHE >19 (COR — 2,18) и ИВЛ в течение первых 24 часов в ОРИТ (COR — 2,25).

Регрессионный анализ Кокса с поправками на многочисленными факторами показал, что АРТ во время пребывания в ОРИТ значительно снижала вероятность смерти ВИЧ-инфицированных больных: COR — 0,50; 95% ДИ 0,35–0,71. Исследователи определили, что положительное влияние АРТ было более выражено у больных, получающих ее до госпитализации (OR — 0,46), чем у тех, кто не принимал АРТ раньше (OR — 0,92). Более того, те пациенты, которые принимали АРТ до госпитализации, и у которых она была отменена после поступления в ОРИТ, имели более высокий риск смерти, чем больные, продолжающие терапию (OR — 2,00).

После сравнения больных, начавших АРТ во время пребывания в ОРИТ (n = 61) и всех остальных (n = 74), пришли к выводу, что АРТ также играла протективную роль в отношении вероятности смерти в течение 6 месяцев от начала исследования (OR — 0,55).

Чаще всего в ОРИТ назначали следующую схему АРТ: два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы и ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (33,7%). Побочные эффекты АРТ отмечались у 18,1% пациентов, чаще всего они проявлялись в виде анемии (8,8%), панкреатита (2%) и лактоацидоза (2,9%). Анемия развивалась у больных, получавших зидовудин, а панкреатит — у получавших ставудин. Все побочные эффекты требовали либо изменения, либо отмены АРТ. У троих больных с туберкулезом развился синдром иммунной реконструкции, однако отмена АРТ не потребовалась ни одному из них.

Исследователи отмечают, что в проанализированной группе ВИЧ-инфицированных больных в ОРИТ выживаемость зависела не только от общей тяжести их состояния, но и от того, получали ли они АРТ. Ученые считают, что назрела необходимость проведения большого рандомизированного исследования, посвященного роли АРТ у ВИЧ-инфицированных больных, которым по состоянию здоровья необходима интенсивная терапия.

Julio Croda, et al. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. Crit Care Med. 2009 May; 37 (5): 1605-11

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



В.В. Прокопив, В.Н. Зеленый, А.С. Федорченко, Г.П. Демченко, А.Т. Биляч,
Узловая больница станции Чернигов

Клинический случай злокачественной мезотелиомы плевры

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) — синонимы: карциносаркома плевры, саркоматозная эндотелиома, рак плевры — агрессивная опухоль, которая развивается при трансформации мезотелиальных клеток и характеризуется поражением как париетальной, так и висцеральной плевры (Бычков М.Б. и соавт., 2005; Robinson B.W., Lare R.A., 2005; Яблонский П.К., Петров А.С., 2006). Это относительно редкое злокачественное новообразование встречается в любом возрасте, но чаще после 40 лет, преимущественно у мужчин, которые в молодости работали или имели длительный контакт с асбестом.

Среди этиологических факторов ЗМП ученые называют контакт с асбестом, что показал в своих исследованиях I. Serikoff (1965), другими химическими канцерогенами (силикатами, бериллием, жидким парафином), ионизирующее излучение. В последние годы появились сообщения об этиологической роли вирусов (вируса обезьян), а также генетической предрасположенности (Testa J.R. et al., 1998; Shivapirkal N. et al., 1999; Roushdy — Hammady et al., 2001).

По данным С. Boutin, в 92% случаев заболевание манифестирует развитием гидроторакса, выявляемого с помощью объективных и рентгенологических методов исследования. При этом рентгенография позволяет лишь заподозрить наличие ЗМП по следующим признакам: утолщение париетальной плевры, гидроторакс, уменьшение объема гемоторакса, смещение средостения в сторону поражения. Основным методом диагностики ЗМП является компьютерная томография (КТ). Наиболее характерные признаки ЗМП на томограмме: выпот в плевральной полости; узловое утолщение париетальной плевры; расширение междолевых щелей; опухолевидные массы, окружающие и сдавливающие легкое; уменьшение размеров гемоторакса, смещение средостения.

По данным J. Hierholzer, чувствительность КТ при диагностике ЗМП составляет 93%, специфичность — 87%.

Окончательный диагноз, как правило, устанавливают после цитологического исследования плеврального

экссудата, торакоскопии и биопсии плевры (Aisher J., Bueno R. et al., 2004).

При гистологическом исследовании выделяют три морфологических варианта мезотелиомы плевры: эпителиальный (50–70%), саркоматозный (7–20%) и смешанный (20–25%). Наименее прогностически благоприятным считают саркоматозный вариант заболевания (Kindler H.L., Vogelzang N.J., 1999; Гарин А.М., 2000).

В последние годы основное внимание отечественных и зарубежных исследователей было уделено различным способам лечения ЗМП, однако ввиду небольшого числа пациентов, биологических особенностей опухоли, отсутствия рандомизированных исследований вопросы диагностики и лечения ЗМП остаются малоизученными.

Представляем наблюдаемый нами случай ЗМП.

Больная М., 38 лет, телефонистка, обратилась в поликлинику 06.12.2006 г. с жалобами на общую слабость, боль в левой половине грудной клетки при кашле, периодический кашель, одышку при ходьбе, повышенную температуру тела, потливость, периодические ознобы. Считает себя больной на протяжении 2 недель, когда впервые отметила описанные симптомы, которые со временем стали проявляться сильнее и чаще. Свое заболевание пациентка связывала с переохлаждением. При объективном обследовании у пациентки отмечались крепитирующие хрипы в левых задних отделах легких ниже угла лопатки, а также ослабление дыхания и притупление перкуторного звука в этих областях. Правые отделы легких — без особенностей. Общий анализ крови: эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 132 г/л; цветовой показатель — 0,9; лейкоциты — $7,0 \times 10^9/л$; скорость оседания эритроцитов — 20 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологических изменений. На рентгенограмме от 07.12.2006 г. отмечалось гомогенное затемнение ниже IV ребра с ровным контуром в плевральной полости. Для уточнения диагноза больная была направлена на консультацию в областной противотуберкулезный диспансер. Был установлен диагноз:

левосторонняя нижнедолевая плевропневмония, осложненная экссудативным плевритом. Назначено лечение: антибиотики, общеукрепляющие и симптоматические средства.

Через 2 недели лечения состояние пациентки улучшилось, но продолжали беспокоить кашель и боль в левой половине грудной клетки. На контрольной рентгенограмме от 19.12.2006 г. слева по реберному краю на всем протяжении от нижнего отрезка IV ребра книзу определяется интенсивное гомогенное затемнение с четким ровным контуром за счет выпота в плевральной полости (количество его незначительно уменьшилось по сравнению с данными от 07.12.2006 г.). Справа — без особенностей. На КТ органов грудной клетки от 22.12.2006 г.: левое легочное поле незначительно уменьшено в объеме; отмечается утолщение пристеночной, медиастинальной плевры и междолевой плевры слева; в нижнем отделе плевральной полости слева имеется свободная и осумкованная жидкость; органы средостения подтянуты влево за счет массивных фиброзных тяжей.

Лимфатические узлы средостения и бронхопульмональной группы не дифференцируются из-за плевральных наслоений медиастинальной плевры. Деструктивных изменений со стороны нижнегрудного отдела позвоночника не выявлено. Заключение: левосторонняя плевропневмония. Плевральные наслоения в нижней доле левого легкого.

Данные бронхофиброскопии: сужение базальных бронхов слева за счет сдавливания. 10.01.2007 г. с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) в левой плевральной полости обнаружено умеренное количество жидкости, вероятнее всего осумкованной.

Пациентка продолжала назначенное лечение, но состояние ее не улучшилось. Она была госпитализирована в областной противотуберкулезный диспансер, где находилась с 17.01 по 1.02.2007 г. с диагнозом: левосторонний экссудативный неспецифический плеврит. При повторной бронхофиброскопии выявлен диффузный катаральный эндобронхит. Общий анализ крови: эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 120 г/л; лейкоциты — $6,2 \times 10^9/л$; эозинофилы — 2%; сегментоядерные — 60%; моноциты — 1%; лимфоциты — 32%; скорость оседания эритроцитов — 10 мм/ч; уровень глюкозы — 4,5 ммоль/л. Общий анализ мочи без патологических изменений. Биохимический анализ крови в пределах нормы; проба на RW — отрицательная. На электрокардиограмме — ритм синусовый, частота сокращений сердца — 78 в 1 минуту, признаки гипертрофии левого желудочка. При исследовании мокроты в 3 пробах микобактерии туберкулеза не выявлены. Анализ крови на ВИЧ — отрицательный. При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки от 29.01.2007 г. (прямая и боковая проекции) обнаружено увеличение количества свободного выпота в базально-переднем отделе плевральной полости слева (по сравнению с данными от 19.12.2006 г.) и появление его в небольшом количестве сзади по реберному краю.

Проведенное лечение — цефтриаксон, оспамокс, десенсибилизирующая, общеукрепляющая терапия и симптоматические средства — успеха не имело.

В связи с этим пациентка направлена на консультацию в Институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского, где находилась на стационарном лечении с 02.02. по 05.03.2007 г. с диагнозом: левосторонний неспецифический экссудативный плеврит. Проведено лечение — антибиотикотерапия, плевральные пункции с введением антибиотиков, симптоматическая терапия.

Больной было рекомендовано дальнейшее лечение по месту жительства и повторная консультация через 1 месяц. Состояние пациентки улучшилось. На контрольной рентгенограмме от 03.03.2007 г. отмечалось уменьшение экссудата в левой плевральной полости.

10.03.2007 г. состояние пациентки ухудшилось и она снова обратилась за медпомощью в Узловую больницу с жалобами на слабость, кашель, утомляемость, потливость, боль в грудной клетке слева, повышенную температуру тела, периодический озноб.

Общий анализ крови при поступлении: эритроциты — $4,0 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 120 г/л; лейкоциты — $5,6 \times 10^9/л$; скорость оседания эритроцитов — 15 мм/ч; уровень глюкозы в крови — 4,4 ммоль/л. Общий анализ мочи без особенностей.

