

содержание

КАРДИОЛОГИЯ

- Консультация кардиологического больного в хирургическом отделении: цели и пути их достижения
А.Л. Верткин, А.В. Тополянский.....5
- Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента
 рамиприла и эналаприла в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин
С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.В. Маличенко, Е.Э. Казанцева.....9
- Амиодарон как средство неотложного лечения нарушений ритма сердца
М.Ю. Гиляров, В.А. Сулимов.....15
- Антиагреганты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний
А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.О. Осия, Д.А. Грязнов.....17

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

- Интраперитонеальное применение ропивакаина для эффективного обезболивания
 после лапароскопической аппендэктомии: проспективное рандомизированное
 двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
Х. Канг, Б.-Г. Ким22

РЕВМАТОЛОГИЯ

- Управління серцево-судинним ризиком у пацієнтів з ревматоїдним артритом та іншими
 запальними артритами: науково обґрунтовані рекомендації EULAR (2010)
І.Ю. Головач30
- Подагра: нові тенденції в діагностиці та лікуванні
С.І. Сміян36
- Безопасность мелоксикама при лечении ювенильного артрита у детей
Е.С. Жолобова, З.В. Гешева, О.Ю. Конопелько, А.В. Мелешкина,
О.С. Розвадовская, Т.Н. Сергеева41

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- Сепсис, септический шок: принципы діагностики та лікування
М.В. Бондар, Д.Л. Міщенко, М.М. Пилипенко, А.Б. Кучма,
О.О. Савченко, А.Р. Гильфанов, О.Б. Крятченко46
- Внутривенные иммуноглобулины в неотложной терапии септического шока:
 клиничко-патоморфологическое обоснование целесообразности применения
А.Н. Нестеренко.....57

ДАЙДЖЕСТ

- Уровень С-реактивного белка как показатель риска сердечно-сосудистых заболеваний8

Журнал «Практична ангіологія» — междисциплинарный подход к проблемам сосудистой патологии

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения
 дисков обращайтесь:
 телефон: (044) 585-61-21
 e-mail: pm@health-ua.com

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, Институт терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

Березняков И.Г.

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

Боброва В.И.

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

Бутылин В.Ю.

К. м. н., доцент, НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

Верткин А.М.

Д. м. н., профессор, Российский государственный медицинский стоматологический университет, 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, НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

Денисюк В.И.

Д. м. н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Дзяк Г.В.

Д. м. н., профессор, академик АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Заболотный Д.И.

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

Иванов Д.Д.

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

Евтушенко С.К.

Д. м. н., профессор, Донецкий медицинский университет

Калюжная Л.Д.

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

Кузнецов В.Н.

Профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Маньковский Б.Н.

Д. м. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Мищенко Т.С.

Д. м. н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

Мостовой Ю.М.

Д. м. н., профессор, Винницкий медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Пархоменко А.Н.

Д. м. н., профессор, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

Перцева Т.А.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, Институт геронтологии АМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

Радченко В.А.

Д. м. н., профессор, Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

Рощин Г.Г.

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

Снисарь В.И.

Д. м. н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

Тронько Н.Д.

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

Хилобок-Яковенко Е.В.

Негосударственная акушерско-гинекологическая клиника ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

Цымбалюк В.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Шлапак И.П.

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

Шуба Н.М.

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

Шулько Е.Е.

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

Яворская В.А.

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

Учредитель
Иванченко И.Д.

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Татьяна Артюнина

Директор
Владимир Савченко
savchenko@id-zu.com

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Шеф-редактор
Валентина Пригожая
prigozhaya@id-zu.com

Медицинский редактор
Евгений Нагорный

Литературный редактор/корректор
Леся Трохимец

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

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

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки и распространения
Алла Парубец
(044) 585-61-21
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс
95403

Подписано в печать 24.09.2010
Печать – Частное Предприятие
«Р.К. Майстер-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, 35-А, этаж 2
Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25



А.Л. Верткин, А.В. Тополянский,
Московский государственный медико-стоматологический университет

Консультация кардиологического больного в хирургическом отделении: цели и пути их достижения

Пациента, поступающего в стационар хирургического профиля, обычно осматривает терапевт уже в приемном отделении; нередко запись хирурга с назначениями «ЭКГ, консультация терапевта» становится трафаретной, а терапевт, в свою очередь, старается «отделаться» от непрофильного больного как можно быстрее. В то же время, осмотр терапевтом (а при необходимости — и кардиологом) такого больного — далеко не формальная процедура. По данным, приведенным экспертами Европейского общества кардиологов (ESC, 2009), у пациентов, которым предстоит оперативное вмешательство, не связанное с сосудистой хирургией, риск возникновения сердечных осложнений составляет 2,0–3,5%, риск смерти, связанной с сердечно-сосудистыми проблемами, — 0,5–1,5%.

Таким образом, основными задачами терапевта (кардиолога) во время предоперационного обследования пациента должна быть оценка риска сердечно-сосудистых осложнений, а при выявлении высокого риска — определение

возможностей его снижения. Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по стратификации сердечно-сосудистого риска у больных с предстоящим оперативным вмешательством (ACC/АНА, 2009) представлены в таблице 1.

Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC, 2009) для оценки сердечно-сосудистого риска, связанного с предстоящим оперативным вмешательством, предлагают использовать индекс Ли. Этот индекс включает 5 независимых факторов, определяющих вероятность развития серьезных кардиальных осложнений: наличие ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности, инсулинозависимого сахарного диабета, почечной недостаточности. Шестым фактором считают высокий риск предстоящего оперативного вмешательства. Сердечно-сосудистый риск составляет 0,4% при отсутствии каких-либо других факторов; 0,9% — при наличии только одного фактора; 7% — при наличии 2 факторов; 11% — при наличии трех

Таблица 1. Стратификация сердечно-сосудистого риска (ACC/АНА, 2009)

Периоперационный сердечно-сосудистый риск (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, летальный исход)	Клинические признаки
Высокий	Обострение ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда с клиническими или инструментальными доказательствами высокого риска ишемии миокарда, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия напряжения III–IV функционального класса) Декомпенсированная сердечная недостаточность Значимые нарушения сердечного ритма (атриовентрикулярная блокада высокой степени, симптоматические желудочковые нарушения ритма у пациентов с органическим поражением миокарда, суправентрикулярная тахикардия с неконтролируемой частотой сердечных сокращений) Тяжелые клапанные поражения
Средний	Стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса Инфаркт миокарда в анамнезе или патологические зубцы Q на электрокардиограмме Сердечная недостаточность компенсированная, отмечавшаяся ранее Сахарный диабет (в особенности инсулинозависимый) Почечная недостаточность
Низкий	Преклонный возраст Изменения электрокардиограммы (гипертрофия левого желудочка, блокада левой ножки пучка Гиса, девиации сегмента ST, изменения зубца T) Несинусовый ритм (например, мерцательная аритмия) Снижение функциональной способности (например, невозможность подняться на один пролет лестницы с тяжелой сумкой) Инсульт в анамнезе Неконтролируемая артериальная гипертензия

и более факторов риска. Каждому из факторов присваивается значение 1 балла, соответственно, индекс Ли рассчитывается как сумма баллов.

Сердечно-сосудистый риск развития наиболее высок (составляет 5% и более) при операциях на аорте и крупных сосудах (табл. 2). При операциях, сопровождающихся средним риском, на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений влияют характер и особенности планируемой операции. Риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечных осложнений повышен при экстренных и неотложных вмешательствах. Очевидно, что снизить этот риск в предоперационный период невозможно, в таких случаях терапевт (кардиолог) может корректировать лечение в послеоперационный период. В некоторых случаях повышенный риск развития сердечных осложнений может повлиять на решение хирурга об объеме предстоящей операции, однако следует учитывать, что, по мнению европейских экспертов, лапароскопические вмешательства оказывают на сердечно-сосудистую систему такое же влияние, как и открытые операции.

Пациенты с низким сердечно-сосудистым риском могут быть оперированы без задержки; пациентам с повышенным риском перед плановой операцией может потребоваться дополнительное обследование. Определение биомаркеров целесообразно при высоком риске развития сердечных осложнений (уровень NT-proBNP и BNP может служить независимым прогностическим фактором периоперационных и поздних сердечных осложнений у пациентов из группы высокого риска); выполнение эхокардиографии целесообразно, если планируемая операция сопряжена с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений; нагрузочные пробы показаны перед операциями, связанными с высоким риском сердечных осложнений пациентам с 2–3 клиническими факторами риска, они могут быть выполнены перед операциями, сопряженными со средним риском сердечных осложнений.

При выявлении высокого периоперационного риска развития сердечно-сосудистых осложнений задачей терапевта (кардиолога) становится поиск путей его снижения. Известно, что блокаторы β -адренорецепторов подавляют интраоперационный выброс катехоламинов, ответственных за нежелательное повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня свободных жирных кислот. В ряде исследований показана способность препаратов этой группы снижать периоперационный риск развития сердечных осложнений. В одной из первых работ такого рода Poldermans и соавторы (1999) показали эффективность применения биспролола перед плановыми операциями на крупных сосудах у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия, сахарный диабет, возраст старше 70 лет) и индуцируемой добутамином ишемией миокарда. Из 846 пациентов с факторами риска тест с добутамином оказался положительным у 173 больных; из них 61 человек был исключен из исследования в связи с обширными зонами нарушений сократимости миокарда. Оставшиеся 112 больных были рандомизированы в группу биспролола и группу контроля. Лечение начинали, по крайней мере, за 7 дней до операции, дозу препарата титровали до достижения ЧСС 60 в минуту в предоперационный период. Терапию биспрололом продолжали в течение месяца после операции. Применение биспролола привело к снижению частоты сердечной смерти (3,4% по сравнению с 17% в группе контроля; $p=0,02$) и нефатального инфаркта миокарда (0% по сравнению с 17% в контрольной группе; $p\leq 0,001$).

В дальнейшем кардиопротективное действие блокаторов β -адренорецепторов в периоперационный период было подтверждено во многих исследованиях и мета-анализах. Важную роль для выработки оптимальной тактики использования препаратов данной группы сыграли результаты исследования POISE (Perioperative

Таблица 2. Стратификация риска в зависимости от вида планируемого оперативного вмешательства

Риск вмешательства	Характеристика вмешательства	
	Рекомендации ACC/АНА (2009)	Рекомендации ESC (2009)
Высокий (предполагаемый риск сердечных осложнений – инфаркта миокарда или внезапной смерти – более 5%)	Операции на аорте и других крупных сосудах Операции на периферических сосудах	Операции на аорте и других крупных сосудах Операции на периферических сосудах
Средний риск (предполагаемый риск сердечных осложнений – от 1 до 5%)	Операции на органах брюшной полости и грудной клетки Каротидная эндартэктомия Хирургия головы и шеи Ортопедические вмешательства Операции на предстательной железе	Операции на органах брюшной полости Каротидная эндартэктомия Ангиопластика периферических артерий Эндоваскулярная пластика аорты Хирургия головы и шеи Большие неврологические/неврологические вмешательства (операции на бедренной кости, позвоночнике) Легочная, почечно-печеночная трансплантация Большие урологические вмешательства
Низкий риск (предполагаемый риск сердечных осложнений – менее 1%)	Эндоскопические манипуляции Поверхностные процедуры Операции по поводу катаракты Операции на молочных железах Амбулаторные операции	Хирургия молочной железы Стоматологические вмешательства Эндокринологические вмешательства Глазная хирургия Гинекологические операции Реконструктивные операции Малые ортопедические вмешательства (операции на коленных суставах) Малые урологические вмешательства



Ischaemic Evaluation). В это масштабное многоцентровое рандомизированное исследование был включен 8351 пациент (4174 составили группу метопролола, 4177 — группу плацебо). Первую дозу метопролола (100 мг) вводили за 2–4 часа до оперативного вмешательства, лечение продолжали в течение месяца после его проведения. Периоперационное применение метопролола приводило к снижению риска инфаркта миокарда, сердечной смерти, остановки сердца на 17%, уменьшало риск нефатального инфаркта миокарда на 30%, но увеличивало риск инсульта на 117% и повышало общую смертность на 33%. Результаты этого исследования послужили основанием для отказа от

применения блокаторов β -адренорецепторов в высоких дозах без предварительной их титрации.

В одно из последних исследований, посвященных этой проблеме, DECREASE-IV было включено 1066 пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском, которым предстояла операция на сосудах (Dunkelgrun M. и соавт., 2009). Дозу бисопролола в предоперационный период постепенно увеличивали, начиная с 2,5 мг в сутки, до достижения ЧСС 50–70 в минуту. Применение бисопролола достоверно снижало частоту периоперативных сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда (2,1% по сравнению с 6,0% в контрольной группе). Результаты всех проведенных исследований

Таблица 3. Показания к применению блокаторов β -адренорецепторов в периоперационный период

Класс	Рекомендации АСС/АНА (2009)	Рекомендации ESC (2009)
I	В предоперационный период терапию блокаторами β -адренорецепторов следует продолжать у пациентов, уже получающих эти препараты по показаниям (уровень доказательности C)	Блокаторы β -адренорецепторов рекомендуются пациентам с диагностированной/установленной ранее ишемической болезнью сердца или ишемией миокарда, выявленной с помощью стресс-тестов в предоперационный период (уровень доказательности B). Блокаторы β -адренорецепторов рекомендуются пациентам перед операциями, связанными с высоким риском (уровень доказательности B). Продолжение терапии блокаторами β -адренорецепторов рекомендуется пациентам, уже получающим препараты этой группы по поводу ишемической болезни сердца, нарушений ритма, артериальной гипертензии (уровень доказательности C)
IIa	Блокаторы β -адренорецепторов в дозе, титрованной по уровню ЧСС и артериального давления, могут быть рекомендованы перед операцией на крупных сосудах пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, ишемической болезнью сердца или ишемией миокарда, выявленными во время предоперационного обследования (уровень доказательности B)	Блокаторы β -адренорецепторов следует использовать, если пациенту предстоит оперативное вмешательство среднего риска (уровень доказательности C)
	Применение блокаторов β -адренорецепторов в дозе, титрованной по уровню ЧСС и артериального давления, может быть целесообразно перед операцией на крупных сосудах у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, о котором свидетельствуют множественные клинические признаки (уровень доказательности B)	Следует обсудить продолжение терапии блокаторами β -адренорецепторов, назначенными по поводу хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией (уровень доказательности B)
	Применение блокаторов β -адренорецепторов в дозе, титрованной по уровню ЧСС и артериального давления, может быть целесообразно перед операцией высокого или среднего риска у пациентов, которым планируется оперативное вмешательство среднего риска, с выявленными при предоперационном обследовании ишемической болезнью сердца или высоким сердечно-сосудистым риском, о котором свидетельствуют более одного клинического фактора риска (уровень доказательности B)	—
IIb	Остается неопределенной целесообразность применения блокаторов β -адренорецепторов у пациентов, которым предстоит операция среднего или низкого риска или оперативное вмешательство на крупных сосудах при выявленном во время предоперационного обследования единственном клиническом факторе риска при отсутствии ишемической болезни сердца (уровень доказательности C)	Возможно назначение блокаторами β -адренорецепторов пациентам, которым предстоит хирургическое вмешательство низкого риска и у которых есть факторы риска сердечных осложнений (уровень доказательности B)
	Остается неопределенной целесообразность применения блокаторов β -адренорецепторов перед операцией на крупных сосудах у пациентов без клинических факторов риска, не принимающих в данный момент блокаторы β -адренорецепторов (уровень доказательности C)	—
III	Блокаторы β -адренорецепторов не следует использовать у пациентов перед оперативным вмешательством при наличии абсолютных противопоказаний к их применению (уровень доказательности C)	Периоперационное применение блокаторов β -адренорецепторов в высоких дозах без титрации доз не рекомендуется (уровень доказательности A)
	Рутинное применение блокаторов β -адренорецепторов в высоких дозах без титрования дозы нецелесообразно и может быть опасно для пациентов с предстоящим некардиохирургическим вмешательством, не принимающих в настоящее время препараты этой группы (уровень доказательности B)	Не рекомендуется применение блокаторов β -адренорецепторов у пациентов, которым предстоит операция низкого риска при отсутствии факторов риска сердечных осложнений

позволили экспертам ESC и ACC/AHA сформулировать новые рекомендации относительно применения блокаторов β -адренорецепторов в периоперационный период (табл. 3).

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями терапию блокаторами β -адренорецепторов следует начинать приблизительно за месяц (как минимум, за неделю) до запланированной операции. Дозу препаратов следует постепенно увеличивать (титровать) до достижения ЧСС 60–70 в минуту в покое и систолического артериального давления выше 100 мм рт.ст. Учитывая возможность поздних осложнений, лечение блокаторами β -адренорецепторов целесообразно продолжать в течение нескольких месяцев после операции. Противопоказаниями к применению блокаторов β -адренорецепторов являются бронхиальная астма, нарушение сердечной проводимости, брадикардия, артериальная гипотензия, декомпенсированная сердечная недостаточность. Целесообразно применять длительно действующие селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности — бисопролол в начальной дозе 2,5 мг в сутки или метопролола сукцинат в начальной дозе 50 мг в сутки. Очевидно, что можно использовать не только оригинальные препараты, которые изучались в приведенных выше исследованиях, но и сравнимые с ними по эффективности и безопасности генерические.

Литература

1. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery // Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54 (22). — P. e13–e118.
2. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al.; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA) // Eur. J. Anaesthesiol. — 2010. — Vol. 27 (2). — P. 92–137.
3. Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV) // Ann. Surg. — 2009. — Vol. 249. — P. 921–926.
4. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1043–1049.
5. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 1839–1847.
6. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1789–1794.

Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2010, т. 18, №10. Печатается в сокращении.

дайджест

дайджест

дайджест

Уровень С-реактивного белка как показатель риска сердечно-сосудистых заболеваний

За последние годы заметно выросло понимание важности воспалительного компонента в патогенезе развития изменений в сосудах у больных атеросклерозом. С-реактивный белок (СРБ), цитокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и его растворимые рецепторы 1 и 2 типов (sTNF-R1, sTNF-R2) являются биомаркерами воспаления. Группа ученых Гарвардского университета поставила целью определить прогностическую ценность уровня данных веществ в сыворотке крови как независимых маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы провели анализ двух долгосрочных когортных исследований: NHS (Nurses' Health Study) и HPFS (Health Professionals Follow-up Study). Из этих групп были отобраны 249 женщин и 266 мужчин, которые имели инфаркт миокарда или умерли от него в период после забора крови. Были также подобраны контрольные группы, в которые вошли участники NHS и HPFS исследований, не страдавшие сердечно-сосудистыми заболеваниями, и соответствовали исследуемым группам по возрасту, количеству курящих и времени забора образцов крови. По численности контрольные группы были в два раза больше исследуемых (469 женщин и 529 мужчин).

В ходе исследования определялся уровень следующих показателей в сыворотке крови: СРБ, sTNF-R1, sTNF-R2, интерлейкин-6 и др.

Результаты. Обе группы — мужчины и женщины анализировались отдельно. При первичном анализе было определено, что повышение уровня всех биомаркеров воспаления приводит к увеличению риска коронарной болезни сердца. При этом влияние уровня sTNF-R1, sTNF-R2 было показано только для женщин. Далее были проведены многочисленные поправки

на такие факторы риска коронарной болезни сердца как: наличие или отсутствие коронарной болезни сердца у родителей до 60 лет жизни, употребление алкоголя, уровень физической активности, и наличие или отсутствие заместительной гормональной терапии в период менопаузы. После проведения этих поправок зависимость между уровнями биомаркеров воспаления и риска коронарной болезни сердца исчезла, за исключением влияния повышенного уровня СРБ. Наличие у участников исследования СРБ в сыворотке в концентрации 3,0 мг/л давало величину относительного риска 1,79 по сравнению с теми, кто имел концентрацию СРБ 1 мг/л. После поправки на наличие гипертонической болезни и диабета величина относительного риска снизилась до 1,68 при прочих равных условиях. Показательно, что взаимосвязь между высоким уровнем СРБ и риском коронарной болезни сердца была более явной в группах с более низким общим риском коронарной болезни сердца. Например, среди участников исследования, не имевших гипертонической болезни, величина относительного риска, связанного с уровнем СРБ, была 1,87 для женщин и 3,01 для мужчин.

Выводы. Авторы исследования делают вывод, что повышенный уровень биомаркеров воспаления может служить индикатором коронарной болезни сердца и должен учитываться при прогнозировании риска развития данного заболевания. В то время как значимость цитокинов ФНО- α и интерлейкина-6 требует дальнейшего изучения, уровень СРБ уже сейчас может учитываться при диагностике коронарной болезни сердца наряду с другими общепринятыми показателями.

<http://www.med2.ru>



С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.В. Маличенко, Е.Э. Казанцева,
Московский государственный медико-стоматологический университет

Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рамиприла и эналаприла в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин

В 2003 году были впервые опубликованы сведения о снижении сердечно-сосудистой заболеваемости у мужчин в США в течение последних 20 лет при устойчивом ее повышении среди женщин. Абсолютное число женщин, умирающих каждый год от ишемической болезни сердца (ИБС), продолжает возрастать. Пол является одним из предикторов и модуляторов клинических исходов при кардиоваскулярной патологии [1]. С конца XX века количество смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин в Европе превысило таковое у мужчин [1].

Эти удручающие данные характерны для всего спектра сердечно-сосудистой патологии, в том числе для хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Несмотря на несомненные успехи современной кардиологии, ХСН остается синдромом, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью. Прогноз у больных с данной патологией сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями.

Гендерные различия при ХСН связаны с этиологией, патогенезом и даже ответом на фармакотерапию лекарственными средствами различных классов.

Цель работы: сравнительное изучение клинико-гемодинамической эффективности рамиприла и эналаприла у женщин, страдающих ХСН.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 60 женщин, страдающих ХСН неклапанной этиологии, находящихся в постменопаузе.

Критериями включения в исследование являлись возраст до 75 лет; наличие ХСН II–III функционального класса по NYHA; период менопаузы — как минимум 1 год; согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие гемодинамически и клинически значимого клапанного порока сердца; наличие иной клинически значимой патологии, способной повлиять на результаты исследования; наличие противопоказаний к приему ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Пациентки методом простой рандомизации были разделены на две группы. Пациентки первой группы помимо

стандартной терапии ХСН (блокаторы β -адренорецепторов, диуретики, при необходимости — аспирин) получали рамиприл (Хартил, Фармацевтический завод Эгис, Венгрия). Участники второй группы помимо стандартной терапии получали эналаприл (Эналаприл, Хемофарм АД, Сербия или Энан-ЛМ, Ромфарм, Румыния). Терапия продолжалась в течение 6 месяцев. Начальная доза рамиприла составила 2,5 мг, эналаприла — 5 мг в сутки. Титрование дозы препаратов происходило каждые 2 недели по стандартной схеме. Средняя доза рамиприла составила 11,4 мг, эналаприла — 34,2 мг. Клиническая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1.

В план обследования входили сбор анамнеза и демографических характеристик, физикальное исследование, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение функционального класса ХСН.

Функциональный класс ХСН определяли по классификации NYHA и рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности (2006).

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводили на аппарате ALOKA-4000.

Определяли конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу.

Оценка систолической функции ЛЖ (ФВ) производилась по методу дисков (модифицированный метод Simpson). В случае затрудненной визуализации использовалась оценка сократительной способности ЛЖ по данным Эхо-КГ в М-режиме. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ определяли как минимум по одному из скорректированных по возрасту параметров митрального кровотока (отношение E/A, время изволюмического расслабления — IVRT).

Качество жизни оценивали с помощью стандартизированной анкеты, имеющей структуру целочисленной мультиномиальной шкалы «Опросник Миннесотского университета для больных сердечной недостаточностью»



– защищая сосуды, продлевает жизнь...

(Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Выбор этого опросника обусловлен его высокой специфичностью для больных с недостаточностью кровообращения, а также высокой чувствительностью и воспроизводимостью.

Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью 6-минутного теста ходьбы, проводимого по стандартной методике.

Исходно и по окончании лечения определяли содержание в плазме мозгового натрийуретического пептида (МНП) [набор фирмы «BIOMEDICA» (Австрия)]. Забор крови для определения МНП проводился с помощью системы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Для предотвращения протеолиза центрифугирование крови с целью получения плазмы проводилось сразу или после транспортировки на льду при 3000 оборотах в течение 15 минут при температуре +5°C, к полученной плазме добавлялся препарат гордокс из расчета 50 мкл/мл.

У 10 пациенток каждой группы исходно и по окончании лечения определяли концентрацию в крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) «сэндвич»-вариантом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью по исследуемым параметрам.

Уровень фактора фон Виллебранда (фВ) определяли с помощью количественного иммуноферментного метода на анализаторе «Vidas» («Bivax», Франция). Взятие крови производилось путем венопункции в 0,11 моль/л три-натрий цитрат с соблюдением соотношений объемов антикоагулянта и крови (без использования шприца). Кровь центрифугируется для получения плазмы без тромбоцитов, затем переносится в пластиковую пробирку. Реактив для определения фВ представляет собой носитель твердой фазы, покрытый моноклональными иммуноглобулинами против фВ. Принцип исследования сочетает двухшаговый иммуноферментный анализ с конечным флуоресцентным энзимосвязанным анализом. Результат автоматически рассчитывается с помощью прибора относительно калибровочной кривой.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ SPSS 11.5. Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также по величине асимметрии и эксцесса кривой Гаусса. Данные представлены в виде $M \pm m$. Качественные, дискретные количественные и количественные непрерывные при ненормальном распределении величины

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Рамиприл (n=30)	Эналаприл (n=30)
Возраст, лет	61,5 $\pm$ 1,3	59,9 $\pm$ 1,4
Индекс массы тела, кг/м ²	31,5 $\pm$ 2,2	30,7 $\pm$ 3,4
Курение, %	16,7	20
ИБС, %	10	13,3
Артериальная гипертензия, %	93,3	93,3
Сахарный диабет, %	40	33,3
Фибрилляция предсердий, %	6,7	10
Функциональный класс ХСН, %		
• II	70	66,7
• III	30	33,3

оценивали методами непараметрической статистики: критерий Майн–Уитни, χ^2 , ранговый критерий Вилкоксона. Из методов параметрической статистики применялся критерий t-Стьюдента для оценки количественных непрерывных величин при нормальном распределении. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена.

Результаты

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы между собой (табл. 1). Обращали на себя внимание высокая частота избыточной массы тела, довольно высокая частота курения. В качестве причин ХСН ведущее место занимала артериальная гипертензия, доля ИБС была незначительной. Почти у каждой третьей пациентки выявлен сахарный диабет. В обеих группах наиболее часто определялась ХСН II функционального класса.

Исследование закончили все пациентки 1-й группы и 28 пациенток 2-й группы. Причинами досрочного выбывания пациенток из 2-й группы явился сухой кашель. В 1-й группе сухой кашель встречался достоверно реже. Частота побочных эффектов в группах представлена в таблице 2.

Средний функциональный класс ХСН в обеих группах исходно составлял 2,4. На фоне лечения произошло изменение данного показателя в обеих группах: до 1,5 в 1-й группе ($p=0,033$) и до 1,8 — во 2-й ($p=0,047$).

Не выявлено каких-либо достоверных различий между группами по показателям систолического и диастолического АД, а также ЧСС (табл. 3).

Средняя дистанция 6-минутного теста ходьбы исходно составила 341 $\pm$ 21 м в 1-й группе и 345 $\pm$ 28 м — во 2-й. Через 6 месяцев в обеих группах выявлено достоверное улучшение данного показателя: 496 $\pm$ 21 м ($p<0,01$) и 459 $\pm$ 33 м ($p<0,05$) соответственно. В 1-й группе отмечалась тенденция к более высокой толерантности к нагрузке ($p=0,062$; рис. 1).