Биохимический анализ крови в пределах нормы. LE-клетки не выявлены. На повторной КТ от 28.03.2007 г. отмечено уменьшение левого легкого в объеме. На всем протяжении наблюдалось утолщение и уплотнение паракостальной плевры до 0,8 см. В нижних отделах левой костальной плевральной полости определяется осумкованная жидкость. Легкие без очаговых инфильтративных изменений. Просветы трахеи и бронхов свободны на всех уровнях. Лимфатические узлы больше 1 см не определяются. Со стороны органов средостения изменений не обнаружено. Заключение: левосторонний адгезивный плеврит. Проведено лечение: авелокс 400 мг — 7 дней, иммунокорригирующая терапия, мочегонные, гормонотерапия, симптоматическая и общеукрепляющая терапия. Состояние пациентки улучшилось, и 30.03.2007 г. она была выписана с рекомендацией продолжить амбулаторное лечение. Однако через месяц ее состояние снова ухудшилось. В связи с отсутствием эффекта от проводимого ранее лечения больная была госпитализирована в торакальное отделение областного противотуберкулезного диспансера с подозрением на мезотелиому плевры, где находилась с 14.05 по 06.06.2007 г. Ей была проведена операция — диагностическая торакотомия, декорткация, плевроэктомия. По результатам цитологического исследования биопсийного материала установлен заключительный диагноз: злокачественная мезотелиома плевры слева T3 Nx, Mx pTx, pNx, pMx; стадия III; клиническая группа III. Для дальнейшего лечения пациентка переведена в областной онкологический диспансер, где проходит курсы лучевой химиотерапии. Состояние больной удовлетворительное.



Г.Г. Рошнін, В.О. Крилюк,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Респіраторний дистрес-синдром у ранній післяопераційний період при поєднаній травми органів черевної порожнини

Післяопераційний період у постраждалих із поєднаною травмою органів черевної порожнини дещо відрізняється від такого у хворих, які перенесли планове операційне втручання. Це зумовлено, насамперед, розвитком травматичної хвороби. Тому при веденні таких пацієнтів слід враховувати типовий перебіг травматичної хвороби — травматичний токсикоз, імунні розлади, запалення (асептичне, а потім — септичне).

Характерним тяжким ускладненням з боку органів грудної клітки при травматичній хворобі є респіраторний дистрес-синдром (РДС).

РДС — це патологічний стан, що розвивається як наслідок впливу на організм екзо- та ендогенних етіологічних факторів, в його основі лежать прогресуючі розлади вентиляційно-перфузійних процесів у легенях, гіпергідратація, запалення з явищами інфільтративно-проліферативного характеру (Селєзньов С.А., 1998).

Ініціюючим фактором легеневого ушкодження у постраждалих є поєднання операційної травми та шокогенної травми: гіпоперфузія, пов'язана зі стійкою гіпотензією, що супроводжується ішемією легеневої тканини з наступною її реперфузією; масивне тканинне ушкодження; мікробна дисемінація як безпосередньо із зони ушкодження, так і в результаті транслокації бактерій і токсинів через кишкову стінку; ферментемія, що є наслідком ушкодження тканинного масиву й безпосередньо секреторних органів (печінки, підшлункової залози).

До місцевих факторів, що викликають ушкодження легень, можна віднести: контузію, аспірацію шлункового вмісту, інгаляцію 100% кисню, штучну вентиляцію легень (ШВЛ) тривалістю понад 72 години.

У патогенезі формування РДС беруть участь такі фактори: мікроагрегати та мікроемболі; хемоаттрактанти і продукти деструкції мікроемболів і тромбів; прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни 1 і 8), тромбоцитоактивуючий фактор, які ушкоджують ендотелій капілярів і клітинний апарат легеневого інтерстицію; вільні кисневі радикали та їхні токсичні похідні; запальні медіатори, такі як тромбосани та лейкотрієни. Усі ці фактори спричиняють не тільки порушення газообміну в цілому, але й неспроможність газообмінних функцій легень, у тому числі й детоксикаційної. При цьому порушується

легеневий кровообіг, ушкоджуються клітинні біомембрани, змінюється іонний градієнт, зростає концентрація внутрішньоклітинного кальцію. Результатом ендогенної агресії є гіповентиляція, мікротромбоемболія, вазоконстрикція, що призводять до порушення мікроциркуляції, реологічних розладів. Гіпертензія, що виникає у малому колі кровообігу, сприяє розвитку серцевої недостатності. Перелічені порушення призводять до погіршення фільтруючих властивостей легневих капілярів, функціональної неповноцінності аерогематичного бар'єра, зниження вироблення сурфактанту, утворення мікроателектазів, розвитку інтерстиціального й альвеолярного набряку, внаслідок чого виникає дихальна недостатність, відмінною ознакою якої є гіпоксемія, резистентна до терапевтичного впливу.

Клінічні ознаки РДС з'являються на 1–3-тю добу після проведення операційного втручання. Діагностика синдрому ґрунтується на оцінці клінічних ознак, лабораторних даних, що характеризують стан вентиляції, дифузії дихальних газів, перфузії легень, а також результатів рентгенологічного дослідження і показників системної гемодинаміки.

Клінічними ознаками, що свідчать про тяжкість дихальних розладів, викликаних РДС, є задишка, ціаноз, психомоторні порушення, тахікардія, артеріальна гіпертензія. При аускультації найбільш характерними є бронхіальне дихання, подовжений видих, сухі та вологі хрипи.

Найбільше значення для клінічної оцінки стану хворого мають: результати газового аналізу артеріальної крові при підвищеному вмісті кисню у вдихуваному повітрі; наявність на рентгенограмах грудної клітки симетричних тіней — від дрібновогнищевих до зливних, що займають усе легенеve поле; збільшення внутрішньолееневого шунтування (більше 25% від хвилинного обсягу кровообігу); зростання альвеолярно-артеріальної різниці по кисню (> 250 мм рт. ст. при $F_{I}O_2 = 1,0$); легенева гіпотензія; зменшення розтягнення (піддатливості) легень до 50 мл/см вод. ст. і менше (вимірюється при вдиху в закритому контурі); ознаки перевантаження правих відділів серця на електрокардіограмі (ЕКГ).

Адекватне хірургічне лікування потерпілих із механічної травмою має дуже велике значення для профілактики розвитку РДС та обмеження його причин.

Патогенетична терапія при РДС спрямована на корекцію розладів кровообігу й дихання, попередження порушень легеневої мікроциркуляції й забезпечення цитопротекції, детоксикацію, профілактику й лікуванні інфекційних ускладнень, забезпечення парентерального й ентерального харчування, застосування методів еферентної терапії.

У комплексній терапії РДС важливе місце займають заходи щодо попередження розладів кровообігу. Серед причин, що призводять до порушень гемодинаміки у потерпілих є: абсолютна або відносна гіповолемія, зменшення серцевого викиду внаслідок гострої міокардіопатії гіпоксичного генезу, зниження тону периферичних судин інтоксикаційної природи або їхнє поєднання. Тому до комплексу інтенсивної терапії повинні входити: адекватне поповнення обсягу циркулюючої крові й усунення гіпоксичної, гемічної та циркуляторної гіпоксії, детоксикаційні заходи.

Під час проведення інфузійної терапії необхідно дотримуватися низки умов. Одна з них — підтримка оптимального рівня гемодилуції: величини гематокриту від 30 до 35%, рівня гемоглобіну у межах 110–120 г/л і осмолярності крові не більше 290 мосм/л. Якщо рівень гемоглобіну менше 90 г/л, а еритроцитів — $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$, виникає необхідність проведення гемотрансфузії, для якої використовують кров малих термінів збереження (не більше 2 діб). При зниженні кількості загального білка у крові менше 50 г/л обов'язково є трансфузія нативної, сухої плазми і альбуміну. Застосування білкових препаратів при нормальних показниках білка крові підвищує колоїдно-осмотичний тиск плазми та є засобом пасивної імунокорекції. Наявність тромбоцитопенії ($< 200 \times 10^9/\text{л}$) є показанням до переливання тромбоцитарної маси.

Добовий обсяг інфузії визначається залежно від діурезу, фізіологічної потреби і патологічних втрат (крововтрата, лихоманка, раньова ексудація, виділення по дренажах). У середньому обсяг рідини становить від 50 до 70 мл/кг маси тіла.

Вирішальне значення мають спосіб і швидкість вливання розчинів. Традиційний внутрішньовенний шлях не завжди доцільний при небезпеці розвитку РДС, особливо якщо спостерігаються ознаки затримки рідини у тканинах, недостатня швидкість виділення сечі, нестабільний артеріальний (АТ) і високий центральний венозний тиск (ЦВТ). Безсумнівну перевагу має внутрішньоаортальний шлях введення інфузійних розчинів. Позитивний ефект цього способу терапії досить очевидний і складається з попередження перевантаження правих відділів серця при форсованому введенні рідини, запобігання біотрансформації лікарських речовин тканиною легень, вплив препаратів безпосередньо на ефекторний орган.

Внутрішньовенно (через катетер у верхній порожнистий вени) вводять препарати, що мають кардіотропну дію, а також медикаменти, які позитивно впливають на легеневу функцію (спазмолітики, антиагреганти, цитопротектори). Обсяг рідини, що вводять внутрішньовенно, скорочують до мінімуму.

Зменшення діурезу, ріст ЦВТ, поява ознак інтерстиційного набряку (аускультативних, рентгенографічних) є показанням до обмеження обсягу інфузійної терапії.

Стимуляцію діурезу проводять за допомогою петлевих діуретиків (лазикс, фуросемід) у наростаючих дозах (0,3–7,0 мг/кг) у комбінації з препаратами, які покращують фільтраційну здатність нирок (еуфілін — 3–7 мг/кг, папаверин — 1 мг/кг, лідокаїн — 1–1,5 мг/кг).

Основними засобами дезінтоксикаційної терапії є кристалічні полііонні розчини, що містять основні електроліти (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^-), 5–10% глюкоза, білкові препарати, амінокислоти. Обережно слід застосовувати природні і синтетичні колоїдні препарати, оскільки вони накопичуються в інтерстиціальному просторі та можуть збільшувати набряк альвеолярно-капілярної мембрани.

Важливим є правильний вибір лікарських засобів, показання до введення яких у клінічній практиці визначається рівнем АТ і ЦВТ. При високому ЦВТ (> 15 см вод. ст.) і низькому систолічному АТ (< 80 мм рт. ст.) необхідні інтенсивні лікувальні заходи: краплинне внутрішньовенне введення препаратів, що знижують перенавантаження серця, — венозних вазодилаторів, кардіотоніків і стероїдних гормонів.

При поєднанні низького ЦВТ (< 5 мл/см вод. ст.) і низького систолічного АТ (< 80 мм рт. ст.) терапія повинна бути спрямована на усунення гіповолемії та забезпечення кардіотонічного й вазоконстрикторного ефектів за допомогою медикаментозних засобів, у тому числі й глюкокортикоїдів, — у тих випадках, коли інфузійно-трансфузійна терапія не приводить до стабілізації АТ.

Клінічна ситуація, що характеризується високим ЦВТ у поєднанні з артеріальною гіпертензією, прогностично більш сприятлива. Корекція цього стану передбачає обмеження введення рідини, дегідратацію, призначення венозних дилаторів, гангліолітиків.

Причинами низького ЦВТ і високого систолічного АТ можуть бути гіповолемія, гіпоксемія, гіперкапнія. Лікувальні заходи включають виявлення причин, що викликали ці стани, та їх корекцію.