В таблице 4 представлены результаты Эхо-КГ. Очевидно, что в изучаемой выборке подавляющее количество пациенток имело диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Таблица 2. Частота нежелательных явлений (от общего количества пациенток в группе)

Нежелательное явление	Рамиприл, %	Эналаприл, %
Сухой кашель	6,7	36,6*
Головная боль	10	10
Тошнота	6,7	3,3
Покраснение лица	-	3,3
Головокружение	3,3	-

Примечание: * — $p<0,01$; учитывалась возможность развития одного и того же побочного эффекта у одной пациентки несколько раз в течение исследования.

Таблица 3. Основные показатели гемодинамики

Показатель	Рамиприл (n=30)	Эналаприл (n=30)
Систолическое АД, мм рт.ст.		
исходно	147 $\pm$ 32	149 $\pm$ 37
через 6 месяцев	125 $\pm$ 13	133 $\pm$ 8
Диастолическое АД, мм рт.ст.		
исходно	87 $\pm$ 12	86 $\pm$ 10
через 6 месяцев	78 $\pm$ 3	80 $\pm$ 2
ЧСС в 1 минуту		
исходно	84 $\pm$ 6	88 $\pm$ 4
через 6 месяцев	74 $\pm$ 5	78 $\pm$ 11

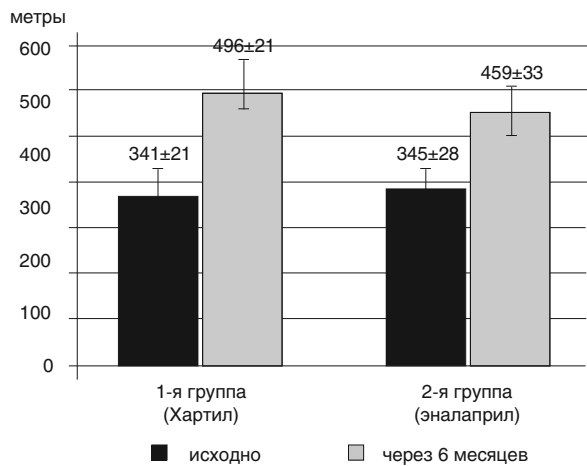


Рисунок 1. Динамика толерантности к физической нагрузке (6-минутный тест ходьбы)

Показатели систолической функции были нормальными практически у всех больных. Терапия ХСН во всех группах привела к некоторому уменьшению толщины стенок и размеров левого желудочка. В 1-й группе отмечено достоверное уменьшение ($p=0,049$) признаков диастолической дисфункции (рис. 2). Кроме того, в конце исследования наблюдали тенденцию к различию по частоте диастолической дисфункции между группами ($p=0,062$).

Исходный балл качества жизни составил в 1-й группе — $51,0 \pm 2,9$, во 2-й — $50,6 \pm 3,0$ балла. После 6 месяцев терапии абсолютные значения уменьшились до $40,7 \pm 1,4$ и $46,7 \pm 1,2$ балла соответственно ($p=0,04$). Больше улучшение качества жизни в 1-й группе связано с изменением толерантности к физической нагрузке и лучшей переносимостью рамиприла по сравнению с эналаприлом (рис. 3).

Уровень МНП у практически здоровых людей составляет $106,4 \pm 25,3$ фпмоль/мл. Исходное содержание МНП в 1-й группе было $268,2 \pm 24,6$ фпмоль/л, во 2-й — $277,4 \pm 19,4$ фпмоль/л. Терапия в течение 6 месяцев приводила к достоверному уменьшению данного показателя в обеих группах ($209,1 \pm 10,8$ и $235,6 \pm 12,2$ фпмоль/л соответственно, $p<0,01$ для обеих групп). При этом в 1-й группе наблюдалось более выраженное снижение данного показателя ($p=0,05$).

Таблица 4. Динамика эхокардиографических показателей

Показатель	Рамиприл, %	Эналаприл, %
ФВ ЛЖ, %		
исходно	49,7±3,5	49,0±4,1
через 6 месяцев	52,9±4,2	51,7±3,6
ЗСЛЖ, см		
исходно	1,2±0,3	1,3±0,3
через 6 месяцев	1,1±0,2	1,1±0,2
МЖП, см		
исходно	1,3±0,1	1,3±0,1
через 6 месяцев	1,2±0,1	1,2±0,1
КСР, см		
исходно	3,6±0,2	3,6±0,2
через 6 месяцев	3,3±0,3	3,2±0,4
КДР, см		
исходно	4,9±0,3	4,8±0,2
через 6 месяцев	4,6±0,5	4,6±0,4
Нарушение соотношения Е/А, %		
исходно	86,7	90
через 6 месяцев	70*	76,7

Примечание: * — $p=0,049$ по сравнению с исходным 78 ± 11 .

В таблице 5 представлены значения изучаемых маркеров воспаления. В изучаемой выборке концентрация воспалительных цитокинов не превышала нормальных значений. На фоне лечения наблюдали недостоверное снижение изучаемых параметров в обеих группах, при этом какие-либо межгрупповые различия отсутствовали.

Исходно содержание фВ в 1-й группе составляло $81,0 \pm 5,1\%$, во 2-й — $78,6 \pm 2,5\%$. На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение данного показателя в группе рамиприла — до $66,2 \pm 2,0\%$ ($p=0,038$). Содержание фВ во 2-й группе не изменилось и составило $74,3 \pm 1,2\%$ ($p<0,05$ при сравнении с группой рамиприла).

Повышение содержания фВ является признаком наличия эндотелиальной дисфункции при диастолической ХСН. На фоне терапии эналаприлом наблюдалась лишь тенденция к улучшению данного показателя ($p=0,059$). Терапия рамиприлом в течение 6 месяцев достоверно уменьшала содержание фВ в крови ($p=0,038$). В 1-й группе концентрация фВ через 6 месяцев терапии была достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p<0,05$). Наибольшее снижение концентрации фВ происходило у курящих женщин и пациенток с сахарным диабетом. Во 2-й группе подобные тенденции отсутствовали.

Обсуждение

Синдром сердечной недостаточности возникает при повреждении или дезадаптации репаративных процессов

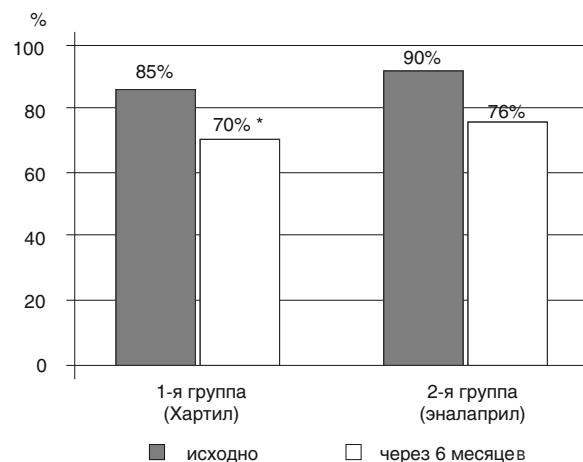


Рис. 2. Частота выявления диастолической дисфункции (Эхо-КГ)
* — $p=0,049$ по сравнению с исходным

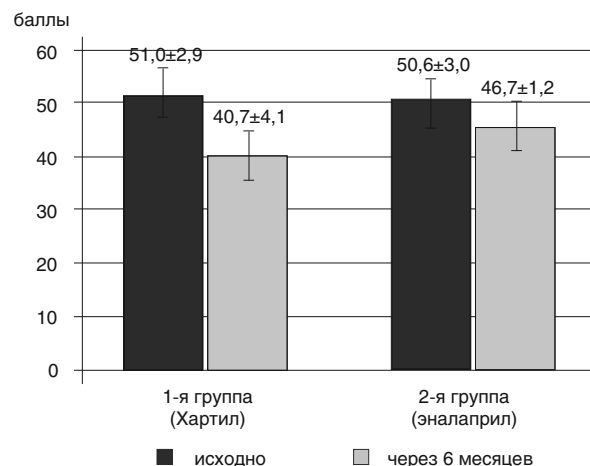


Рис. 3. Динамика качества жизни на фоне лечения (Миннесотский опросник качества жизни)

* — $p=0,04$ по сравнению с эналаприлом

в миокарде, что приводит к изменениям на клеточном и молекулярном уровнях. Эти изменения прямо вызывают нарушения процессов сокращения или релаксации. Конечный результат является комбинацией нейрогормональных и циркуляторных нарушений [1].

Большая пропорция жировой ткани может служить у женщин причиной повышенного объема распределения липофильных лекарственных средств и кардиотоксических веществ [2].

В опытах на животных у самцов наблюдается меньший контрактильный резерв в ответ на схожие уровни механического стресса и степень гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [3]. Известно также, что у спонтанно гипертензивных крыс ГЛЖ в большей степени снижает функциональные характеристики сердца именно у самок [4].

Для женщин характерна нормальная или даже несколько повышенная ФВ в ответ на аортальный стеноз или артериальную гипертензию [5, 6]. При изучении взаимоотношений объем/давление в ЛЖ у пациентов, направленных на катетеризацию сердца, показано, что у женщин конечно-диастолический объем (КДО) достоверно ниже, чем у мужчин [7].

Гендерные различия в наибольшей степени проявляются в типе дисфункции ЛЖ. У женщин гораздо чаще, чем у мужчин, развивается диастолическая дисфункция, а ФВ ЛЖ остается неизменной.

Необходимо также учитывать более пожилую возраст женщин с манифестированной ХСН. Как известно, с увеличением возраста растет процент пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ. Таким образом, превалирование диастолической дисфункции ЛЖ у женщин связано как с особенностью реакции женского сердца на повреждающие факторы, так и с гендерными особенностями возрастного распространения ХСН.

Крайне важно подчеркнуть, что различия в ответе кардиомиоцитов на повреждающие факторы играют определяющую роль в процессе возникновения ХСН. Это в полной мере относится к ремоделированию ЛЖ. ГЛЖ у женщин обычно развивается по концентрическому типу, тогда как для мужчин характерен эксцентрический тип гипертрофии [8].

Гендерные различия характерны и для процессов старения сердца. У мужчин в большей степени активны некротические и апоптотические сигнальные системы [9]. Миокард женщин менее уязвим при старении. Так, у женщин в течение всей жизни общее количество кардиомиоцитов остается практически неизменным, тогда как у мужчин при старении наблюдается гибель миоцитов и реактивная гипертрофия [10].

Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических работ убедительно показывают наличие гендерных особенностей в активности ренин-ангиотензиновой системы [3]. Эстрогены

способствуют снижению активности ренина, АПФ и рецепторов ангиотензина II 1-го типа [11]. Менструальные циклы определяют широкие колебания содержания воды в тканях; повышение уровня эстрадиола ведет к задержке не только воды, но и соли, а гломерулярная фильтрация, как и клиренс креатинина, у женщин ниже, чем у мужчин [12]. Однако большинство случаев сердечной недостаточности развивается у женщин уже в период менопаузы, что уменьшает протективное влияние эстрогенов на сердце и сосуды.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — обязательный элемент лечения ХСН, независимо от ее этиологии, возраста и пола пациентов. Тем не менее, эффективность ИАПФ у женщин значительно ниже, чем у мужчин. Особенно это касается влияния ИАПФ на клинические исходы ХСН (табл. 6).

При сердечной недостаточности, развившейся после инфаркта миокарда, достоверное снижение смертности (на 32%) наблюдалось только при применении рамиприла у женщин [14]. При этом ИАПФ независимо от пола эффективны в одинаковой степени как средства вторичной профилактики, а также у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистой смертности.

Эти результаты, во-первых, могут быть обусловлены особенностями функционирования АПФ в женском организме. Во-вторых, они могут быть связаны с особенностями формирования выборки (небольшой долей женщин). Кроме того, сердечная недостаточность у женщин имеет несколько иную картину, в частности — высокая частота диастолической дисфункции, меньшее количество пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. Возможно, что все эти факторы в комплексе модулируют такие гендерные различия в действии препаратов данной группы.

Различия в действии ИАПФ связаны с особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики. Мы предположили, что **рамиприл (Хартил), обладающий значительным эндотелий-протективным эффектом, будет более эффективным, чем «классический» ИАПФ эналаприл.**

Несомненные различия выявлены в переносимости препаратов. На фоне применения рамиприла достоверно реже развивался такой побочный эффект, как сухой кашель. Это позволило всем пациентам, принимавшим рамиприл, завершить исследование. Данный факт наряду с более выраженным изменением толерантности к физической нагрузке привел к тому, что качество жизни пациенток на фоне терапии рамиприлом было достоверно выше, чем при использовании эналаприла.

Использование в схеме терапии ХСН рамиприла более значимо улучшает диастолическую функцию ЛЖ. Полученные данные свидетельствуют об улучшении

Таблица 6. Снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в клинических исследованиях ХСН с применением ИАПФ [13]

Исследование	Относительный риск (95% ДИ): мужчины	Относительный риск (95% ДИ): женщины
CONSENSUS	0,61 (0,44-0,85)	1,14 (0,68-1,90)
SAVE	0,80 (0,68-0,95)	0,99 (0,67-1,47)
SMILE	0,61 (0,39-0,96)	0,74 (0,47-1,18)
SOLVD-Prevention	0,90 (0,77-1,05)	1,15 (0,74-1,78)
SOLVD-Treatment	0,89 (0,80-0,99)	0,86 (0,67-1,09)
TRACE	0,79 (0,68-0,91)	0,90 (0,74-1,11)
Общие данные	0,82 (0,74-0,90)	0,92 (0,81-1,04)

Таблица 5. Динамика маркеров воспаления в изучаемой выборке

Показатель, пг/мл	Рамиприл (n=10)	Эналаприл (n=10)
ИЛ-6		
исходно	3,2±0,5	3,0±0,6
через 6 месяцев	1,7±1,0	1,9±1,2
ФНО-α		
исходно	8,0±4,6	8,2±2,0
через 6 месяцев	5,9±4,1	6,4±1,2

параметров трансмитрального кровотока. Терапия эналаприлом не влияет на данный показатель.

Достоверные различия в концентрации МНП свидетельствуют в пользу более длительного и мощного нейрорегуляторного влияния рамиприла по сравнению с эналаприлом на женщин, страдающих ХСН.