Нерідко гіпоксичне або інтоксикаційне ушкодження міокарда може призвести до гострого порушення серцевого ритму. У практиці інтенсивної терапії РДС частіше спостерігаються синусова тахі- або брадикардія, миготлива аритмія, екстрасистоля.

При синусовій тахікардії більше 130 скорочень за хвилину показане внутрішньовенне краплинне введення інгібіторів повільних кальцієвих каналів (ізоптин по 5–10 мг у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду), застосування корглікону (до 3 мл 0,06% розчину на добу) або строфантину (до 2 мл 0,05% розчину на добу).

Відновлення ефективної серцевої діяльності й адекватної гемодинаміки є основою нормалізації легеневого кровообігу.

Респіраторна терапія — важливий компонент при корекції дихальних розладів у постраждалих. Її слід починати з інсуфляції зволоженого кисню через назальний катетер або маску. Паралельно проводять тестування газового складу крові й видихуваного повітря, насичення гемоглобіну киснем, оцінку рівня свідомості, загального стану, показників гемодинаміки, частотних і об'ємних параметрів дихання. У разі відсутності позитивної динаміки, виникнення психомоторного порушення, яке наростає, ціанозу й задишки (частота дихальних рухів > 40 за хвилину, дихальний об'єм < 300 мл, аритмічне дихання), гіпоксемії, гіпо- або гіперкапнії ($\text{Pa}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 150$, $\text{Sa}_2 < 90\%$, $30 < \text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст.), прогресуючої тахікардії, гіпо- або гіпертензії показане переведення потерпілого на ШВЛ.

Для ШВЛ використовують об'ємний або пресоциклічний респіратор, проводять її у режимі постійного позитивного тиску на вдиху з пасивним видихом і фракційною концентрацією кисню у вдихуваній газовій суміші (F_1O_2), яка дорівнює 30–50%. Для покращання виведення вуглекислоти

й ефективної утилізації кисню оптимальним тимчасовим співвідношенням фаз вдиху й видиху вважається 1 : 1, 1 : 2, дихальний обсяг — 8–10 мл/кг маси тіла, хвилинний обсяг вентиляції — 10–12 л/хв. Параметри й умови вентиляції підбираються й забезпечуються таким чином, щоб максимальний тиск на вдиху не перевищував 30 см вод. ст.

При неефективній спробі нормалізації газового складу артеріальної крові й для визначення мінімально можливої фракційної концентрації кисню у вдихуваний газовій суміші показана ШВЛ у режимі постійного позитивного тиску наприкінці видиху. Тиск наприкінці фази видиху необхідно підвищувати поступово, використовуючи спочатку інвертований спосіб, тобто збільшення тривалості фази вдиху до 50%, а потім до 70% від тривалості дихального циклу, доводячи його значення до 10–15 см вод. ст.

Оптимальною прийнято вважати таку величину тиску в кінцевій фазі видиху, яка забезпечує задовільну оксигенацію артеріальної крові ($Sp_2 > 95\%$, $PaO_2 > 80$ мм рт. ст.) при $F_{I}O_2 < 0,4$.

Адаптацію пацієнта до змушеної вентиляції доцільно проводити, використовуючи можливості апарата для ШВЛ (зміна режиму вентиляції) у поєднанні з медикаментами, що забезпечують загальне знеболення.

Якщо зміною режиму ШВЛ і за допомогою медикаментів не вдається домогтися синхронізації, показане внутрішньовенне застосування недеполяризуючих релаксантів (ардуан — 2–8 мг, павулон — 2–4 мг). Кратність введення препаратів визначається їх фармакодинамікою і клінічним ефектом.

Санаційна фібробронхоскопія виконується при обструкції периферичних дихальних шляхів, ателектазуванні або бактеріальній деструкції легень. Протипоказаннями до виконання процедури є стійка артеріальна гіпоксемія ($Pa_2/F_{I}O_2 < 100$) і тяжкі розлади гемодинаміки (тахікардія > 130 за хвилину, $AT < 80$ мм рт. ст., $CVP > 15$ см вод. ст.).

Для забезпечення комплексу заходів інтенсивної терапії при тяжких формах РДС необхідною операцією є трахеостомія.

Показання до трахеостомії:

- необхідність проведення ШВЛ більше 3 діб;
- переломи кісток лицьової частини черепа;
- ушкодження хрящів гортані;
- порушення каркасної функції грудної клітки при закритій травмі грудей, що супроводжується множинними подвійними переломами ребер (у цьому випадку застосування продовженої ШВЛ викликає необхідність пневматичної стабілізації);
- наявність у бронхах мокротиння, кількість і характер якого утруднюють повноцінну санацію.

Із засобів, що покращують реологічні властивості крові й позитивно впливають на легеневу мікроциркуляцію, використовують трентал у дозі до 300 мг/добу, курантил до 60 мг/добу, еуфілін до 720 мг/добу, нестероїдні протизапальні засоби.

Необхідним компонентом медикаментозного лікування РДС є мембраностабілізуючі препарати (антиоксиданти).

Завдяки вираженій протинабряковій і мембраностабілізуючій дії глюкокортикоїдні гормони є важливим засобом інтенсивної терапії при РДС. Добова доза гідрокортизону (преднізолону) становить від 250 до 2000 мг (від 120 до 1200 мг). Гормональні препарати вводять внутрішньовенно у перші три доби розвитку синдрому.

Погіршення дренажної функції, ателектазування, мікроемболізація, накопичення внутрішньосудинної рідини

у поєднанні з бактеріальною інвазією створюють умови для розвитку в легенях явищ інфекційно-запального характеру, що нерідко набувають деструктивного характеру.

Інфікування зумовлюється наявністю фонові бронхолегеневої патології, що часто має безсимптомний перебіг, аспірацією шлункового вмісту (як правило, на догоспітальному етапі) і транслокацією мікроорганізмів через кишкову стінку, що призводить до бактеріємії.

Вищевказане зумовлює обов'язкове включення до складу комплексної терапії РДС антимікробних засобів широкого спектра дії, що застосовуються як ентерально (для санації травного каналу), так і парентерально.

Для профілактики бактеріальної транслокації у шлунковий зонд доцільно вводити розчини канаміцину (до 2 г/добу) або поліміксину (до 200 мг/добу).

Проведення цілеспрямованої етіотропної антибактеріальної терапії у ранній період травматичної хвороби не є можливим у зв'язку з відсутністю інформації про характер збудника. Однак орієнтовні відомості про склад госпітальної флори можна отримати при бактеріологічному дослідженні різноманітного матеріалу кожного конкретно взятого відділення інтенсивної терапії й реанімації.

Засобами першого вибору при призначенні комбінованої антимікробної терапії можуть бути захищені від бета-лактамаз бактерій напівсинтетичні пеніциліни або цефалоспорины II покоління у поєднанні з аміноглікозидами III покоління (амікацин до 1,5 г/добу).

Якщо комбінована антимікробна терапія проводиться постраждалим, в яких у генезі РДС доведена роль аспірації або тривалість ШВЛ становить більше 4 діб, доцільно застосовувати препарати, що впливають на змішану флору. Виражену антиполімікробну дію мають цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефтазидим, цефотаксим, цефоперазон до 4–6 г/добу), а також глікопептиди (ванкоміцин до 2 г/добу) у поєднанні з аміноглікозидами III покоління та метранідазолом у дозі до 1,5 г/добу.

Для емпіричної монотерапії використовують препарати широкого спектру дії з вираженою змішаною антибактеріальною активністю: цефалоспорины IV покоління, фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин до 0,8 г/добу) і карбопеніми (іміпенем, меропенем — до 3 г/добу).

Доза й кратність введення антимікробних препаратів визначаються індивідуально й залежать від ступеня вираженості нирково-печінкової недостатності, що досить часто розвивається у постраждалих із тяжкою поєднаною травмою органів черевної порожнини, ускладненою РДС. Тому обов'язковою є корекція середньодобових доз антибіотиків.

При призначенні антимікробних засобів необхідно пам'ятати, що:

- антибактеріальні препарати призначаються з перших годин травми;
- заміна антибіотиків здійснюється у разі відсутності клінічного ефекту або через 5–7 діб;
- посів крові й мокротиння дозволяє визначити антибактеріальний препарат спрямованої дії;
- для покращання біодоступності антибактеріальні засоби вводять у складі кристалоїдних інфузійних середовищ із паралельним введенням препаратів реологічної дії (трентал, курантил);
- з третьої доби від початку антибактеріальної терапії показане парентеральне або ентеральне (через зонд) застосування протигрибкового препарату;

• обмеженням при лікуванні аміноглікозидами є розвиток нирково-печінкової недостатності.

Комплексна терапія РДС передбачає включення до складу інфузійно-трансфузійної програми висококалорійних розчинів, що містять кілька енергоносіїв. Ефективною є комбінація фруктози, глюкози, ксиліту у співвідношенні 2 : 1 : 1, яку вводять з розрахунку 0,5 г/кг за годину. В реальних клінічних умовах основним джерелом енергії для пацієнтів, що перебувають у критичному стані, є 10–20% глюкоза — 0,25 г/кг за годину.

Розчини, що містять амінокислоти, призначають із першої доби лікування: починають із 500 мл, доводячи до 1500 мл на добу до четвертого дня захворювання. Саме в цей час амінокислоти стають кращим енергетичним субстратом, необхідним джерелом ендогенного синтезу протеїну і засобом попередження гіперметаболічного синдрому.

Жирові емульсії як енергетичний субстрат в умовах вираженого РДС не показані у перші 10 днів захворювання.

Ентеральний шлях введення живильних субстратів є можливим тільки з моменту відновлення перистальтичної діяльності кишечника. Загальна калорійність парентерального харчування й ентеральної дієти становить не менш 35–40 ккал/кг маси тіла.

До спеціальних методів лікування РДС відносять екстракорпоральну мембранну оксигенацію крові з ультрафільтрацією (Оболєнський С.В., 1984). Проведення її показане у разі відсутності ефекту терапії та при стійкій негативній динаміці перебігу РДС (зниженні $P_{a_2}/F_{I}O_2 < 100$, зростанні альвеолярно-капілярного градієнта по кисню > 300 при $F_{I}O_2 = 1,0$, збільшенні судинного шунтування $> 40\%$, зниженні діурезу < 30 мл/год), появі ознак функціональної недостатності інших органів і систем.

Процедуру проводять по вено-венозному контуру з поверненням перфузійної крові у верхню порожнисту вену (з метою оксигенації альвеолярних структур) зі швидкістю перфузії 200–400 мл/хв. На вході в оксигенатор здійснюється гепаринізація у сумарній дозі 10–12 тис. ОД. Перфузія триває 1–2 години під контролем основних гемодинамічних параметрів, коагулограми, газового складу артеріальної та венозної крові. До переваг процедури відносять її детоксикаційний і дегідратаційний ефекти.

При неускладненому, без вираженої запальної реакції у перші три доби перебігу патологічного процесу, який має тенденцію до регресії інтерстиціального набряку, і при нетривалій (до 72 годин) ШВЛ сприятливий прогноз спостерігається приблизно у 50% пацієнтів. У цієї категорії потерпілих комплексна профілактика й інтенсивна терапія, як правило, приводить до практично повного відновлення життєво важливих функцій організму.

При ускладненому перебігу РДС вже через 1–2 тижні від початку його виникнення у постраждалих, що вижили, розвивається легеневий фіброз. Він проявляється в період від 2 тижнів до 6 місяців різними ускладненнями: декомпенсованим стенозом трахеї (після трахеостомії); спонтанним, напруженим пневмотораксом; хронічними формами дихальної недостатності, що супроводжуються обструктивним бронхітом з астматичним компонентом та ознаками перевантаження правих відділів серця.

Отже, профілактика РДС у постраждалих із пошкодженнями органів черевної порожнини у післяопераційний період повинна починатися вже на догоспітальному етапі, коли велика ймовірність аспірації, обмежені можливості стабілізації гемодинамічних показників, виникають труднощі у забезпеченні адекватної оксигенації й повноцінного

знеболювання, а також досить високий ризик емболічних ускладнень. На госпітальному етапі профілактика РДС й інтенсивна терапія можуть бути успішними лише у разі патогенетичного спрямування, комплексного характеру й забезпечення моніторинговим контролем основних фізіологічних параметрів.

Література

1. Багдатьян В.Е. и соавт. Респираторный дистресс-синдром // Вест. интенсивной терапии. — 1996. — №2. — С.15–25.
2. Власенко А.В. и соавт. Прошлое и будущее определения понятия острого повреждения легких и респираторного дистресс-синдрома и их лечение (обзор зарубежной литературы) // Новости науки и техники. Серия Медицина. Выпуск Реаниматология и интенсивная терапия. Анестезиология. ВИНТИ РАН НИИ ОР РАМН. — 2000. — №3. — С.2–13.
3. Грицан А.И. и соавт. Графический мониторинг вентиляции при выборе оптимальных параметров респираторной поддержки у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом // Анестезиология и реаниматология. — 2004. — №4. — С.59–63.
4. Artigas A. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. Ventilatory, Pharmacologic, Supportive Therapy, Study Design Strategies, and Issues Related to Recovery and Remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998/ — V. 157, №4. — P. 1332–1347.
5. Bernard G.R. et al. Report of the American — European Consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // J. Crit. Care. — 1994. — V.9. — P. 72–81.
6. Bhatia P. No difference in mortality between low and high PEEP // Thorax. — 2004. — V. 59. — P. 842–842.
7. De Durante G. et al. ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — V. 165, №2. — P. 1271–1274.
8. Derdak S. et al. Multicenter oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome trial (MOAT) study investigation. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — V.166, №6. — P. 801–808.
9. Eisner M.D. et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — V.164, №2. — P. 231–236.
10. Gattioni L. et al. Prone-Supine Study group. Effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 345. — P. 568–573.
11. Harris R.S. et al. An objective analysis of the pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — V.161, №2. — P. 432–439.
12. Hirschl R.B. et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — V. 165, №6. — P. 781–787.
13. Kallet R.H. Pressure-volume curves in the management of acute respiratory distress syndrome // Respir. Care Clin. N. Am. — 2003. — V. 3. — P. 321–341.
14. Kallet R.H. Evidence-Based Management of Acute Lung Injury and Acute respiratory distress syndrome // Respiratory Care. — 2004. — V. 49. — P. 793–809.
15. Maggiore S.M., Brochard L. Pressure-volume curve in the critically ill // Curr. Opin. Crit. Care. — 2000. — V.6. — P. 1–10.
16. Pelosy P. et al. Prone position in acute respiratory distress syndrome // Eur. Respir. — 2002. — V. 20. — P. 1017–1028.
17. Perren A. et al. High versus Low PEEP in ARDS // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 351. — P. 2128–2129.
18. Piantadosi C.A., Schwartz D.A. The Acute Respiratory Distress Syndrome // Ann. Intern. Med. — 2004. — V.141. — P. 460–470.
19. Slutsky A.S. The Acute Respiratory Distress Syndrome, Mechanical Ventilation, and the Prone Position // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 345. — P. 610–612.

Повний список літератури, що включає 23 пункти, знаходиться в редакції.



Догоспитальная анестезия

Рекомендации Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии

Догоспитальную анестезию проводят в случае необходимости, что бывает нечасто. Неправильное ее выполнение чревато нежелательными осложнениями или даже летальным исходом.

Общие принципы

Общие принципы осуществления экстренного вводного наркоза (ЭВН) на догоспитальном этапе аналогичны таковым в условиях стационара. Для того чтобы в напряженных условиях оказания помощи анестезия была безопасной и эффективной, методики ее проведения должны быть максимально простыми. Большинство традиционных средств, используемых для вводного наркоза, и миорелаксантов применяются также и на догоспитальном этапе. Выбор препарата зависит от состояния пациента и его толерантности.

Подготовка

Тщательная подготовка как пациента, так и оборудования для наркоза уменьшает частоту осложнений. Для проведения манипуляций с дыхательными путями, интубации трахеи больного, по возможности, нужно расположить так, чтобы обеспечить свободный доступ к голове и телу в радиусе 360° и адекватное освещение. Заранее должно быть подготовлено все необходимое для проведения общей анестезии: препараты, инструменты для манипуляций на дыхательных путях (эластический буж для интубации, аспиратор), аппаратура для кислородотерапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и мониторингирования. Препараты должны быть маркированы и расставлены по группам. Персонал должен быть ознакомлен со всем оборудованием.

Идеальное положение пациента для проведения ЭВН — лежа на каталке в машине скорой помощи на высоте пояса медперсонала. При обструкции дыхательных путей интубация трахеи должна быть быстро выполнена, несмотря на менее удобные для медперсонала условия. Врожденное сужение дыхательных путей встречается редко, но может сильно затруднить проведение интубации.

Может возникнуть необходимость в обеспечении надсвязочного доступа или доступа хирургическим путем.

Силами четверых подготовленных человек выполняют следующие действия:

- интубация трахеи;
- помощь анестезиологу;
- проведение ручных текущих манипуляций;
- сдавливание каротидного синуса и манипуляции с ларингеальной маской.

Общая анестезия

Подготовительный этап

При наличии спонтанного дыхания оксигенацию проводят интенсивным потоком кислорода с использованием специального кислородного мешка. Для пациентов с ослабленным дыханием используют кислородный мешок и маску. При выполнении этих манипуляций следует учитывать возможность растяжения желудка и аспирации и принимать соответствующие меры по их предотвращению.

Введение в наркоз

Небольшое поднятие головного конца койки больного способствует уменьшению риска спонтанной регургитации и снижению внутричерепного давления. Введение в наркоз проводится по тем же правилам, что и в стационаре, например при гипотензии или травме головы, но методика должна быть простой в выполнении настолько, насколько это возможно. Медицинский работник должен четко понимать фармакологию используемых препаратов.

Неправильное сдавливание каротидного синуса является причиной недостаточного обзора при ларингоскопии. Для облегчения интубации или вентиляции необходимо устранить эту ошибку.

Очень часто на догоспитальном этапе возникают трудности с выполнением манипуляций на верхних дыхательных путях [2]. В этом случае для проведения аспирации или интубации необходимо безотлагательно

применить эластический буж. Также целесообразно заранее решить вопрос об использовании его и при отсутствии осложнений. При неудачной интубации трахеи попытки должны предприниматься не более трех раз. В случае развития гипоксии необходимо проводить щадящую вентиляцию со сдавливанием каротидного синуса.

У каждой службы догоспитальной помощи должен быть разработанный **алгоритм действий при неудачном проведении интубации**. Он должен включать руководства на случай необходимости осуществления надсвязочного доступа или порядок хирургических манипуляций.

В дыхательный контур должен быть включен фильтр-тепловлагообменник (ФТВО). Правильное расположение интубационной трубки должно быть подтверждено идентификацией обычного воздуха и углекислого газа. После перемещения больного эти тесты необходимо повторить.

При обеспечении доступа к дыхательным путям дальнейшие манипуляции можно проводить только после получения положительных результатов проверки обычного воздуха и углекислого газа. Циркулярная повязка на голове может затруднить венозный отток от головы и шеи. Поэтому при травме головы рекомендуется использовать самоклеющуюся ленту. При адекватном доступе к дыхательным путям фиксируют голову и шейный отдел позвоночника.

Действия после интубации трахеи

С целью безопасной транспортировки больного перед ее началом должны быть выполнены все запланированные процедуры, так как во время поездки это может быть затруднительно. Необходимо иметь резерв кислорода на период транспортировки больного.

Пациентам, находящимся в стабильном состоянии, в целях экономии кислорода можно проводить низкопотокковую вентиляцию (обычно ее проводят в травматологическом отделении), для чего необходимо иметь достаточное количество кислорода высокой концентрации.

Адекватной считается вентиляция с давлением углекислого газа на выдохе 4,5–5,5 кПа. Использование транспортных вентиляторов позволяет уменьшить риск гипервентиляции и облегчить работу персонала.

В большинстве случаев для обеспечения анестезии достаточно малых доз снотворных препаратов, таких как мидазолам или пропофол. Многократное их использование минимизирует гемодинамические побочные эффекты. При наличии показаний и возможности необходимо проводить инфузионную терапию.

Кетамин

Кетамин — универсальное средство для анестезии и обезболивания, которое широко используется во многих странах для вводного наркоза. Также препарат широко применяется на догоспитальном этапе для анестезии и седации, поскольку вероятность развития непроходимости дыхательных путей при этом меньше, чем при использовании с такой целью других препаратов. Его вводят внутривенно или, если это невозможно, — внутримышечно. Благодаря более слабому угнетающему воздействию на сердечно-сосудистую систему, чем у других препаратов, кетамину отдают предпочтение на догоспитальном этапе. В некоторых клиниках не используют

кетамин при черепно-мозговой травме из-за вероятности увеличения внутричерепного давления. Однако слабое угнетающее влияние на сердечно-сосудистую систему является преимуществом, которое значительно превалирует над теоретическим риском развития внутричерепной гипертензии.