Наиболее интересные результаты получены при изучении фВ, который впервые в качестве маркера дисфункции эндотелия использовали В. Вонг и соавторы [15]. Гипотеза базировалась на наблюдении, что пациенты с периферическим атеросклерозом имели повышенный уровень фВ, и степень его повышения коррелировала с распространенностью поражения сосудов. В дальнейшем связь повышения концентрации фВ в крови со степенью повреждения эндотелия сосудов была доказана в ряде экспериментов при эндотоксинемии и механическом повреждении эндотелия [16]. При механическом нарушении целостности эндотелия сонной артерии также наблюдали повышение экспрессии фВ после баллонной ангиопластики.

Фактор Виллебранда синтезируется клетками эндотелия и циркулирует в плазме крови со средним периодом полураспада около 18 часов [17]. В организме человека фВ выполняет несколько функций. Во-первых, он образует нековалентный комплекс с VIII фактором свертывания в плазме. Этот комплекс необходим для стабилизации VIII фактора в кровотоке и для его участия в образовании тромба. Во-вторых, он играет роль своеобразного мостика между субэндотелиальными структурами поврежденной стенки сосуда и тромбоцитами, а также между отдельными тромбоцитами на этапах адгезии, распластывания и агрегации тромбоцитов [18, 19]. Особая роль фВ в гемостазе определяется его структурой, представляющей собой серию различных по размеру (от 500 тыс до 20 млн Да) мультимеров, состоящих из многократно повторяющихся субъединиц. В них имеются домены связывания с гликопротеиновыми (GP) рецепторами тромбоцитов (Ib и IIb/IIIa), коллагеном, гепарином, VIII фактором свертывания.

Фактор Виллебранда имеет две группы активных центров: первые — для соединения с коллагеном и гликозаминогликаном субэндотелиального матрикса, вторые — для связи со специфическими тромбоцитарными рецепторами. Согласно современным представлениям фВ взаимодействует, в первую очередь, с коллагеном и микрофибриллами субэндотелия, в результате чего происходят конформационные изменения, необходимые для последующего присоединения к GP Ib тромбоцитов. Таким образом, фВ становится своеобразным мостиком между тромбоцитом и оголенным субэндотелиальным слоем. Такое его соединение с тромбоцитарными рецепторами приводит к дальнейшей активации тромбоцитарных комплексов IIb/IIIa. При этом последние приобретают способность присоединять как фибриноген, так и фВ. Современными исследованиями установлено, что в атеросклеротически измененных артериях наибольшую роль в агрегационных процессах тромбоцитов играет связь фВ с гликопротеинами GP IIb/IIIa [19, 20]. Поэтому увеличение содержания фВ в плазме наряду с повышением концентрации фибриногена можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции.

Синтез фВ осуществляется с некоторым «избытком»; не принимающие участия в физиологических функциях молекулы фВ накапливаются во внутриклеточных

органеллах клеток эндотелия — тельцах Weibel-Palade. В них фВ подвергается посттрансляционной модификации, мультимеризации, а при необходимости может быть быстро мобилизован [21, 22].

Около 15% циркулирующего в крови фВ содержится в тромбоцитах, куда он пассивно попадает на этапе «отшнуровывания» тромбоцитов от мегакариоцитов, в которых происходит синтез фВ. Тромбоцитарный фВ не обменивается с плазменным фактором *in vitro* и *in vivo* и не оказывает существенного влияния на концентрацию фВ в плазме. Доказательством этого были результаты эксперимента по пересадке костного мозга свиньям с дефицитом фВ [23]. Донорский костный мозг вырабатывал тромбоциты, содержащие нормальное количество фВ, но в плазме уровень фВ не изменился. Кроме того, такой маркер активации тромбоцитов, как α -тромбоглобулин, не коррелирует с уровнем фВ [24]. Применение ацетилсалициловой кислоты в целях снижения функциональной активности тромбоцитов значительно снижает уровень α -тромбоглобулина, не влияя на содержание фВ [25]. Это является еще одним доказательством эндотелиального происхождения фВ.

Таким образом, данные, представленные в литературе, свидетельствуют о том, что уровень фВ в крови является маркером дисфункции эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Содержание фВ в нашей работе было наиболее высоким у курящих пациенток и женщин с сахарным диабетом, т.е. при состояниях, сопровождающихся активацией эндотелия и формированием эндотелиальной дисфункции. Терапия рамиприлом, в отличие от эналаприла, способствовала достоверному снижению фВ, что является признаком уменьшения дисфункции эндотелия. У пациенток из группы высокого риска наблюдали наиболее выраженное уменьшение данного показателя. По сравнению с применением эналаприла терапия рамиприлом позволяла добиться достоверно лучшего изменения показателей диастолической функции ЛЖ, толерантности к физической нагрузке, качества жизни.

Через 6 месяцев в 1-й группе (Хартил) по сравнению со 2-й группой (эналаприл):

- сухой кашель встречался достоверно реже;
- отмечалась тенденция к более высокой толерантности к нагрузке;
- наблюдалось достоверное уменьшение признаков диастолической дисфункции;
- уменьшалось содержание фВ в крови, который является признаком эндотелиальной дисфункции при диастолической ХСН.

Заключение

Использование рамиприла в схеме лечения женщин, страдающих ХСН, позволяет уменьшить степень диастолической дисфункции ЛЖ. Это проявляется улучшением переносимости физической нагрузки, снижением функционального класса ХСН, улучшением качества жизни и снижением степени эндотелиальной дисфункции. Применение рамиприла сопровождается низкой частотой развития побочных эффектов, что повышает приверженность лечению и его эффективность.

Список литературы находится в редакции.



ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

АРИТМІЛ

Стабілізація серцевого ритму

Amiodaron

- Антиаритмічний засіб
ІІІ класу
- Антиангінальний ефект
- Препарат вибору
при різних порушеннях
ритму серця

Показання до застосування:

- надшлуночкова тахіаритмія
- синдром Вольфа – Паркінсона –
Уайта
- шлуночкова тахіаритмія
- тріпотіння передсердь
- синусова тахікардія
- екстрасистолії (надшлуночкова і
шлуночкова)
- профілактика нападів
стенокардії у пацієнтів з
порушеним серцевим ритмом

Р. с. № UA/1438/02/01 від 10.12.09





М.Ю. Гиляров, В.А. Сулимов,
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Амиодарон как средство неотложного лечения нарушений ритма сердца

Созданный почти полвека назад как средство для лечения стенокардии, вскоре амиодарон начал широко применяться как средство профилактики многих нарушений ритма сердца. В качестве антиаритмического препарата амиодарон продемонстрировал уникальную, до сих пор не превзойденную эффективность, породив высказывание: «Есть амиодарон и есть другие антиаритмики». Тем не менее, когда речь заходит об амиодароне, говорят прежде всего о способности этого препарата предупреждать возникновение пароксизмов аритмии и в меньшей степени — о его использовании для восстановления синусового ритма. Отчасти такой «перекос» объясняется сложной, если не сказать таинственной, фармакокинетикой амиодарона. Препарат обладает высокой липофильностью и большим объемом распределения, что ведет к длительному периоду полувыведения — от 20 до 100 дней. Кроме того, существуют выраженные индивидуальные различия в плазменной концентрации как амиодарона, так и его активного метаболита — дезэтиламиодарона, определяющие антиаритмическую эффективность препарата [1]. В целом считается (отчасти справедливо), что амиодарон — препарат «медленный» и для наступления эффекта при его применении требуется значительное время.

Между тем при внутривенном введении и при использовании высоких нагрузочных доз амиодарона в таблетированной форме можно достичь терапевтических концентраций препарата в крови в достаточно короткие сроки.

Это позволяет применять амиодарон как средство для восстановления синусового ритма у пациентов с тахикардиями, в том числе в экстренных ситуациях.

В настоящее время имеется значительное количество исследований как плацебо-контролируемых, так и сравнивающих амиодарон с другими препаратами при купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. Однако различный дизайн этих работ, различные сроки наблюдения и разные критерии оценки действенности препарата ограничивают понимание истинной эффективности амиодарона для восстановления синусового ритма при этом виде аритмии.

Внутривенное введение амиодарона возможно как в виде болюса, так и в виде инфузии. В различных исследованиях применялись разнообразные схемы введения амиодарона. Так, доза при болюсном введении варьировала от 3 до 7 мг/кг, а при инфузии — от 900 до 3000 мг в сутки. В большинстве исследований амиодарон вводился в виде болюса с последующей инфузией в течение суток. По данным этих исследований эффективность амиодарона составляет от 39 до 64% при исключительно болюсном введении и от 55 до 95% — при сочетании болюса и последующей инфузии [2].

На эффективность амиодарона влияла продолжительность эпизода фибрилляции предсердий, размер левого предсердия, характер включенной в исследование популяции, доза препарата.

При сравнении с плацебо было показано, что значительное преимущество амиодарона достигается только при использовании достаточно больших доз (свыше 1500 мг в сутки). В исследовании E. Galve и соавторов амиодарон, применявшийся в дозе 5 мг/кг в виде болюса с последующей инфузией 1200 мг в сутки, по эффективности не отличался от плацебо. Частота восстановления ритма в группе плацебо была необычайно высока — 60% (в группе амиодарона — 68%). Кроме того, в группе плацебо продолжительность приступа аритмии была, хотя и недостоверно, но меньше, чем в группе амиодарона [3].

С другой стороны, частота восстановления синусового ритма свыше 90% была достигнута в тех работах, где доза амиодарона была высокой (более 1600 мг). Наибольшую эффективность (92%) амиодарон продемонстрировал в исследовании Z.Y. Ноу и соавторов, в котором доза составила 125 мг/ч, т. е. 3000 мг в сутки [4].

В большинстве исследований восстановление ритма наступало в течение 6–8 часов после начала введения препарата, т. е. через достаточно большой срок [2]. Однако фибрилляция предсердий нередко требует от врача экстренных действий, в таких случаях (нестабильная гемодинамика, ангинозный приступ) прибегают к электрической кардиоверсии. У значительного же большинства пациентов с пароксизмом фибрилляции предсердий имеется довольно

большой запас времени, в течение которого амиодарон успевает подействовать. Кроме того, благодаря своему блокирующему влиянию на β -адренорецепторы и медленные кальциевые каналы амиодарон способен урежать частоту сокращений желудочков при фибрилляции предсердий.

Все это делает оправданным применение таблетированной формы амиодарона для восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий. Этот подход не слишком распространен в нашей стране и требует достаточно большой дозы препарата — 30 мг/кг (т.е. пациент с массой тела 80 кг должен принять 12 таблеток одновременно). В исследовании К. Reuhkurinen и соавторов синусовый ритм при использовании такой схемы восстанавливался через 8 часов у 50%, а через 24 часа — у 87% пациентов. В группе плацебо синусовый ритм восстанавливался через 8 часов у 20%, через 24 часа — у 35% пациентов (все различия статистически достоверны). При этом синусовый ритм восстанавливался в среднем через 8,7 часа в группе амиодарона и через 7,9 часа в группе плацебо (различия не были достоверны) [5].

В реальной жизни нередко приходится сталкиваться со случаями восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, которым амиодарон назначается перед планируемой электрической кардиоверсией. В существенном проценте случаев ритм восстанавливается на фоне приема амиодарона, особенно если используются высокие нагрузочные дозы — 1200–1800 мг в сутки.

Амиодарон при использовании для купирования пароксизма фибрилляции предсердий обладает достаточно хорошей переносимостью. Тяжелые проаритмические эффекты (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) на фоне его применения практически не возникают. Наиболее часто регистрируется брадикардия (как правило, бессимптомная) и артериальная гипотензия. Последняя чаще возникает на фоне быстрого внутривенного введения препарата в больших дозах (не стоит забывать, что препарат создавался для лечения артериальной гипертензии и стенокардии). Достаточно частым осложнением внутривенного введения амиодарона (до 16%) являются флебиты. При пероральном приеме больших доз амиодарона часто развиваются диспепсические явления.

Следует отметить тот факт, что амиодарон хорошо переносится пациентами с выраженными структурными изменениями миокарда и сердечной недостаточностью. Случаи усугубления сердечной недостаточности на фоне применения амиодарона достаточно редки.

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейской ассоциации кардиологов, изданными в 2006 г., амиодарон следует использовать для восстановления ритма при фибрилляции предсердий длительностью менее 7 дней (уровень Ia, класс I). Хотя в этих рекомендациях указаны препараты с более высоким уровнем доказательности, все они, кроме пропафенона, в нашей стране не зарегистрированы, а пропафенон не зарегистрирован в виде формы для внутривенного введения. Если говорить о фармакологической кардиоверсии пароксизма фибрилляции предсердий продолжительностью более 7 дней, здесь выбор вообще сводится только к амиодарону, так как дофетилид и

ибутилид в РФ не зарегистрированы, а пропафенон не обладает достаточной эффективностью или недостаточно изучен в этом отношении [6].

Последнее подтверждается и данными мета-анализа 21 исследования по восстановлению синусового ритма при фибрилляции предсердий с помощью амиодарона. Относительный риск восстановления синусового ритма в группе с длительностью пароксизма более 48 часов составил 4,33 (95% ДИ 2,76–6,77), а в группе с длительностью пароксизма менее 48 часов — только 1,40 (95% ДИ 1,25–1,57) по сравнению с контролем [7].

Оправдано применение амиодарона и в экстренных ситуациях. Так, при некупирующейся желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков внутривенное введение 300 мг амиодарона увеличивало число пациентов, доставленных живыми в стационар по сравнению с внутривенным введением лидокаина. В группе амиодарона доля выживших составила 22,8%, а в группе лидокаина — 12,0%, отношение шансов 2,17 (95% ДИ 1,21–3,83, $p=0,009$). В связи с этим согласно Европейским рекомендациям по сердечно-легочной реанимации амиодарон является препаратом выбора в этой ситуации. При проведении реанимационных мероприятий амиодарон вводят в дозе 300 мг болюсно, если три попытки дефибрилляции были неэффективными. Если аритмия рецидивирует, дополнительно вводят еще 150 мг с последующей инфузией 900 мг за 24 часа [8, 9]. Следует отметить, что в экстренных ситуациях вполне безопасно введение препарата без разведения [10].