Индивидуальная компетентность

На догоспитальном этапе проведение анестезии сопровождается большим риском, чем в стационарных условиях. Нет условий для оказания квалифицированной помощи, что увеличивает риск, связанный с интубацией трахеи и осуществлением вводного наркоза. У врачей, оказывающих помощь на догоспитальном этапе, уровень образования должен быть таким, который позволил бы выполнять указанные процедуры в реанимационном отделении [8, 9]. ЭВН и интубация трахеи — потенциально опасные вмешательства, в связи с этим было проведено много исследований, которые подтвердили, что врачи стационара могут выполнить необходимый объем мероприятий вне клиники на этапе оказания догоспитальной помощи с аналогичным уровнем безопасности. Стандарты оказания помощи на догоспитальном этапе должны быть аналогичны таковым в стационаре.

Компетентность определяется не первичной специальностью, а владением практическими навыками как в стационарных условиях, так и вне клиники.

Оборудование

Оборудование должно быть портативным, прочным, стойким к атмосферным воздействиям и эффективным при различной освещенности. Электроприборы должны иметь батареи с высокой производительностью.

Необходимое оборудование для проведения анестезии на догоспитальном этапе:

- аппаратура для проведения мониторинга;
- аппаратура для кислородотерапии (необходимое количество кислорода для проведения наркоза и транспортировки);
- аппаратура для введения в наркоз и поддержания анестезии — должна быть заранее проверена, укомплектована и правильно маркирована;
- приборы для выполнения интубации трахеи, включая эластический буж и запасной ларингоскоп;
- дополнительные приборы для проведения процедур на дыхательных путях;
- аспиратор ручной или электрический;
- вентиляционное оборудование (минимум самонадувающийся мешок/лицевая маска с резервуаром);
- механические вентиляторы с адекватной системой предохранительных клапанов и сигнализации — регулярно подвергаются техническому обслуживанию и проверке;
- оборудование для проведения экстренных мер спасения — обеспечения надсвязочного доступа и хирургический инструментарий;
- оборудование для обеспечения внутрисосудистого и внутрикостного доступа;
- оборудование для освещения;
- перечень проводимых подготовительных мероприятий в зависимости от стратегии.

Нейростимуляция не включена в перечень мероприятий, выполняемых при проведении анестезии на догоспитальном этапе.



Мониторинг

Для документирования состояния пациента от фазы подготовки до фазы восстановления проводят клиническое обследование и мониторинг. В течение всего периода показатели регистрируют вручную или с помощью электроники.

При клиническом обследовании и мониторинге определяют:

- наличие или отсутствие пульса;
- частоту дыхания;
- размер зрачка и его реакцию на свет;
- наличие или отсутствие мышечной активности, движений конечностями.

Инвазивные методы мониторинга на догоспитальном этапе используют редко. Неинвазивный мониторинг включает следующий минимальный объем исследований:

- определение частоты сердечных сокращений;
- измерение артериального давления (АД);
- определение сатурации кислорода;
- капнографию;
- электрокардиографию (ЭКГ).

Измерения должны проводиться каждые 3 минуты. Поскольку при догоспитальной анестезии обычно используется только кислород, в мониторинге газов необходимости нет. Обязателен контроль уровня углекислого газа в конце выдоха. Кроме качественной капнографии, подтверждающей правильность интубации, для предотвращения гипер- либо гиповентиляции необходимо использовать количественную капнографию.

Звуковая сигнализация об ухудшении состояния пациента должны быть настроена врачом, сигналы должны быть достаточно громкими.

При проведении внутривенной анестезии и седации необходим следующий мониторинг:

- пульсоксиметрия;
- измерение АД;
- ЭКГ.

Транспортировка

Оказание помощи, начатое с вводного наркоза, при транспортировке необходимо продолжать. Объем мероприятий включает:

- поддержание анестезии — адекватный седативный эффект, аналгезия и, при необходимости, нейромышечная блокада;
- непрерывный мониторинг показателей функционирования жизненно важных органов — ЭКГ, измерение АД, пульсоксиметрия и капнография;
- контроль работы аппаратуры для аспирации дыхательных путей, ИВЛ, внутривенного введения жидкостей;
- письменное или автоматическое протоколирование показателей функционирования жизненно важных органов и проводимых манипуляций.

Во время транспортировки пациента должен наблюдать квалифицированный врач, предпочтительно с навыками ведения анестезии. Действия персонала должны быть скоординированы и направлены на сокращение времени на подготовку и саму транспортировку. Процесс транспортировки также должен быть спланирован до проведения анестезии (исправность и вид транспортного средства, отводимое время на оказание помощи и перевозку с учетом ландшафта). В автомобиле должен быть необходимый запас кислорода, достаточный для

транспортировки больного; он должен быть полностью исправным, иметь все необходимое для безопасной фиксации и транспортировки пациента; управлять им должен водитель, специально обученный для перевозки пострадавших.

Седация

Во внебольничных условиях вместе с аналгезией для облегчения освобождения пострадавшего, наложения шины или выполнения других процедур может потребоваться его седация. При использовании седативных средств нельзя забывать о возможном угнетении дыхательных путей, следует быть всегда готовым корректировать это осложнение. У больных в критическом состоянии седативный эффект может привести к необходимости срочного проведения ЭВН.

Седация с целью облегчить ЭВН

Сложные случаи, когда необходимо провести интубацию трахеи и ЭВН возбужденному, агрессивному пациенту, в обычной медицинской литературе описываются редко. Черепно-мозговая травма, гипоксия, гипотензия, злоупотребление лекарственными средствами или алкоголем могут привести к помутнению сознания и агрессивности. Традиционно в таких случаях незамедлительно применяют средства для введения в наркоз и нейромышечные блокаторы с минимальной предоксигенацией. Рекомендуется прагматично подходить к принятию решения в такой ситуации и выбирать стратегию, направленную на уменьшение возбуждения, увеличение предоксигенации и адекватное обеспечение болеутоляющими средствами. В каждом случае следует индивидуально решать стоящие задачи, оценивая потенциальные риск и преимущества.

Возникающие проблемы

Применение усмирительных приспособлений перед ЭВН может быть неприятным для пациента, возбуждать и таким образом ухудшать его состояние и затруднять проведение оксигенотерапии. При повышении АД может увеличиться внутричерепное давление или возникнуть неподдающееся остановке кровотечение. Все это усугубляет состояние больного и повреждения, в том числе позвоночника.

Принципы ведения

1. Седацию проводят перед ЭВН после оксигенотерапии с применением парализующих и снотворных средств.
2. К проведению седации и ее мониторингу необходимо быть готовым заранее.
3. К использованию усмирительных приспособлений прибегать следует как можно реже.
4. Кислородотерапию или иммобилизацию позвоночника насильно проводить не следует.
5. Попытка поговорить с больным и успокоить его может иметь следствием уменьшение количества необходимого персонала для ухода за ним и исчезновение необходимости применять усмирительные меры.
6. Целесообразным является введение малых доз седативных средств и, соответственно, уменьшенных доз анестетиков.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.aagbi.org

О частоте и клиническом значении тромбоцитопении при остром коронарном синдроме

В рандомизированных клинических исследованиях остро развившаяся тромбоцитопения у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) наблюдалась нечасто — от 1 до 7% случаев. Однако в этих испытаниях, во-первых, популяция участников строго отбиралась; во-вторых, использовались различные определения тромбоцитопении (чаще применялся консервативный порог $< 100 \times 10^9/\text{л}$). Американские ученые провели анализ национального регистра CRUSADE для выяснения частоты, степени тяжести и прогностического значения тромбоцитопении в реальной практике оказания помощи больным с ОКС без подъема сегмента ST.

В регистр включали пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST, у которых симптомы ишемии сохранялись не менее 10 минут в течение предшествующих 24 часов и имелись следующие показатели высокого риска: смещение сегмента ST и/или повышение уровня маркеров некроза миокарда. Из 64 370 больных, госпитализированных с июня 2004 по декабрь 2006 года, в данный анализ попали 36 182 пациента, у которых при поступлении содержание тромбоцитов было нормальным (не менее $150 \times 10^9/\text{л}$) и их количество определялось серийно.

Исследователи собрали детальную информацию о демографических, клинических характеристиках пациентов, оказанной им помощи и госпитальных исходах.

Целью исследования была оценка частоты и прогностического значения остро развившейся тромбоцитопении, определяемой по разным критериям: ниже нормальных значений ($< 150 \times 10^9/\text{л}$); при этом легким считалось снижение тромбоцитов до $100\text{--}149 \times 10^9/\text{л}$, умеренным/тяжелым — $< 100 \times 10^9/\text{л}$; снижение числа тромбоцитов от исходного до наименьшего уровня (надира) $\geq 50\%$; комбинация абсолютного и относительного надиров тромбоцитопении. Госпитальные исходы включали смерть и большие кровотечения. Большое кровотечение определялось как: снижение гематокрита $\geq 12\%$; внутричерепное кровоизлияние; ретроперитонеальное кровотечение; трансфузия эритроцитов, если гематокрит при поступлении был $\geq 28\%$ или $< 28\%$ при зафиксированном кровотечении.

Связь между содержанием тромбоцитов и клиническими событиями определяли при многофакторном анализе с коррекцией на клинико-демографические характеристики.

Из 36 182 пациентов у 4254 (11,8%) за время госпитализации была выявлена легкая тромбоцитопения и у 443 (1,2%) — умеренная или тяжелая. Медиана времени от поступления до надира тромбоцитов составила 2,1 суток для легкой степени и 2,9 суток — для умеренной/тяжелой степени тромбоцитопении. Больные с тромбоцитопенией были несколько старше, чаще имели меньший индекс массы тела (ИМТ), у них реже встречались сахарный диабет, почечная недостаточность, сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, было более низкое артериальное давление, и имелись признаки сердечной недостаточности. Эти пациенты чаще получали нефракционированный гепарин, но реже — низкомолекулярный гепарин, аспирин, клопидогрель, β -блокаторы и статины. Они немногим реже подвергались чрескожному коронарному вмешательству

(ЧКВ): 63,6% больных с легкой тромбоцитопенией и 56,8% — с умеренной/тяжелой тромбоцитопенией против 65,4% лиц без тромбоцитопении ($p=0,006$).

В многофакторной модели факторами, независимо связанными с развитием тромбоцитопении, оказались: низкий ИМТ (отношение шансов [ОШ] — 1,10 на каждые $5 \text{ кг}/\text{м}^2$), женский пол (ОШ — 1,12), белая раса (ОШ — 1,14), сердечная недостаточность (ОШ — 1,36), тахикардия (ОШ — 1,05 на каждые 10 ударов сердца в минуту), депрессия сегмента ST (ОШ — 1,17), сниженный клиренс креатинина (ОШ — 1,12 на каждые 10 мл/мин), процедуры катетеризации сердца без ЧКВ (ОШ — 1,64) и ЧКВ (ОШ — 1,48).

Один из четверых больных (23,4%) с умеренной или тяжелой тромбоцитопенией умер во время госпитализации. Даже среди лиц с легкой тромбоцитопенией риск госпитальной смерти удваивался (5,2% против 2,6% у лиц без тромбоцитопении; ОШ — 2,01; 95% ДИ 1,69–2,38). Частота больших кровотечений увеличивалась с 10,1% у пациентов без тромбоцитопении до 23,9% (ОШ — 3,76; 3,43–4,12) и 53,3% (ОШ — 12,20; 9,65–15,41) у больных с легкой и умеренной/тяжелой тромбоцитопенией соответственно. Каждые 10% снижения уровня тромбоцитов от исходного были достоверно связаны с риском смерти (ОШ — 1,39; ДИ 1,33–1,46) и большого кровотечения (ОШ — 1,89; ДИ 1,83–1,95). У пациентов со снижением содержания тромбоцитов $\geq 50\%$ от исходного ($n = 938$; 2,6%) риск смерти и кровотечения был особенно высоким: ОШ — 5,54 (ДИ 4,48–6,85) и ОШ — 8,32 (ДИ 7,16–9,67) соответственно. Тромбоцитопения, определяемая как комбинация абсолютного или относительного снижения содержания тромбоцитов ($< 150 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 50\%$ от исходного), выявлена у 4935 пациентов (13,6% популяции) и также была достоверно связана с риском госпитальной смерти (ОШ — 2,58; 2,23–2,98) и большого кровотечения (ОШ — 4,32; 3,97–4,70).

В реальной клинической практике тромбоцитопения является частым осложнением ОКС и сопровождается высоким риском госпитальной смерти и кровотечений. Даже легкая тромбоцитопения или снижение числа тромбоцитов $\geq 50\%$ от исходно нормальных значений являются клинически значимыми. Использование комбинации абсолютного ($< 150 \times 10^9/\text{л}$) или относительного (снижение $\geq 50\%$) пороговых значений уровней тромбоцитов для определения тромбоцитопении увеличивает чувствительность выявления пациентов с высоким риском возникновения нежелательных явлений. Повышенная настороженность по отношению к больным с риском тромбоцитопении и применение стратегий, снижающих ее риск, помогут значительно улучшить госпитальные исходы при ОКС, заключают исследователи.

Wang T.Y., Ou F.-S., Roe M.T. et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. *Circulation*. May 12, 2009; 119 : 2454–2462.

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

Нутритивная поддержка больных, находящихся в критическом состоянии

Рекомендации Общества медицины неотложных состояний и Американского общества парентерального и энтерального питания

Данные рекомендации должны быть учтены при ведении терапевтических и хирургических больных, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в критическом состоянии в течение 2–3 дней, и не относятся к пациентам, пребывающим там с целью временного наблюдения или с минимальным метаболическим или травматическим стрессом.

Значение питания в условиях стационара и особенно в ОИТ трудно переоценить. Критическое состояние обычно связано с катаболическим стрессом, о котором свидетельствует системная воспалительная реакция. Эта реакция вместе с осложнениями способствует увеличению частоты присоединения инфекции, мультиорганной дисфункции, продлению времени нахождения в стационаре и повышению уровня летальности. За последние три десятилетия в изучении значения молекулярных и биологических эффектов нутриентов для поддержания гомеостаза у критических больных достигнуты значительные результаты. Традиционно *нутритивную поддержку* расценивали как дополнительную помощь для обеспечения энергетического материала в целях стабилизации пациента, находящегося в тяжелом состоянии. Ее проводили для коррекции массы тела, укрепления иммунитета и предотвращения метаболических осложнений. С недавнего времени внимание стали акцентировать на *нутритивной терапии*, проводимой в целях ослабления метаболической реакции на стресс, предотвращения оксидативного повреждения клеток и достижения адекватной модуляции иммунного ответа. Нутритивная модуляция стрессовой реакции в критическом состоянии включает раннее энтеральное питание (ЭП), адекватное обеспечение макро- и микроэлементов и тщательный контроль уровня глюкозы в крови.

Питание энтеральным путем является превентивной терапевтической стратегией, способной уменьшить тяжесть заболевания, частоту развития осложнений, длительность пребывания в ОИТ и позволяющей получить благоприятный клинический исход.

Система градации

Уровень доказательности

- A. Подтверждено двумя исследованиями I уровня.
- B. Подтверждено одним исследованием I уровня.
- C. Подтверждено только исследованием II уровня.
- D. Подтверждено двумя исследованиями III уровня.
- E. Подтверждено исследованием IV или V уровня.

Степень рекомендации

- I. Большое рандомизированное исследование с четкими результатами; низкий риск ложноположительных (альфа) или ложноотрицательных (бета) ошибок.
- II. Малое рандомизированное исследование с неоднозначными результатами; риск α - и β -ошибок от умеренного до высокого.
- III. Нерандомизированное исследование с параллельным контролем.
- IV. Нерандомизированное исследование с историческим контролем.
- V. Описание серии клинических случаев, неконтролируемое исследование, мнение эксперта.

Энтеральное питание

- 1. Традиционные методы исследования качества питания (содержание альбумина, преальбумина, антропометрия) в медицине неотложных состояний не приняты. Перед началом проведения питания необходимо

рекомендации

определить величину утраты массы тела, уточнить объем нутритивной поддержки, осуществляемой до поступления в ОИТ, тяжесть заболевания, наличие сопутствующей патологии и исследовать функционирование пищеварительной системы (уровень доказательности E).

2. Нутритивную терапию в виде ЭП необходимо проводить пациентам в критическом состоянии, которые не способны самостоятельно питаться (уровень доказательности C).
3. Для больных, находящихся в критическом состоянии и нуждающихся в нутритивной поддержке, ЭП является более предпочтительным, чем парентеральное питание (ПП) (уровень доказательности B).
4. Энтеральное питание должно быть начато в течение первых 24–48 часов после поступления в ОИТ (уровень доказательности C). Цель его должна быть достигнута в течение 48–72 часов (уровень доказательности E).
5. При восстановлении гемодинамики (пациент нуждается в получении высоких доз препаратов катехоламинов и/или большого объема жидкости или препаратов крови для обеспечения клеточной перфузии) ЭП должно быть отложено до полного восстановления сознания и/или достижения клинической стабильности (уровень доказательности E).
6. В ОИТ ЭП должно быть инициировано, независимо от наличия или отсутствия кишечных шумов и признаков пассажа газов по кишечнику или стула (уровень доказательности B).
7. В условиях ОИТ ЭП можно осуществлять с помощью как желудочного, так и тонкокишечного зонда. При высоком риске аспирации или неэффективности использования желудочного зонда питание следует проводить через тонкокишечный зонд (уровень доказательности C). Частые образования остаточного объема в желудке также являются основанием для перехода на питание с использованием тонкокишечного зонда (показатели остаточного объема в желудке в разных клиниках могут отличаться, что важно учитывать при переводе больного) (уровень доказательности E).

Парентеральное питание

1. Нутритивная поддержка (стандартная терапия) не проводится, если в течение первых 7 суток после поступления в ОИТ ранее ЭП пациенту не показано или неэффективно (уровень доказательности C). Для больных, у которых до поступления в ОИТ не было признаков недостатка белков или калорий, ПП необходимо начинать после 7 суток госпитализации (при невозможности ЭП) (уровень доказательности E).
2. Если при госпитализации выявлен недостаток белка и нет возможности провести ЭП, в экстренном порядке начинают ПП (уровень доказательности C).
3. При планировании обширного оперативного вмешательства на верхних отделах пищевого канала и отсутствии возможности осуществить ЭП проводят ПП в специфических условиях: если пациент неполноценно питался, ПП начинают за 5–7 дней до операции и продолжают в послеоперационный период

(уровень доказательности B). В послеоперационный период ПП должно быть продлено на 5–7 дней, если ЭП нельзя восстановить (уровень доказательности B). ПП в течение 5–7 дней может не дать ожидаемого эффекта или увеличить риск развития осложнений, поэтому его нужно начинать, если ожидаемая продолжительность лечения составляет не менее 7 дней (уровень доказательности B).

Дозирование ЭП

1. При инициировании нутритивной терапии цель ЭП должна быть определена и обоснована в соответствии с энергетическими потребностями (уровень доказательности C). Потребность в энергии рассчитывают путем решения прогнозирующего уравнения или при помощи косвенной калориметрии. Прогнозирующие уравнения имеют меньшую достоверность (особенно для пациентов с ожирением) и поэтому должны использоваться с осторожностью (уровень доказательности E).
2. В течение первой недели госпитализации необходимо добиться 50–60% восстановления энергетического дефицита (уровень доказательности C).
3. Если в течение 7–10 дней не удастся устранить энергетический дефицит на 100% при помощи только тонкокишечного доступа, необходимо рассмотреть вопрос о дополнительном назначении ПП (уровень доказательности E). Инициирование ПП у пациента, уже находящегося на ЭП, ранее 7–10 суток пребывания в стационаре может иметь негативные последствия (уровень доказательности C).
4. Мониторинг адекватности восполнения дефицита белка должен быть непрерывным. Используемые дополнительные белковые смеси в общей практике должны иметь высокое соотношение калорий, не связанных с белками, и уровня азота. Больным с индексом массы тела (ИМТ) 30 белок необходимо вводить из расчета 1,2–2,0 г/кг в день, количество его может быть увеличено при ожогах или множественных травмах (уровень доказательности E).
5. У критических пациентов с ожирением питание рекомендуется проводить в уменьшенном объеме с более низким калоражем. Для всех степеней ожирения при ИМТ 30 ЭП нужно проводить с 60–70% коррекцией по калориям или из расчета 11–14 ккал/кг фактической массы тела в день (или 22–25 ккал/кг должной массы тела в день). Белок следует вводить из расчета 2 г/кг должной массы тела в день для класса I и II (ИМТ 30–40), 2,5 г/кг в день — для класса III (ИМТ 40) (уровень доказательности D).