Введение амиодарона возможно и как один из подходов при лечении тахикардий с широкими комплексами в тех случаях, когда гемодинамика пациента остается стабильной. Препарат не противопоказан и при сочетании синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта и фибрилляции предсердий. В этих случаях рекомендуемая доза составляет 150–300 мг болюсно [11].

Подводя итог, можно заключить, что амиодарон — высокоэффективный препарат, который может быть использован для лечения практически всех видов нарушений ритма сердца. Он демонстрирует свою эффективность не только как средство профилактики, но и как препарат экстренной помощи. Амиодарон особенно незаменим в случаях наличия выраженных структурных изменений миокарда, при острой фазе инфаркта миокарда и при сердечной недостаточности, а также при лечении нарушений ритма сердца у тяжелых пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

Литература

1. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Амиодарон в XXI веке // Врач. — 2006. — №4. — С. 78–87.
2. Khan I.A., Mehta N.J., Gowda R.M. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation // Int. J. of Cardiology. — 2003. — Vol. 89. — P. 239–248.
3. Galve E., Rius T., Ballester R. et al. Intravenous Amiodarone in Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation: Results of a Randomized, Controlled Study // J. of the American College of Cardiology. — 1996. — Vol. 27. — P. 1079–1082.
4. Hou Z.Y., Chang M.S., Chen C.Y. et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone: A randomized, digoxin-controlled study // Eur. Heart J. — 1995. — Vol. 16. — P. 521–528.

Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2009, т. 17, №8. Печатается в сокращении.



А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.О. Осия, Д.А. Грязнов,
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Антиагреганты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе острого коронарного синдрома (ОКС), ишемического инсульта, перемежающейся хромоты и т.д. ОКС в 95% случаев развивается в результате формирования тромба в коронарной артерии, что подтверждается данными аутопсии умерших в первые три часа от начала развития болевого синдрома и результатами коронарографического исследования у больных, поступивших в стационар в первые часы развития миокардиальной катастрофы [1–4].

В патогенезе ишемических болезней органов и систем человеческого организма — ИБС (в том числе ОКС), ишемического мозгового инсульта, гангрены конечностей и других нарушений кровоснабжения органов и тканей — значительное место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем и нарушение реологических параметров крови. При повреждении эндотелия сосудов различной этиологии происходит формирование тромба и вследствие этого — критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие (частичная или полная окклюзия). В нарушениях реологических параметров крови агрегационное состояние тромбоцитов и эритроцитов играет важнейшую роль.

Современное лечение и профилактика сердечно-сосудистых осложнений, в частности ОКС и инфаркта миокарда (ИМ), невозможны без четкого представления механизмов тромбообразования, материальным субстратом которого являются тромбоциты, эритроциты, фибрин. В процессе тромбообразования тромбоцит проходит четыре стадии: стадию активации, стадию секреции (высвобождения активных биологических веществ — тромбоксанов, аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa), стадию агрегации и стадию адгезии (рис. 1). Эти процессы (макро- и микротромбообразование) особенно бурно проявляются при дестабилизации коронарного

кровотока — ОКС, включая ИМ. В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов: наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и «обнажению» коллагена — одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности, с главным стимулятором адгезии — коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб.

Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном A_2 (TxA_2) — продуктом метаболизма арахидоновой кислоты. В результате активации тромбоцитов происходит высвобождение (секреция) из последних биологически активных веществ (АДФ, TxA_2 , серотонина) и лабильная мембрана тромбоцита с образованием на ее поверхности гликопротеидных (ГП) IIb/IIIa рецепторов под действием АДФ и TxA_2 .

Агрегация тромбоцитов — образование тромбоцитарных конгломератов в плазме крови, которое происходит при активации и взаимодействии ГП IIb/IIIa рецепторов, через образование фибриновых мостиков между тромбоцитами.

Адгезия — прилипание тромбоцитарных конгломератов к поврежденной интимае сосудов, которое контролируется фактором Виллебранда (fWb) (см. рис. 1).

Таким образом, агрессивная активация тромбоцитов — ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений (ССО), во многом определяющий выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды), поэтому терапия и профилактика ССО с помощью антиагрегационных препаратов является патогенетически обоснованной.

В настоящее время выделяют две группы анти-тромбоцитарных препаратов, в основе разделения которых

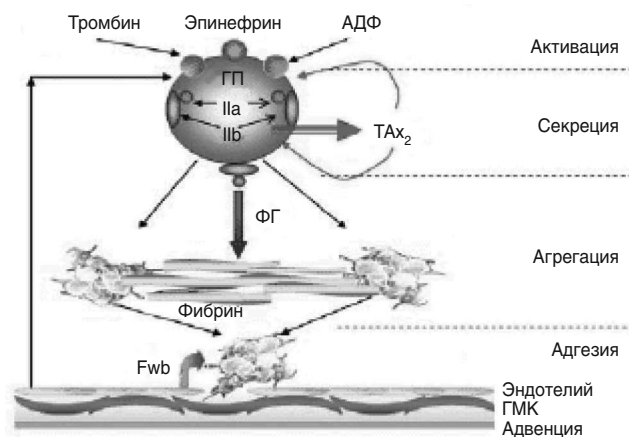


Рис. 1. Схема этапов активации, агрегации и адгезии тромбоцитов

лежат принципы доказательной медицины, использующие понятия эффективности и наличие побочных эффектов:

- первая группа — антитромбоцитарные препараты, применение которых не рекомендуется для практической кардиологии вследствие отсутствия доказательной основы их преимуществ перед ацетилсалициловой кислотой (АСК), неэффективности и потенциальной опасности: сульфинпиразон, дипиридамол, простаглицин, блокаторы синтазы тромбоксана A₂, неселективные ингибиторы циклооксигеназы (иЦОГ-1 и 2), антагонисты рецепторов тромбоксана A₂ для приема внутрь;
- вторая группа — антитромбоцитарные препараты, составляющие основу современной антитромбоцитарной терапии: АСК, тиаенопиридины (клопидогрел — Листаб 75, тиклопидин) и блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов (абиксимаб, эптифибатид, тирофибан) [1, 3].

АСК, дипиридамол, сульфинпиразон обладают рядом побочных эффектов, которые снижают их терапевтический эффект. АСК и другие нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин) действуют на уровне метаболизма арахидоновой кислоты, в больших дозах (АСК — от 300 до 500 мг) — одновременно блокируют синтез простаглицлинов, что косвенно может поддерживать агрегационное состояние тромбоцитов в результате количественного уменьшения простаглицлинов и их дезагрегационного эффекта [3].

Имеются указания, что некоторые ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают риск развития коронарных осложнений у больных с различным сердечно-сосудистым риском (SCORE), повышают риск развития сердечной недостаточности и артериальной гипертензии (АГ) [1, 3].

В настоящее время группа тиаенопиридинов — синергистов АСК — представляет особый интерес для практической медицины. Экспериментальные исследования механизмов действия тиаенопиридинов показали, что препараты высокоэффективны только *in vivo*. Тиклопидины ингибируют обе фазы — агрегацию и адгезию тромбоцитов. Тиаенопиридины также тормозят активацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, адреналином, тромбином и серотонином. При этом в отличие от АСК они не затрагивают метаболизм арахидоновой кислоты и, таким образом, не влияют на синтез простаглицлина эндотелием сосудов.

Тиаенопиридины повышают пластичность (деформируемость) эритроцитов, способствуя улучшению реологических свойств крови и микроциркуляции, что подтверждено

в наших исследованиях: увеличение электрофоретической подвижности эритроцитов под действием тиклопидина в дозе 400 мг в сутки; одновременно препарат понижает вязкость крови, снижая фибриноген плазмы.

Сегодня накоплен значительный клинический опыт применения тиаенопиридинов при различных сердечно-сосудистых патологиях: ОКС, инсульт головного мозга, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, диабетическая ангиопатия [3, 4].

По данным исследования TASS (Ticlopidine Aspirine Stroke Study), которое было выполнено с целью сравнения профилактической активности тиклопидина (500 мг в сутки) и АСК (1300 мг в сутки) у больных ИБС, эффективность тиклопидина была значительно выше при меньшем количестве побочных эффектов: риск развития инсультов и ИМ в группе тиклопидина был на 24% меньше в первый год наблюдения по сравнению с группой пациентов, принимавших только АСК в указанной дозе. В исследованиях CATS (Canadian-American Ticlopidin Study), в ходе которых лечение тиклопидином получали 1053 пациента, перенесшие за последние 4 месяца эпизоды ишемических приступов, продемонстрировано уменьшение риска развития ИМ, повторного инсульта и сосудистой смерти на 30,2%. Наилучшие результаты получены при комбинированном лечении тиаенопиридинами в сочетании с АСК, что позволило уменьшить терапевтические дозы указанных препаратов, снизить количество побочных эффектов (кровотечения) и удешевить лечение.

Сходные результаты представлены французскими исследователями Y.C. Aisan и соавторами, а также в шведском многоцентровом исследовании STIM. Французские исследователи наблюдали за 169 пациентами, в исследование STIM было включено 687 пациентов с перемежающейся хромотой. Назначение тиклопидина проводилось по стандартной методике — 250 мг с добавлением 75–100 мг АСК в сутки. В обеих группах наблюдения количество сосудистых осложнений снизилось на 38–40%, с одновременным улучшением периферического кровотока [3–5, 7, 10]. Таким образом, в настоящее время наиболее предпочтительным по сравнению с монотерапией с точки зрения эффективности при профилактике эпизодов ишемии, развития ИМ и стоимости лечения является использование тиаенопиридинов в сочетании с АСК (100 мг в сутки), так как они являются мощными ингибиторами агрегации и адгезии тромбоцитов и эритроцитов, следовательно — эффективными антитромботическими средствами, применяющимися в кардиологической практике с минимальными побочными эффектами.

Современный препарат — клопидогрел (из группы тиаенопиридинов), как и тиклопидин, предотвращает развитие осложнений после проведения ангиопластики коронарных артерий со стентированием. Однако переносимость клопидогрела лучше, при его применении наблюдается меньшее количество побочных эффектов [5]. В ряде исследований продемонстрированы лучшие результаты при применении клопидогрела, в частности, менее выраженные побочные явления и их частота. Однако не было выяснено, позволяет ли его использование уменьшить количество рестенозов. Для решения этой проблемы доктор E.J. Topol с коллегами из клиники Кливленда провели мета-анализ результатов 3 рандомизированных

исследований и 7 исследований, проведенных медицинскими центрами. Цель этих исследований — сравнение результатов использования тиклопидина и клопидогрела у больных, прошедших ангиопластику со стентированием. Общее число пациентов — 13 955 человек. При применении клопидогрела количество осложнений составило 2,1%, при применении тиклопидина — 4,04% ($p < 0,001$), смертность составила 1,09% в группе тиклопидина и 0,48% в группе клопидогрела ($p < 0,003$). Лучшие результаты при использовании клопидогрела могут объясняться более ранним началом его действия (влияние на тромбоцитарное звено) и лучшей переносимостью. «Это исследование продемонстрировало, что комбинация клопидогрел + АСК должна стать стандартной при лечении пациентов после ангиопластики», — заявил доктор Е.Е. Topol [5, 6].

Клопидогрел ингибирует агрегационную активность тромбоцитов, селективно блокирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов и активацию гликопротеинового комплекса рецепторов IIb/IIIa , таким образом опосредованно ингибируя агрегацию тромбоцитов (рис. 2). Клопидогрел необратимо изменяет АДФ-рецепторы тромбоцита, в связи с чем тромбоциты остаются нефункциональными на протяжении всей своей жизни (приблизительно 7–10 дней), а восстановление нормального коагуляционного потенциала крови происходит по мере появления новых тромбоцитов. Поэтому агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 7 дней после прекращения приема клопидогрела.

После приема внутрь в дозе 75 мг клопидогрел быстро абсорбируется из пищевого канала и биотрансформируется в печени под действием изоферментов цитохромной системы P450 (в частности, под действием ферментов CYP3A4, CYP3A5) до двух основных метаболитов: неактивного — SR26334 и активного (рис. 3). Активный метаболит быстро связывается с тромбоцитами, поэтому его концентрация и концентрация клопидогрела в плазме крови практически не определяются. Неактивный карбоксильный метаболит клопидогрела SR26334 обратимо связывается с белками крови, составляет около 85% циркулирующего в плазме соединения, его концентрация находится в линейной зависимости от принятой дозы: через 2 часа после приема начальной дозы 75 мг не достигает предела измерения (0,025 мкг/л), после

повторных приемов в дозе 75 мг составляет около 3 мг/л и приблизительно через 1 час после приема клопидогрел и его основной метаболит необратимо связываются с белками плазмы крови *in vitro* (98% и 94% соответственно). После приема внутрь ^{14}C -меченого клопидогрела около 50% принятой дозы выделяется с мочой и приблизительно 46% — с калом в течение 12 часов после приема ($T_{1/2}$ основного метаболита составляет 8 часов) [2, 3, 8].

Концентрация основного метаболита в плазме значительно выше у пожилых (старше 75 лет) по сравнению со здоровыми добровольцами молодого возраста. Однако более высокие концентрации в плазме не сопровождались изменениями в агрегации тромбоцитов и во времени кровотечения. Концентрации основного метаболита в плазме крови при приеме 75 мг в сутки оказались более низкими у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (КК 5–15 мл/мин) по сравнению с больными с заболеваниями почек средней тяжести (КК 30–60 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Хотя ингибирующий эффект на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов оказался сниженным (25%) по сравнению с таким же эффектом у здоровых добровольцев, время кровотечения увеличилось в такой же мере, как и у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Статистически значимое и зависящее от дозы торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 часа после приема внутрь разовой дозы клопидогрела — 75 мг. Повторный прием дозы 75 мг приводит к значительному торможению агрегации тромбоцитов. Эффект усиливается прогрессивно и стабильное состояние достигается через 3–7 дней. При этом средний уровень торможения агрегации под действием дозы 75 мг составляет 40–60%.

Область применения клопидогрела:

- профилактика атеротромботических нарушений у больных с окклюзирующим атеросклерозом магистральных сосудов, перенесших ИМ, ишемический инсульт или диагностированные заболевания периферических артерий;
- у больных с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q), в комбинации с АСК;
- интервенционная кардиология (баллонная дилатация, стентирование).

При стабильной стенокардии стартовое лечение клопидогрелом назначается в дозе от 75 до 150 мг (при резистентности к препарату) 1 раз в сутки независимо от приема пищи. У больных с ОКС без подъема сегмента ST

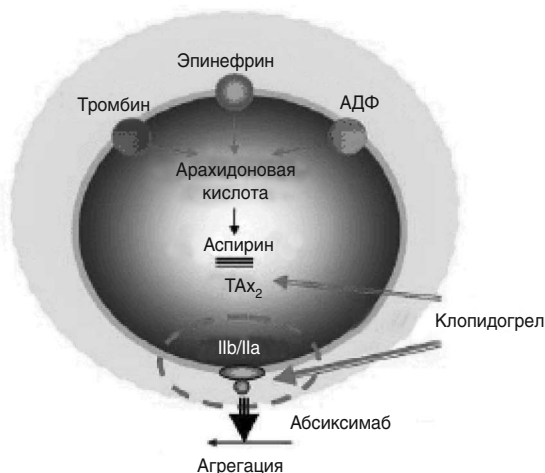


Рис. 2. Точка приложения клопидогрела при ингибировании агрегационной активности тромбоцитов

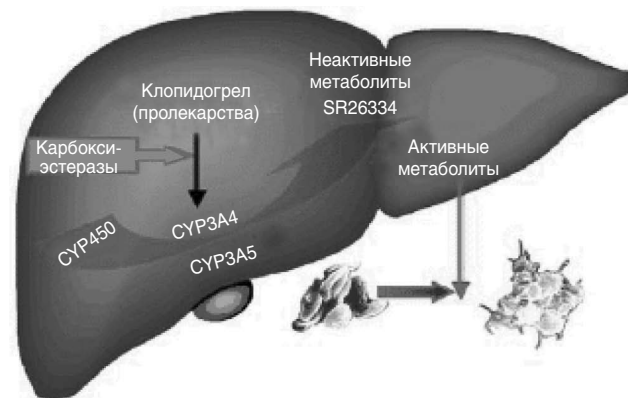


Рис. 3. Схема метаболизма клопидогрела

лечение клопидогрелом должно быть начато однократной дозой 300 мг, затем продолжено дозой 75 мг в сутки в сочетании с АСК в дозе 75–325 мг в сутки. В случаях с ОКС у больных с планируемыми пластическими вмешательствами на коронарных артериях (баллонная ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование) за 2–4 часа назначают нагрузочную дозу клопидогрела от 600 до 900 мг 1 раз в сутки. При разовом приеме внутрь в дозе 600 мг (количество, эквивалентное 8 стандартным таблеткам по 75 мг) здоровыми добровольцами побочные явления не отмечены, при этом время кровотечения увеличилось в 1,7 раза, что соответствует величине, зарегистрированной после приема терапевтической дозы (75 мг в сутки) [6, 8, 11].

По данным проспективного исследования CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart) среди 93 045 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST применение клопидогрела в ранние сроки после начала заболевания приводит к значительному снижению госпитальной летальности без существенного повышения риска кровотечений. По данным Европейского регистра при ИМ с подъемом сегмента ST длительное применение клопидогрела в сочетании с АСК (по сравнению с монотерапией АСК) сопровождалось снижением риска внезапной смерти как в группе пациентов, получавших тромболитическую терапию, так и у больных, которым не проводилась искусственная реперфузионная терапия [2, 5, 6, 11].

В настоящее время интенсивно изучаются клинические результаты применения клопидогрела при различных вариантах коронарной ангиопластики у больных ИБС как в виде монотерапии, так и при сочетании с АСК. Накопленный опыт наблюдения (от 28 дней до 18 месяцев) за 91 744 пациентами с ОКС, которым проводилось стентирование, позволил в 2007 году в рекомендациях Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества постулировать применение клопидогрела в виде нагрузочной дозы — 300 мг за 24 часа до ангиопластики. После инвазивной процедуры экспертами рекомендовано продолжить прием клопидогрела и АСК в течение месяца (при имплантации металлического стента) или 12 месяцев (в случаях имплантации стента с лекарственным покрытием) [2, 5].

В большинстве случаев клопидогрел в обсуждаемых дозировках и при краткосрочном приеме хорошо переносится. Тромбоциты являются источником ростковых факторов, стимулирующих ангиогенез в стенке желудка, поэтому клопидогрел, не оказывая прямого воздействия на слизистую оболочку желудка, опосредованно (через ингибирование тромбоцитов) препятствует заживлению эрозий и язв пищевого канала. Соответственно у пациентов с заболеваниями органов пищеварения и высоким риском кровотечения целесообразно избегать длительного использования клопидогрела, при этом эффективной профилактикой осложнений ранее считалось назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). В рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца, опубликованных в октябре 2008 г. (что отражено в Российских рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению

стабильной стенокардии), признается целесообразным применение ИПП в качестве гастропротекции у больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) — клопидогрел и АСК.

Однако недавно появились сообщения о неблагоприятном взаимодействии ИПП с клопидогрелом, которое увеличивает риск атеротромботических событий. На ежегодной научной сессии Американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (SCAI) 6 мая 2009 г. были доложены результаты исследования Clopidogrel Medical Outcomes Study, в котором оценивалась клиническая эффективность комбинации различных ИПП с ДАТ в сравнении только с одной ДАТ у больных после коронарного стентирования [10]. В исследование было включено 16 690 пациентов, которые получали клопидогрел после имплантации стентов в коронарные артерии. В группе ИПП больные принимали пантопразол, эзомепразол, омепразол или лансопразол в среднем в течение 9 месяцев. Основные клинические исходы включали госпитализации по поводу сердечных приступов (heart attack), нестабильной стенокардии инсульта и повторной реваскуляризации миокарда.

Общий риск неблагоприятных исходов в группе контроля (только ДАТ) составил 17,9% за один год. Комбинация ИПП с клопидогрелом в сравнении с больными, не принимавшими ИПП, увеличивала риск составных коронарных событий на 50%, в том числе сердечных приступов и нестабильной стенокардии — на 70%, инсульта и событий, подозрительных на инсульт — на 48%, повторных коронарных процедур — на 35%. При анализе подгрупп пациентов, принимавших ИПП, оказалось, что увеличение риска нежелательных явлений при комбинации различных ИПП и клопидогрела было примерно одинаковым: при терапии лансопразолом — на 24,3%, эзомепразолом — на 24,9%, омепразолом — на 25,1%, пантопразолом — на 29,2% (все различия с контролем статистически значимы). С учетом полученных данных эксперты SCAI рекомендуют практическим врачам, ведущим больных с имплантированными коронарными стентами и получающих ДАТ, использовать для гастропротекции вместо ИПП антациды или блокаторы H₂-рецепторов гистамина — ранитидин или фамотидин. В отличие от ИПП эти препараты не метаболизируются ферментной системой CYP450, ответственной за превращение пролекарства клопидогрела в активное вещество [10, 11].

Редкое, но одно из наиболее тяжелых осложнений при приеме клопидогрела — развитие тромботической тромбоцитопенической пурпуры в результате формирования антител к металлопротеазе ADAMTS 13, проявляемой тромбоцитопенией, повреждением эритроцитов, почечной недостаточностью и неврологическими расстройствами. Лечение этого осложнения — замещение переливание плазмы крови [2, 10]. В малом проценте наблюдений могут также отмечаться: со стороны свертывающей системы крови — желудочно-кишечные кровотечения (1,99%), геморрагический инсульт (0,35%); со стороны системы кроветворения — нейтропения, тромбоцитопения; со стороны пищеварительной системы — боль в животе, диспепсия, гастрит, запор, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (0,68%), диарея (4,46%), дерматологические реакции — кожная сыпь (4,2%) [2, 3, 6].

Противопоказания к применению клопидогрела:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- острое кровотечение (например, при пептической язве или внутричерепном кровоизлиянии).

Клопидогрел следует назначать с осторожностью при повышенном риске кровотечений вследствие травмы, оперативных вмешательств, нарушениях системы гемостаза. При планируемых хирургических вмешательствах (если антиагрегантное действие нежелательно) курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции. С осторожностью назначают клопидогрел больным с тяжелыми нарушениями функции печени, при которых возможно возникновение геморрагического диатеза, поскольку опыт применения препарата у таких пациентов ограничен. Больных следует предупредить о том, что поскольку остановка кровотечения, возникающего на фоне применения клопидогрела, требует большого времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные также должны информировать врача и стоматолога о приеме препарата, если им предстоит оперативные вмешательства или если врач назначает новое для пациента лекарственное средство.

При появлении симптомов чрезмерной кровоточивости (кровоточивость десен, меноррагии, гематурия) показано исследование системы гемостаза (время кровотечения, количество тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов). Рекомендуется регулярный контроль лабораторных показателей функции печени.

Несмотря на то, что статины (ингибиторы ГМГ-Ко-редуктазы) в большинстве случаев метаболизируются теми же цитохромами печени, не установлено отрицательного влияния статинов на содержание активного метаболита клопидогрела и на его антиагрегантное действие. Фармакодинамическая активность клопидогрела осталась практически неизменной при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином или эстрогенами.

Не выявлены также клинически манифестируемые взаимодействия клопидогрела с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл, лизиноприл), с блокаторами β -адренорецепторов (атенолол), блокаторами кальциевых каналов (нифедипин), рекомбинантным эритропоэтином. Фармакокинетические свойства дигоксина или теofilлина не изменяются при совместном применении с клопидогрелом.

Так как механизм действия клопидогрела и АСК различен, а разница препаратов в цене очень велика, для клиницистов заманчивым является применение их комбинации. При одновременном приеме (75 мг + 75 мг) отмечается потенцирующее действие на агрегацию тромбоцитов. Однако отношение безопасность/эффективность для длительного одновременного применения АСК и клопидогрела пока окончательно не установлено.

По данным клинического испытания, проведенного на здоровых добровольцах, при одновременном применении с гепарином клопидогрел не изменяет ни общей потребности в гепарине, ни действия гепарина на свертывание крови. И наоборот — одновременное длительное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Однако безопасность такой комбинации до настоящего времени не установлена, и одновременное применение этих препаратов требует осторожности. Безопасность

совместного применения клопидогрела и варфарина до настоящего времени не установлена. Однако совместное применение клопидогрела с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить кровотечение. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов совместно с клопидогрелом также требует осторожности [7].

При одновременном использовании с рекомбинантным активатором тканевого плазминогена (rt-PA) безопасность совместного применения клопидогрела, rt-PA и гепарина была исследована у больных, недавно перенесших ИМ; частота клинически значимого кровотечения была аналогична той, что наблюдалась в случае совместного применения rt-PA и гепарина. Безопасность совместного применения клопидогрела с другими тромболитиками еще не установлена, и одновременное применение этих препаратов требует осторожности [5–7].

Учитывая то, что терапия препаратами клопидогрела должна проводиться длительное время с применением комбинации нескольких лекарственных средств, она зачастую недоступна для широкого круга пациентов. В России экономические аспекты фармакотерапии в настоящее время приобретают особое значение. Поэтому врачи все чаще отдают предпочтение качественным генерическим препаратам, которые подтвердили свою эффективность, хорошую переносимость и при этом являются доступными для пациентов. С начала 2009 года на отечественном фармацевтическом рынке представлен высококачественный генерический препарат клопидогрела российского производства — Листаб 75. Листаб 75 применяется как в России, так и в странах Восточной Европы. В Румынии V. Voicu (Central Clinical Emergency Military Hospital) проведено исследование по стандартам GCP, в котором доказана биоэквивалентность препарата Листаб 75 к оригинальному препарату [12]. В республике Македония B. Pterovski и соавторы по стандартам GCP было проведено рандомизированное слепое клиническое исследование терапевтической эффективности и переносимости препаратов Листаб 75 и оригинального препарата клопидогрела в профилактике тромбоза после перенесенного острого инфаркта миокарда [13]. В рамках данного исследования доказана терапевтическая эффективность, переносимость и безопасность на уровне оригинального препарата клопидогрела. Имеющиеся данные и накопленный опыт клинического применения препарата Листаб 75 позволяют рекомендовать его как высококачественный препарат клопидогрела.

Таким образом, профилактика тромбозов и тромбоэмболий, являющихся ключевым моментом в развитии сердечно-сосудистых патологий (ОКС, в том числе острый ИМ, ишемические инсульты, тромбоэмболии легочной артерии, поражение почек, периферические ангиопатии), с помощью антиагрегантных препаратов является определяющим направлением в лечении больных в терапевтической и хирургической практике. Тиенопиридины (в частности клопидогрел), АСК способствуют активной профилактике тромбоэмболизма, а их сочетание позволяет уменьшить количество принимаемого препарата с повышением терапевтической активности и снижением побочных эффектов. Наиболее эффективно применение клопидогрела при ОКС.

*Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2009, т. 18, № 10.
Список литературы находится в редакции.*

Х. Канг¹, Б.-Г. Ким²¹Департамент анестезиологии и медицины боли;²Департамент хирургии, Медицинский колледж, Университет Чанг-Анг, Сеул, Республика Корея

Интраперитонеальное применение ропивакаина для эффективного обезболивания после лапароскопической аппендэктомии: проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Резюме

В этом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность внутрибрюшинной инстилляцией ропивакаина для обезболивания у пациентов, подвергающихся лапароскопической аппендэктомии. Пациенты в группе С (плацебо-контролируемая группа; $n=33$) получали физиологический раствор, а пациенты в группе I (группа инстилляций; $n=30$) получали инстилляции в дозе 2 мг/кг ропивакаина при возникновении пневмоперитонеума. В шкалу визуальных аналогов боли заносились данные о потреблении фентанила и о частоте, с которой пациенты нажимали кнопку (ЧНК) управляемой пациентом системы анальгезии в течение послеоперационного периода. Эти данные были значительно ниже в группе I по сравнению с группой С и постепенно уменьшались в обеих группах. Общее количество потребленного фентанила и общее значение ЧНК были значительно ниже в группе I по сравнению с группой С. Таким образом, интраперитонеальная инстиляция ропивакаина снижает боль в послеоперационный период после лапароскопической аппендэктомии. Ропивакаин легко вводился и не вызывал развития нежелательных эффектов.