Мониторинг толерантности и адекватности ЭП

1. При наличии признаков сократимости кишечника (отсутствии кишечной непроходимости) в условиях ОИТ ЭП не проводят (уровень доказательности E).
2. Переносимость ЭП следует мониторировать: регистрации подлежат жалобы больного на боль и/или вздутие живота, сведения об отхождении газов и наличии стула, данные физического обследования, рентгенографии брюшной полости (уровень доказательности E). ЭП не должно прекращаться без веских оснований (уровень доказательности E). При выявлении

- в желудке остаточного объема 500 мл и отсутствии других признаков непереносимости ЭП его нужно прекратить (уровень доказательности В). При нахождении пациента в условиях *nil per os* продолжительность диагностических тестов и лечебных процедур должна быть минимизирована для предотвращения неадекватного усвоения нутриентов и увеличения длительности непроходимости кишечника, которая может быть следствием таких условий (уровень доказательности С).
3. Должен быть разработан и выполнен протокол ЭП для полной коррекции дефицита каллорий (уровень доказательности С).
 4. Для пациентов, находящихся на ЭП, должен быть рассчитан риск аспирации (уровень доказательности Е). Необходимо предпринимать следующие меры по уменьшению риска развития аспирации (уровень доказательности Е):
 - у всех заинтубированных больных, находящихся в ОИТ и получающих ЭП, головной конец кровати должен быть приподнят на 30–45° (уровень доказательности С);
 - пациентам с высоким риском развития осложнений или при непереносимости ЭП посредством желудочного зонда должна проводиться непрерывная инфузия (уровень доказательности D);
 - при отсутствии противопоказаний должны быть назначены препараты, стимулирующие перистальтику кишечника: прокинетики, антагонисты наркотических анальгетиков (налуксон, алвимопан) (уровень доказательности С);
 - должен быть рассмотрен вопрос об отмене постпилорического ЭП (уровень доказательности С);
 - полоскание ротовой полости хлоргексидином дважды в день уменьшает риск развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (уровень доказательности С).
 5. В условиях ОИТ нельзя использовать диагностические методы выявления суррогатных маркеров аспирации, такие как окрашивание пищи и тест-полоски для определения глюкозооксидазы (уровень доказательности Е).
 6. Связь диареи с питанием посредством тонкокишечного зонда является основанием для обязательного определения ее этиологии (уровень доказательности Е).

Выбор питательной смеси

1. Иммуномодулирующие питательные смеси для ЭП (обогащенные аргинином, глутамином, нуклеиновой кислотой, омега-3 жирными кислотами и антиоксидантами) необходимо использовать в соответствующих группах пациентов (перенесших обширное хирургическое вмешательство, с травмой, ожогами, злокачественными новообразованиями органов головы и шеи, больных в критическом состоянии, переведенных на искусственную вентиляцию легких). С осторожностью их следует применять при тяжелом сепсисе (хирургические пациенты ОИТ — степень А; терапевтические пациенты ОИТ — степень В). Находящиеся в ОИТ пациенты, которым не показаны иммуномодулирующие смеси, должны получать стандартные смеси для ЭП (уровень доказательности В).

2. Больные с острым респираторным дистресс-синдромом и тяжелой травмой грудной клетки должны получать смеси с противовоспалительным липидным профилем (омега-3 рыбий жир, масло бурачника лекарственного) и антиоксидантами (уровень доказательности А).
3. Для достижения оптимального терапевтического эффекта питания иммуномодулирующими смесями они должны обеспечивать 50–65% энергетической потребности (уровень доказательности С).
4. При диарее можно использовать смеси с растворимыми волокнами или с низким содержанием белка (уровень доказательности Е).

Дополнительная терапия

1. Пробиотики назначают для улучшения клинического исхода (ослабления инфекционного процесса) специфическим категориям пациентов, находящихся в критическом состоянии — перенесшим трансплантацию, обширное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости или тяжелую травму (уровень доказательности С). Не рекомендуется их использовать у всех больных ОИТ при отсутствии ожидаемого эффекта лечения. По всей видимости, в различных группах могут наблюдаться разные эффекты, различное влияние этих препаратов на клинический исход, могут возникать трудности и препятствия, что не позволяет рекомендации быть категоричной. Также вследствие разницы доказательств в литературе и гетерогенности используемых бактериальных штаммов в настоящее время нет рекомендаций относительно использования пробиотиков при остром панкреонекрозе.
2. Все больные, находящиеся в критическом состоянии и получающие нутритивную терапию, должны быть обеспечены комплексом антиоксидантных витаминов и микроэлементов (особенно селеном) (уровень доказательности В).
3. Глутамин добавляют к ЭП в условиях ОИТ (если он не входил в его состав изначально) при ожогах, травме и сочетанной патологии (уровень доказательности В).
4. Растворимые волокна могут быть полезны для успешно реанимированных со стабильной гемодинамикой пациентов с диареей. Применять нерастворимые волокна у всех пациентов ОИТ не рекомендуется. При высоком риске ишемии кишечника и тяжелых нарушениях моторики применение любых волокон недопустимо (уровень доказательности С).

Повышение эффективности ПП

1. Вопрос о проведении ПП необходимо рассмотреть при недоступности либо невозможности ЭП (уровень доказательности С). Если больному показано ПП, следует принять меры для повышения его эффективности (коррекция дозы, содержания, мониторинг, выбор дополнительных добавок) (уровень доказательности С).
2. Для всех пациентов ОИТ, находящихся на ПП, прежде всего, необходимо рассчитать возможное ограничение в нутриентах. Целью ПП является обеспечение 80% энергетической потребности (уровень доказательности С). Позже, при стабилизации состояния,

объем ПП может быть увеличен для полного компенсации дефицита (уровень доказательности E). Для пациентов с ожирением (ИМТ 30) количество белка и энергетическую ценность ПП корректируют, как и при ЭП (уровень доказательности D).

3. В течение первой недели пребывания пациента в ОИТ, при отсутствии возможности проведения ЭП, смесь, применяемая для ПП, не должна содержать липиды на основе сои (уровень доказательности D).
4. При планировании нутритивной терапии необходимо организовать строгий контроль уровня глюкозы в сыворотке крови (уровень доказательности B). Самым адекватным диапазоном является 110–150 мг/дл (уровень доказательности E).
5. Перед началом проведения ПП в ОИТ следует рассмотреть вопрос о добавлении в питательную смесь глутамин (уровень доказательности C).
6. При стабилизации состояния пациента нужно предпринимать попытки переключения его с ПП на ЭП. В связи с улучшением переносимости ЭП и увеличением числа калорий, поступающих при ЭП, количество калорий, получаемых с ПП, должно быть уменьшено до 60% (уровень доказательности E).

Дыхательная недостаточность

1. Находящимся в ОИТ пациентам с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) ввиду необходимости управления дыхательным коэффициентом и уменьшения продукции CO₂ не рекомендуются для обычного использования специальные смеси с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов (уровень доказательности E).
2. При ОДН назначают питательные смеси с низким содержанием жидкости и высоким содержанием калорий (уровень доказательности E).
3. Необходимо контролировать и при необходимости корректировать уровень фосфатов в сыворотке крови (уровень доказательности E).

Почечная недостаточность

1. Пациенты с острой травмой почки или с острой почечной недостаточностью в условиях ОИТ должны получать стандартные питательные смеси для ЭП с обычным содержанием белка и калорий. При выраженных электролитных нарушениях следует рассмотреть вопрос о применении смеси с адекватным профилем электролитов, показанным при почечной недостаточности (уровень доказательности E).
2. Пациенты, находящиеся на гемодиализе или на непрерывной заместительной терапии, должны получать в большом количестве белок — до 2,5 г/кг массы тела в день. При почечной недостаточности количество получаемого белка не уменьшается и не является причиной для отмены или задержки проведения диализа (уровень доказательности C).

Печеночная недостаточность

1. У пациентов с циррозом печени или печеночной недостаточностью при выполнении традиционных методов исследования необходимо обратить внимание на то, что из-за таких осложнений, как асцит, уменьшение внутрисосудистого объема, отек, портальная

артериальная гипертензия и гипоальбуминурия, их результаты могут быть менее точными и надежными (уровень доказательности E).

2. Для пациентов с острыми/хроническими заболеваниями печени предпочтительным методом нутритивной терапии в ОИТ является ЭП. При печеночной недостаточности недопустимо уменьшение должного количества белка в пищевых режимах (уровень доказательности E).
3. При острых и хронических заболеваниях печени необходимо использовать стандартные смеси для ЭП. При энцефалопатии, когда отсутствует ответ на лактулозу и внутривенное введение антибиотиков, необходимо использовать смеси, содержащие аминокислоты с разветвленной боковой цепью (уровень доказательности C).

Острый панкреатит

1. У пациентов с острым панкреатитом при госпитализации необходимо оценить тяжесть состояния (уровень доказательности E). При тяжелом остром панкреатите для проведения ЭП устанавливают нозоэнтеральный зонд. ЭП начинают после завершения реанимационных мероприятий (уровень доказательности C).
2. При панкреатите с активностью от умеренной до средней степени нутритивную терапию не проводят, кроме случаев, когда внезапно развиваются осложнения или в течение 7 дней ЭП невозможно (уровень доказательности C).
3. При тяжелом остром панкреатите питание можно осуществлять посредством как желудочного, так и тонкокишечного зонда (уровень доказательности C).
4. Переносимость ЭП при остром панкреатите может быть повышена несколькими путями:
 - устранение непроходимости кишечника при поступлении за счет раннего инициирования ЭП (уровень доказательности D);
 - смещением уровня инфузии при ЭП в пищевом канале более дистально (уровень доказательности C);
 - изменением состава смеси для ЭП (заменой интактного белка на низкомолекулярный и длинноцепочечных жирных кислот на среднецепочечные триглицериды) или использованием обезжиренных составов (уровень доказательности E);
 - переходом от болюсного введения к непрерывной инфузии (уровень доказательности C).
5. При остром панкреатите, когда невозможно проведение ЭП, необходимо решить вопрос о ПП (уровень доказательности C). ПП не следует начинать в течение первых 5 дней госпитализации (уровень доказательности E).

Прекращение нутритивной поддержки

Специальная нутритивная терапия необязательна в случае неэффективности лечения или умирания больного. Вопрос о проведении питания должно быть обсужден с родственниками больного, а при возможности — с ним самим, и решен с учетом реальных целей и уважения к независимости пациента (уровень доказательности E).