Ключевые слова: Ропивакаин, анестезия, превентивная анальгезия, послеоперационная боль, аппендэктомия, лапароскопическая хирургия, интраперитонеальная инстиляция.

Лапароскопическая аппендэктомия (ЛА) на сегодняшний день рассматривается как безопасная и эффективная альтернатива открытой аппендэктомии (ОА) [1–4]. Применение ЛА уменьшает послеоперационную боль и необходимость анальгезии по сравнению с использованием ОА, хотя ЛА не является полностью безболезненной процедурой. Боль после абдоминальной хирургии связана с нарушением неподвижности, проблема возникает при подавлении активного кашля, что может вызвать задержку отхождения мокроты и привести к осложнениям [5]. Кроме того, тошнота или рвота, которые бывают при использовании опиоидов в качестве анальгезирующих

средств, также являются факторами, задерживающими отхождение мокроты [6].

Превентивная анальгезия (т.е. назначение препаратов, которые снижают развитие ноцицептивного процесса до возникновения болевого стимула) применяется для контроля послеоперационной боли, контроля применения опиоидов и развития последующих осложнений. Во многих клинических исследованиях при использовании превентивной анальгезии наблюдался тормозящий эффект развития посттравматической гипералгезии, что приводило к снижению послеоперационной боли и уменьшению общих требований к анальгезии [7–10]. Интраперитонеальная инстиляция анальгетических средств местного действия после лапароскопических процедур снижала послеоперационную боль, уменьшала необходимость применения анальгезии и стрессовую реакцию, а также увеличивала продолжительность периода времени до возникновения первой необходимости применения послеоперационной анальгезии [8, 11, 12].

В некоторых исследованиях изучалась связь между применением инстилляцией местных анестетиков и послеоперационной болью после ЛА. Целью этого проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было определить эффективность этого простого метода применения ропивакаина для обезболивания у пациентов, перенесших ЛА. Была выдвинута гипотеза, что необходимость применения анальгезии для уменьшения послеоперационной боли может быть уменьшена в случае применения интраперитонеальной инстилляцией ропивакаина.

Материалы и методы исследования

Кандидатами на участие в исследовании стали все пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, перенесшие ЛА под общей анестезией в период с марта по декабрь 2008 года. Были исключены пациенты с массой тела менее 45 кг и более 100 кг; пациенты, подверженные заболеваниям сердечно-сосудистой системы, почек или печени; а также пациенты с аллергическими реакциями на местную анестезию. Пациенты в группе С (плацебо-контролируемая



НОВОЕ КАЧЕСТВО АНЕСТЕЗИИ И АНАЛГЕЗИИ



✓ **Улучшенный
профиль
безопасности^{1,2}**

✓ **Возможность
дифференцированного
блока: сенсорного и
моторного³**

✓ **Управляемость
и предсказуемость
эффекта²**

✓ **Ранняя активизация
пациента⁴**

1. Groban L. Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management, 2001; 5(2):48-55.

2. Wang D.R. et al. Expert opin Pharmacoter 2001; 2 (12):2051-2063. 3. Stienstra R. Acta Anaesthesiologica Belgica, 2003; 54(2):141-8.

4. Brodner G. Anesthesia and Analgesia, 1999; 88(1):128-33.

Краткая информация о применении препарата НАРОПИН (ропивакаин)

Фармакологические свойства: Ропивакаин – местный анестетик длительного действия амидного типа. Ропивакаин обладает анестезирующим и анальгезирующим эффектами. **Показания.** Анестезия при хирургических вмешательствах; купирование острой боли у взрослых и детей. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к ропивакаину или к любому из ингредиентов. Гиперчувствительность к местным анестетикам амидного ряда. Общие противопоказания для местного применения. Не применяется для в/в регионарной анестезии и парацервикальной анестезии в акушерстве. Способ применения и дозы. Для эпидурального применения. См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. Побочные реакции. См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. Наиболее частые – тошнота, гипотензия; частые – повышение температуры тела, озноб, боль в спине, брадикардия, тахикардия, парестезия, головокружение, рвота, задержка мочеиспускания. **Особенности применения.** См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Следует быть осторожным при одновременном использовании с лекарственными препаратами, подобными по структуре местным анестетикам, например, антиаритмическими препаратами класса IB, поскольку их токсические эффекты аддитивны.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска. По рецепту. **Упаковка.** По 10 мл (7,5 мг/мл и 10 мг/мл) или 20 мл (2 мг/мл) в ампуле, № 5; 100 мл (2 мг/мл) в контейнере, № 5.

Производитель. АстраЗенека АБ, Швеция или АстраЗенека Пти Лтд, Австралия.

Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/9670/01/01; UA/9384/01/01; UA/9670/01/02; UA/9670/01/03.

Текст составлен согласно Инструкции по медицинскому применению, утвержденной МЗ Украины 13.05.2009 г.

Текст подготовлен: апрель 2009 года. Наропин – торговая марка компании АстраЗенека © AstraZeneca 2009

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство компании АстраЗенека в Украине:
04080, Киев, ул. В. Хвойки, 15/15. Тел.: (044) 391 52 82, факс: (044) 391 52 81

AstraZeneca

PNAR0009UA062009

группа) получали физиологический раствор, а пациенты в группе I (группа инстиляции) получали инстиляции в дозе 2 мг/кг ропивакаина при возникновении пневмоперитонеума.

Протокол исследования, составленный согласно требованиям Хельсинской декларации 1989 года, был утвержден Экспертным советом Колледжа медицины Университета Чунг-Анг (Сеул, Республика Корея). Перед включением в исследование все участники дали свое письменное согласие.

Форма исследования и рандомизация

Исследование было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. Распределение по каждой из двух групп (группа С и группа I) основывалось на генерации случайных чисел программой Excel. Детали серий были неизвестны исследователям и содержались в запечатанных конвертах, на которых был нанесен только их номер. После поступления в операционную и перед проведением анестезии открывался конверт с соответствующим номером и согласно находящейся внутри карточке определялось, в какую из групп попадает пациент — в группу С или в группу I. Послеоперационные данные были собраны двумя участниками исследования, которые не были посвящены в подробности процесса. Пероральный прием твердой пищи начинался сразу после того, когда пациент мог ее переносить, и когда восстанавливалось нормальное функционирование желудка. Пациенты выписывались из больницы сразу, как только могли нормально глотать и передвигаться.

Общая анестезия

Анестезия проводилась путем внутривенного введения тиопентала в дозе 5 мг/кг и рокурониума в дозе 0,6 мг/кг. Трахея была интубирована, вентиляция поддерживалась на уровне дыхательного объема 10 мл/кг и частоты дыхательных движений 10 вдохов в минуту. Анестезия выполнялась при помощи использования 2–3% севофлурана и 50% закиси азота в смеси с кислородом. Осуществлялся непрерывный неинвазивный мониторинг артериального давления, электрокардиографии и пульсовой оксиметрии. Во время хирургического вмешательства пациенты получали внутривенные инфузии лактированного раствора Рингера со скоростью 3–6 мл/кг в час. Никакие опиоиды дополнительно внутривенно не вводились.

Хирургическая техника

Все операции выполнялись одной и той же командой хирургов. Пациент находился в невысоком положении Тренделенбурга. Давление инсуффляции регулировалось автоматически и поддерживалось на уровне 12–15 мм рт.ст. ЛА проводилась при помощи использования трехтроакарной техники для двух рук. Была использована 10-миллиметровая подумбиликальная точка введения троакара (для телескопа диаметром 5 мм). Затем были использованы 5-миллиметровая точка в надлобковой области и 5-миллиметровая точка, расположенная в правом верхнем квадранте. Телескоп был вставлен в 5-миллиметровой точке введения, расположенной в правом верхнем квадранте. Брыжейка червеобразного отростка была рассечена

при помощи диссектора и разделена путем клипирования при помощи клипсапликатора и клипс Weck. Аппендикс был дважды лигирован викриловой нитью 3-0 у его основания и затем отделен. Во избежание контаминации аппендикс был помещен в пакет для исследования. В обеих группах место аппендэктомии было промыто по окончании операции при помощи небольшого объема физиологического раствора (100–200 мл) для удаления крови, сгустков крови и санации раневой полости.

Перитонеальная местная анестезия

В случае образования пневмоперитонеума немедленно и за 10 минут до начала операции назначались ропивакаин (общей дозой 2 мг/кг инстиляции) или растворы плацебо. Хирург распылял первые 50 мл раствора на верхнюю поверхность печени и на правую часть поддиафрагмальной поверхности, для того чтобы дать ему возможность диффундировать в гепатодиафрагмальной области. Пациент находился в положении Тренделенберга около 2 минут. После вывода пациента из положения Тренделенберга вокруг области аппендэктомии дополнительно распылялись 50 мл раствора. Эта процедура выполнялась при помощи использования катетеров, вставленных в подумбиликальный троакар и троакар правого верхнего квадранта под прямым лапароскопическим контролем. Хирург не знал о составе раствора (ропивакаин или плацебо).

Послеоперационный контроль боли

Для контроля послеоперационной боли была использована компьютеризированная внутривенная система анальгезии, управляемая пациентом (АУП) (Automed 3300™; ACE Medical Corp. Ltd, Сеул, Республика Корея). Пациенты постоянно получали инфузии фентанила в дозировке 0,1 мкг/кг в час и каждый раз при возникновении боли нажимали кнопку системы АУП, которая доставляла дополнительный болюс фентанила. В случае постоянной боли, превышающей 30 мм по шкале визуальных аналогов (ШВА) от 0 до 100 мм (0 мм — нет боли; 100 мм — наиболее высокий возможный уровень боли), медицинская сестра внутривенно вводила дополнительные 50 мкг фентанила до тех пор, пока боль не уменьшалась до значения менее 30 мм по ШВА боли.

Исследуемые переменные

Для каждого пациента регистрировались данные о возрасте, поле, показатель физического состояния по классификации Американского общества анестезиологов (АОА), длительность анестезии (от начала общей анестезии до экстубации) и длительность операции (от поступления пациента и до его перемещения из операционной).

Для измерения интенсивности боли неинформированным исследователем были распределены значения ШВА боли (0–100 мм шкала), зафиксированные во временных точках через 2, 4, 8, 12, 24 и 48 часов после операции. Данные о частоте, с которой пациенты нажимали кнопку (ЧНК) системы АУП, и потреблении анальгетиков (сумма дополнительных внутривенных инъекций фентанила и фентанил, полученный при помощи системы АУП) оценивались в одинаковые промежутки времени: до 2 часов, 2–4, 4–8, 8–12, 12–24 и 24–48 часов.

Записывались данные о частоте приступов послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), которые подавлялись при помощи внутривенного введения 4 мг ондансетрона (ГлаксоСмитКляйн, Аксбридж, Великобритания), и случаев возникновения боли в плече. Более того, для каждого пациента учитывались категории, описывающие скорость выздоровления, включая время восстановления кишечной перистальтики, нормального глотания пищи и длительность пребывания в госпитале.

Статистический анализ

Для вычисления размера группы, необходимой для данного изучения, принималась во внимание ШВА боли в первый день пребывания в подобной клинической ситуации [1]. При определении разницы в 20 мм по ШВА боли между двумя группами допускалась двусторонняя α -ошибка 5% и β -ошибка 10%. Основываясь на этих расчетах, требуемый размер каждой группы составил 30 пациентов. Предположив, что ожидаемая степень соответствия будет составлять 80%, принять участие в исследовании было предложено 76 пациентам.

Данные представлены в виде средних значений с изменчивостью, выраженной как второй разностью — ВР (в таблицах), так и стандартной погрешностью — СП (на рисунках). Статистический анализ выполнен при помощи статистического программного пакета SPSS®, версия 13.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США) для операционной системы Windows®. Для непрерывных величин межгрупповое сравнение было выполнено на основании непарного F-критерия. Дескриптивные переменные анализировались при необходимости при помощи или критерия хи-квадрат, или точного критерия Фишера. Для измерения корреляции между значениями ШВА боли и ЧНК, а также корреляции между значениями ШВА боли и общим потреблением фентанила использовался коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимым считалось значение $P < 0,05$.

Таблица 1. Основные демографические данные и операционные характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании (n=63)

Параметр	Группа С (n=33)	Группа I (n=30)	Статистическая значимость
Возраст, лет	37,79±15,64	38,43±16,77	NS
Пол (женский/мужской)	15/18	15/15	NS
Шкала физического состояния АОА (I/II/III)	25/5/3	20/6/4	NS
Рост, см	168,00±7,10	166,17±7,15	NS
Масса тела, кг	66,00±9,96	65,43±8,16	NS
Длительность анестезии, мин	68,88±13,81	68,03±11,89	NS
Длительность операции, мин	53,73±13,75	54,73±10,80	NS

Примечания: данные представлены в виде среднее ± ВР или число пациентов. Группа С получила физиологический раствор (контрольная группа); группа I получила инстилляцию ропивакаина в дозе 2 мг/кг при возникновении пневмоперитонеума (группа инстилляций). АОА — Американское общество анестезиологов; NS — статистически не значимо ($P > 0,05$).

Результаты

На рисунке 1 представлены детали исследования и расположение пациентов в соответствии с декларацией Сводных стандартов отчетности испытаний (CONSORT) [13]. Из 76 пациентов, которым было предложено участие в исследовании, 8 отказались от участия, еще 5 были исключены, поскольку у них наблюдались сердечно-сосудистые, легочные заболевания и заболевания печени, морбидное ожирение и аллергия к анестезирующим препаратам. Среди оставшихся 63 пациентов 33 составили группу С и 30 — группу I. Между двумя группами не было значительной разницы по таким параметрам, как возраст, рост, масса тела, классификация по АОА и длительность анестезии и операции (табл. 1).

Результаты определения интенсивности боли по ШВА боли показаны на рисунке 2. Было отмечено значительное уменьшение показателей ШВА боли во всех временных точках в группе I по сравнению с группой С ($P < 0,05$), за исключением временной точки 24 часа. В обеих группах ослабление боли происходило постепенно со временем.