Полный текст рекомендаций читайте на сайте:
<http://www.sccm.org>

Парентеральное питание

Рекомендуемые дозировки основных компонентов парентерального питания

Компонент	Суточная доза, г/кг	Оптимальная скорость введения, г/кг в час	Компонент	Суточная доза, г/кг	Оптимальная скорость введения, г/кг в час
Аминокислоты	< 2	0,1–0,15	Глюкоза	2–7	0,5
Общий азот	0,16	0,02	Фруктоза	< 3	0,4
Липиды	< 2	0,15–0,2	Ксилитол	< 3	< 0,25

Энтеральное питание

Показания	Противопоказания
Быстрая и прогрессирующая потеря массы тела вследствие имеющегося заболевания, составляющая 10% и более за 1 месяц или 20% и более за 3 месяца. Наличие у пациента индекса массы тела < 19 кг/м², гипопроteinемии < 60 г/л или гипоальбуминемии < 30 г/л Угроза развития прогрессирующей недостаточности питания вследствие отсутствия возможности адекватного естественного питания (пациент не может — инсульт, кома и др. не хочет [полная или неполная анорексия] — опухоли, нервная анорексия, не должен; питается, но неадекватно [рекомендации А. Вретлинда и А. Шенкина, 1980]) Взрослые потребности в нутриентах вследствие гиперметаболизма и/или гиперкатаболизма — травмы, ожоги, операции, инфекции	Стадия «ebb phase». Непосредственно после хирургического вмешательства или травмы (остройшей фазы повреждения) Проявления необратимой гибели клеточных структур (рефракторный шок) Клинически выраженный шок Ишемия кишечника Механическая кишечная непроходимость (илеус) Неукротимая рвота, профузная диарея Продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение Перфорация кишечника Наружные тонкокишечные свищи с отделяемым более 500 мл в сутки Застойное содержимое в желудке, превышающее 1200 мл Тяжелый панкреатит и киста поджелудочной железы Уровень сыровоточного лактата > 3–4 ммоль/л Гипоксия — pO₂ < 50 мм рт. ст. Ацидоз — pH < 7,2; pCO₂ > 80 мм рт. ст. Отказ больного или его опекуна Этические соображения

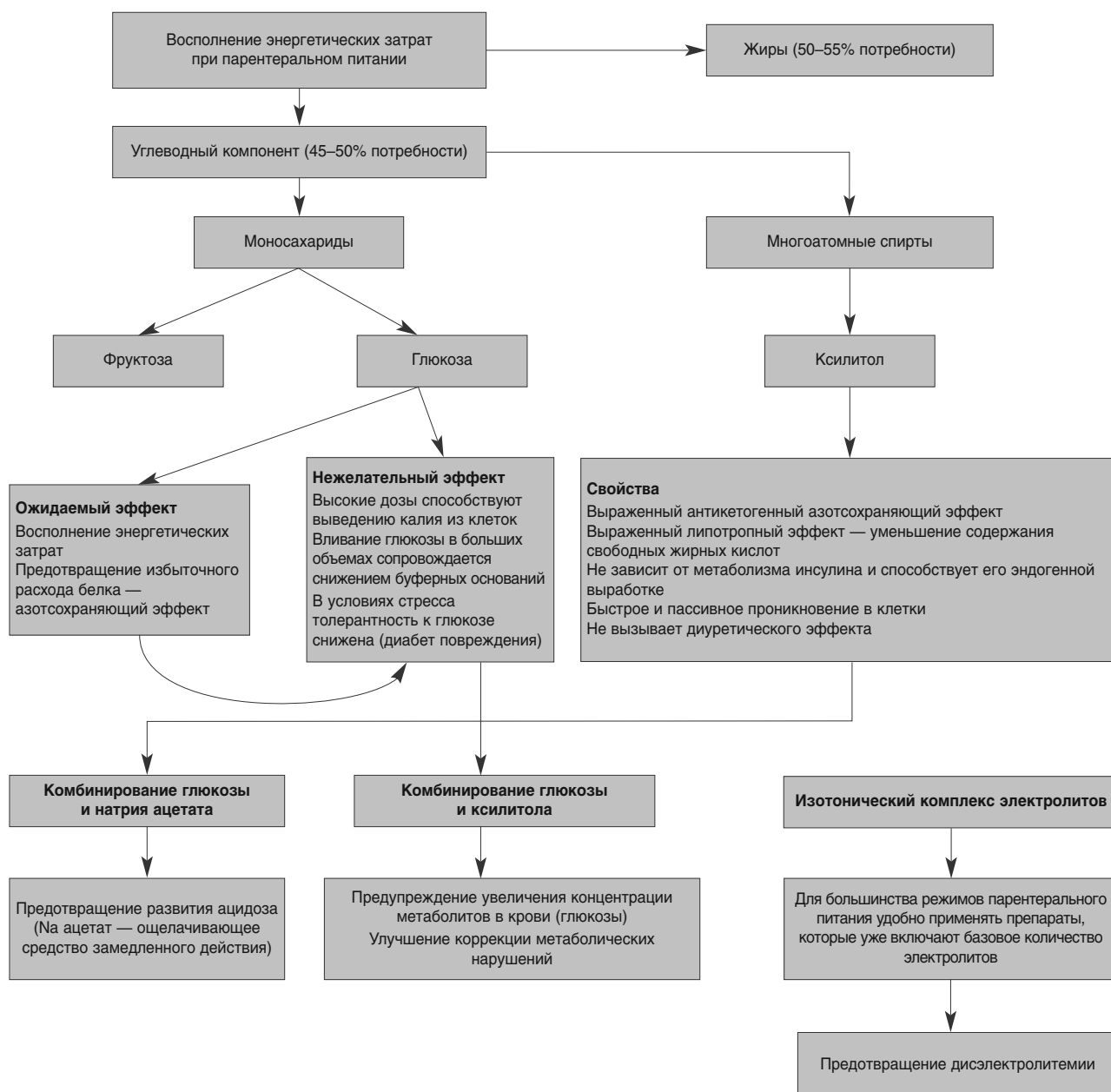
Парентеральное питание

Показания	Противопоказания
Нарушенная функция пищевого канала: Неадекватное энтеральное питание в течение 10 дней (в том числе высокий катаболизм) Кишечная недостаточность или тяжелая диарея (> 500 мл в сутки) Кишечная непроходимость механического генеза Радиационный энтерит Тяжелое воспаление слизистых оболочек пищевого канала — при химиотерапии, болезни «трансплантат против хозяина», болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и др. Синдром короткой кишки Тяжелый панкреатит Наружный свищ тонкой кишки с выделением > 500 мл в сутки Невозможность корректировать нутритивную недостаточность посредством энтерального питания, в том числе при гиперкатаболизме Тяжелая или прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность, определяющая тяжесть состояния больного Непереносимость энтерального питания Предоперационный период — подготовка к операции при тяжелой недостаточности питания, подготовка больного для улучшения результатов хирургического вмешательства	Адекватно функционирующий кишечник. Возможность 100% восполнения белково-энергетических потребностей при энтеральном питании Риск осложнений превышает пользу от проведения парентерального питания Непереносимость отдельных составляющих питания — рефракторный шоковый синдром, гипергидратация, жировая эмболия (для жировых эмульсий), анафилаксия на ингредиенты питательных сред

Домашнее парентеральное питание

Показания	Противопоказания
Синдром короткой кишки Наследственные кишечные нарушения Нарушение моторики кишечника (например, при системной склеродермии) Тяжелое течение болезни Крона Хронический лучевой энтерит Хронические желудочно-кишечные свищи Мальабсорбция или диарейные нарушения, включая диарею при СПИДе Болезнь «трансплантат против хозяина» с вовлечением кишечника после проведения трансплантации костного мозга	Невозможность обучения пациента и родственников данным методикам Необходимость стационарного лечения

Комбинирование компонентов парентерального питания



Литература

1. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — Т. XI, № 4, прилож. № 14 (Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения»). — С. 102–109.
2. Котаев А.Ю. Принципы парентерального питания // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 28.
3. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии: Метод. рекомендации (утверждено Минздравсоцразвития РФ 29.08.2006 г 4630-px).

4. Хорошилов И.Е. Энтеральное питание как метод профилактики и лечения недостаточности питания // Consilium Medicum, Гастроэнтерология. — 2008. — № 2.
5. Хорошилов И.Е. Парентеральное питание в клинической практике // Consilium Medicum, Гастроэнтерология. — 2008. — Т. 10, № 8.
6. Чепкий Л.П. Применение нового инфузионного препарата ксилат в интенсивной терапии // Мистецтво лікування. — 2005. — № 3 (19).
7. <http://www.critical.ru>

Подготовил Александр Корцыгин.

ГЛЮКСИЛ®

(GLUXYL)

Порівняльна характеристика ГЛЮКСИЛУ® та глюкози 10%

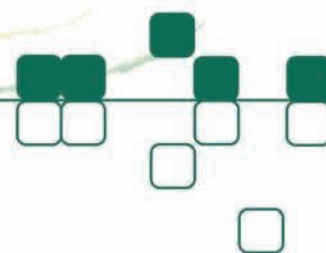
Показники	ГЛЮКСИЛ®	Глюкоза 10%
Склад/100 мл	глюкоза – 7,5 г ксилітол – 5 г	глюкоза 10 г
Іонний склад	Na ⁺ K ⁺ Ca ⁺⁺ Mg ⁺⁺ Cl ⁻ CH ₃ COO ⁻	— — — — — —
Осмолярність, мОсм/л	940	555
Енергетична цінність, ккал/л	500	400
Додаткове введення інсуліну (в перерахунку на глюкозу) ОД/100 мл	1,5 ОД	2 ОД

- ✓ **Оптимальне джерело калорій**
- ✓ **Швидке засвоєння у пацієнтів з нормальним обміном речовин та при стресі**
- ✓ **Незначні зміни параметрів лактату, пірувату та глюкози в крові**



PC NFUA / 6724/01/01

Фізіологічніше 10% глюкози



Шкала догоспитальной оценки инсульта

Шкала Цинциннати (Cincinnati prehospital stroke scale — CPSS)

Слабость половины лица

Оценивается симметричность лица при зажмуривании, поднятии бровей, улыбке, оскаливании

Норма: Симметричное движение обеих половин лица

Патология: Одна сторона лица обездвижена

Несимметричное смещение рук

Оцениваются симметричность удержания или непроизвольного опускания поднятых рук. Больного просят вытянуть руки вперед перед собой (если он сидит) или приподнять их над кроватью (если он лежит) и удерживать в таком положении

Норма: Обе руки одинаково удерживаются или непроизвольно опускаются с одинаковой скоростью

Патология: Одна рука не может быть поднята или непроизвольно опускается быстрее другой

Шкалы для оценки степени тяжести субарахноидального кровоизлияния

Клинические градации степени тяжести субарахноидального кровоизлияния (шкала Ханта и Хесса)

Градация	Критерии
I	Бессимптомное течение заболевания либо имеется только выраженная головная боль или ригидность мышц шеи
II	Головная боль умеренной или выраженной степени, ригидность мышц шеи, отсутствуют очаговые неврологические симптомы, но наблюдается паралич черепного нерва
III	Сонливое или спутанное состояние сознания либо имеются нерезко выраженные очаговые неврологические симптомы
IV	Супорозное состояние сознания, имеется глубоко или умеренно выраженный гемипарез, иногда — ранние признаки децеребрационной ригидности
V	Состояние глубокой комы

Шкала Всемирной федерации нейрохирургов по субарахноидальному кровоизлиянию (WFNS grading scale of SAN)

Степень	Оценка по шкале Глазго	Грубый неврологический дефицит*
0**		
I	15	Нет
II	13–14	Нет
III	13–14	Есть
IV	7–12	Есть/нет
V	3–6	Есть/нет

Примечание: * — афазия, гемипарез/гемиплегия; ** — неразорвавшаяся аневризма