Показатели потребления фентанила и ЧНК были значительно ниже в группе I по сравнению с группой С во всех временных точках на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3 и 4; $P < 0,05$). Показатели ЧНК и потребления анальгетиков постепенно уменьшались в обеих группах со временем. Общее количество потребленного фентанила и общая ЧНК были значительно ниже в группе I по сравнению с группой С (рис. 5 и 6; $P < 0,05$). ЧНК и потребление фентанила возрастали с увеличением значений ШВА боли ($r=0,433$, $P < 0,01$; и $r=0,374$, $P < 0,01$ соответственно).

Значительной разницы в количестве случаев боли в плече между двумя группами не наблюдалось. Случаев приступов тошноты в группе I по сравнению с группой С ($P < 0,05$) было зафиксировано значительно меньше. Значительной разницы количества случаев рвоты между двумя группами не наблюдалось. Также не было зафиксировано значительной разницы в показателях, касающихся времени восстановления кишечной перистальтики, длительности пребывания в госпитале и времени перехода к нормальному приему пищи между двумя группами (табл. 2). Отрицательного эффекта интраперитонеального применения ропивакаина в используемой дозе в ходе данного исследования не наблюдалось.

Обсуждение

В настоящем проспективном исследовании пациентов, перенесших ЛА, было установлено, что превентивная инстилляцией ропивакаина приводит к снижению показателей ШВА боли, уменьшению необходимости потребления анальгезирующих средств в послеоперационный период и сокращению ЧНК по сравнению с группой плацебо. Во многих клинических исследованиях интраоперационного использования местных анестезирующих средств задачей было установить, снижает ли данный вид местной анестезии послеоперационную боль или необходимость лечения анальгезирующими средствами [9, 11, 12, 14–18]. Однако результаты этих исследований являются противоречивыми и меняются в зависимости от концентрации и количества полученных



Рис. 1. Блок-схема, отображающая продвижение пациентов во время исследования согласно Сводным стандартам отчетности испытаний (CONSORT)

местных анестетических средств, а также от типа использованного метода хирургии.

Как отмечают Chundrigar и соавторы [14], при холецистэктомии 0,25% бупивакаин в дозе 50 мг уменьшает послеоперационную боль на 1–2 часа, однако спустя 4 часа боль возобновляется на том же уровне. Barczynski и соавторы [1] показали, что инстиляция бупивакаина

Таблица 2. Число случаев послеоперационных осложнений, боли в плече и времени выздоровления у пациентов, принимавших участие в исследовании

Показатель	Группа С (n=33)	Группа I (n=30)	Статистическая значимость
Тошнота (да/нет)	10/23	2/28	P=0,017
Рвота (да/нет)	6/27	1/29	NS
Боль в плече (да/нет)	11/22	4/26	NS
Время восстановления кишечной перистальтики, дней	0,97 ± 0,73	0,77 ± 0,86	NS
Длительность пребывания в госпитале, дней	2,67 ± 0,65	2,40 ± 0,68	NS
Время восстановления нормального питания, дней	1,82 ± 0,58	1,60 ± 0,68	NS

Примечания: данные представлены в виде среднее ± ВР или число пациентов. Группа С получала физиологический раствор (контрольная группа); группа I получала инстилляцию ропивакаина в дозе 2 мг/кг при возникновении пневмоперитонеума (группа инстиляции). NS — статистически незначимо (P>0,05).

в дозе 2 мг/кг понижает уровень боли и необходимость приема анальгетиков в течение всего периода исследования. И наоборот, Joris и соавторы [15] не смогли показать снижение уровня боли вследствие интраперитонеального применения 100 мг 0,125% бупивакаина.

Ali и соавторы [16] установили, что в гинекологии интраперитонеальное введение 100 мг 0,5% бупивакаина не уменьшает уровень боли у пациентов, подвергшихся абдоминальной гистерэктомии, тогда как Narchi и соавторы [17] отмечают снижение уровня боли после назначения 100 мг 0,125% бупивакаина.

Symons и соавторы [18] отмечают, что у пациентов с лапароскопическим обходным желудочным анастомозом после назначения 75 мг 0,5% бупивакаина уровень боли и потребление анальгетических средств не уменьшаются.

Таким образом, было проведено большое количество исследований, направленных на изучение применения интраперитонеальных инстилляций местных анестетических средств для снижения послеоперационной боли после лапароскопической хирургии. По нашему мнению (основанному на поиске в Медлайне), не было ни одного исследования ЛА. Мы обнаружили несколько статей, касающихся ЛА, в которых указывался тот факт, что боль после ЛА менее серьезна, чем при других лапароскопических процедурах; таким образом, эта проблема требует меньшего внимания исследователей. Однако следует отметить, что процедуры, которые обычно считаются рутинными, такие как ЛА, могут быть для пациентов весьма болезненными [19]. Более того, характер

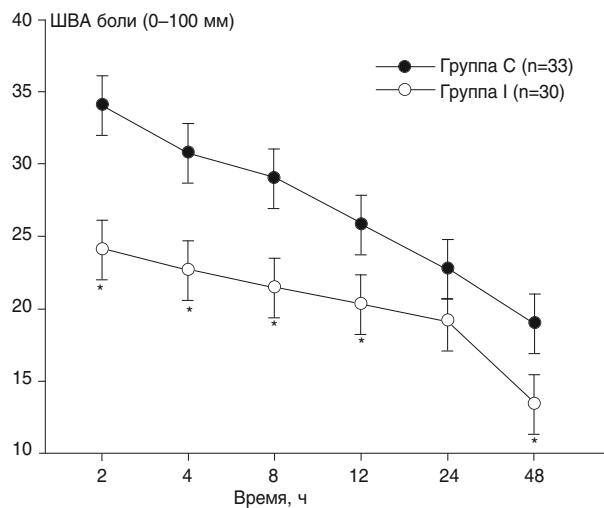


Рис. 2. Шкала визуальных аналогов боли (ШВА) в послеоперационный период для всех пациентов, принимавших участие в исследовании: группа С получала физиологический раствор (плацебо-контролируемая группа); группа I получала инстилляцию ропивакаина в дозе 2 мг/кг при возникновении пневмоперитонеума (группа инстилляций); среднее $\pm$ СП; * — $P < 0,05$ в сравнении с группой С

боли при ЛА может отличаться от болевых ощущений, испытываемых при других лапароскопических процедурах, таких как лапароскопическая холецистэктомия, гинекологическая хирургия и выполнение обходного желудочного анастомоза, как было отмечено выше.

В большинстве исследований для интраперитонеальной местной анестезии [9, 11, 14–16, 18] использовался бупивакаин по причине длительности срока его действия. В настоящем исследовании ропивакаин использовался в качестве местного анестезирующего средства из-за его низкой токсичности, а также вследствие того, что он имеет такие же фармакодинамические и фармакокинетические свойства, как и бупивакаин [20]. В дополнение к этому, ропивакаин обладает способностью сужать кровеносные сосуды (увеличение интраперитонеального

давления может привести к коллапсу перитонеального сосуда) [19]. Таким образом, введенный интраперитонеально ропивакаин всасывается почти незаметно в большой круг кровообращения и может вызывать понижение концентрации плазмы, что, в свою очередь, может понизить частоту возникновения кардиологических и неврологических осложнений. Возможно, ропивакаин может оказывать серьезные побочные эффекты [21], а его абсорбция в рассеченных при хирургии тканях после ЛА может увеличиться. Таким образом, используемая доза ропивакаина должна быть как можно меньшей для избежания осложнений, связанных с его применением, но, в то же время, — достаточной для достижения адекватного анестетического эффекта.

Другим важным вопросом, касающимся интраперитонеальной инстилляций препаратов, является вопрос соответствия объема субстрата, используемого для инстилляций [12, 22.] Он должен быть достаточно большим, чтобы захватить всю поддиафрагмальную область. Уменьшение дозы ропивакаина и увеличение дозы субстрата приводит к снижению концентрации ропивакаина, что, в свою очередь, может быть недостаточным для установления хирургической интраперитонеальной блокады. Таким образом, очень важным является определение правильного соотношения между низкой дозой ропивакаина, достаточным объемом субстрата и достаточной концентрацией ропивакаина для обеспечения интраперитонеальной блокады. Используемая в настоящем исследовании дозировка ропивакаина (2 мг/кг) была ниже, чем минимальная в других испытаниях этого препарата [12]. В дополнение к этому было использовано 100 мл субстрата, что больше, чем в других исследованиях, касающихся изучения эффективности интраперитонеальных местных анестезирующих средств [14, 23]. Поскольку средняя масса тела пациентов в настоящем исследовании была 66 кг, средняя применяемая концентрация ропивакаина составила 0,13%. Таким образом, существовала возможность подбора концентрации,

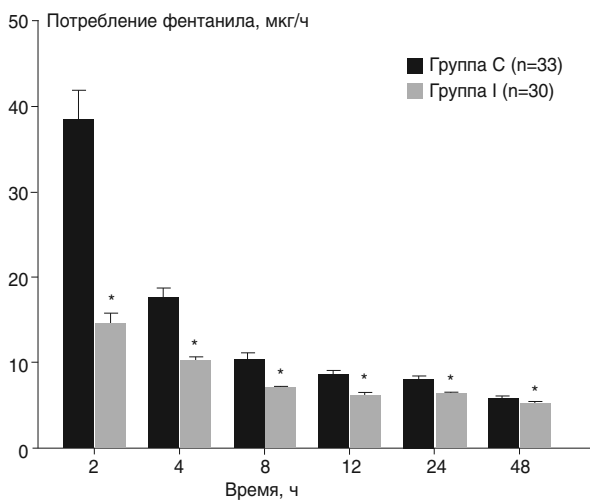


Рис. 3. Потребление фентанила в послеоперационный период для всех пациентов, принимавших участие в исследовании: группа С получала физиологический раствор (плацебо-контролируемая группа); группа I получала инстилляцию ропивакаина в дозе 2 мг/кг при возникновении пневмоперитонеума (группа инстилляций); среднее $\pm$ СП; * — $P < 0,05$ в сравнении с группой С

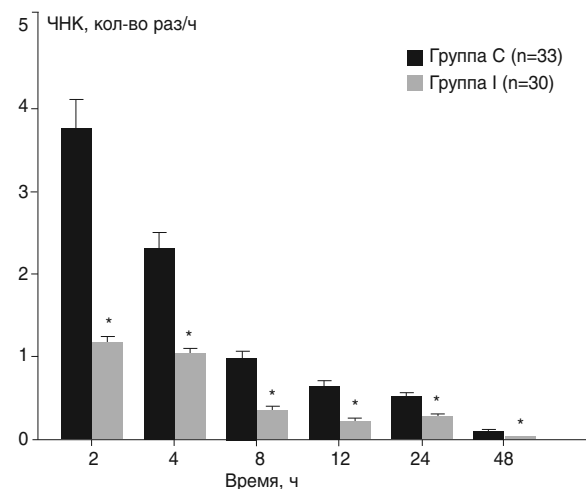


Рис. 4. Частота нажатия кнопки (ЧНК) управляемой пациентом системы анальгезии в послеоперационный период для всех пациентов, принимавших участие в исследовании: группа С получала физиологический раствор (плацебо-контролируемая группа); группа I получала инстилляцию ропивакаина в дозе 2 мг/кг при возникновении пневмоперитонеума (группа инстилляций); среднее $\pm$ СП; * — $P < 0,05$ в сравнении с группой С

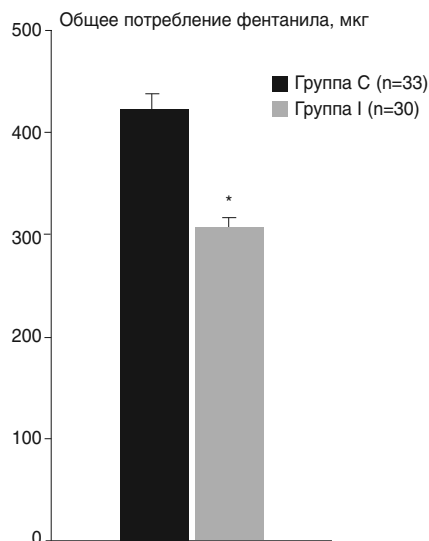


Рис. 5. Общее количество потребленного фентанила в послеоперационный период по группам: группа С получала физиологический раствор (плацебо-контролируемая группа); группа I получала инстилляцию ропивакаина в дозе 2 мг/кг при возникновении пневмоперитонеума (группа инстилляции); среднее $\pm$ СП; * — $P < 0,05$ в сравнении с группой С

которая обычно используется при эпидуральной анальгезии [24].

Большое значение имеют также время интраперитонеального назначения местных анестетиков [12, 23] и соответствующий метод применения раствора [12, 22]. Для получения значимого превентивного эффекта в настоящем исследовании интраперитонеальное анестезирующее средство местного действия применялось сразу же после образования пневмоперитонеума, и пациент находился в положении Тренделенбурга 2 минуты до распыления дополнительных 50 мл раствора вокруг области аппендэктомии.

Метод АУП широко используется для контроля послеоперационного обезбоживания. Для определения ЧНК системы АУП и для подсчета количества потребленных анальгетиков в настоящем исследовании была использована компьютеризированная система АУП. Был использован стандартный раствор системы АУП, содержащий в качестве анальгетика только фентанил. Определение уровня послеоперационной боли заключалось в оценке потребления фентанила. Применение других анальгетических средств ограничило бы возможность сравнения потребления анальгетиков между двумя группами, а также возможность определения корреляции между потреблением анальгетиков и показателями ШВА боли, поскольку фентанил и другие анальгетические средства обладают разными потенциалом и свойствами и, возможно, могут взаимодействовать друг с другом.

Существует значительная корреляция между ЧНК и значениями ШВА боли, а также между потреблением анальгетических средств и значениями ШВА боли. На протяжении всего периода исследования наблюдались большие различия между данными, характеризующими уменьшение значений ШВА боли, потребления анальгетических средств и ЧНК в группе I в сравнении с аналогичными данными в группе С (за исключением значений ШВА боли на отметке 24 часа). Таким образом, мы

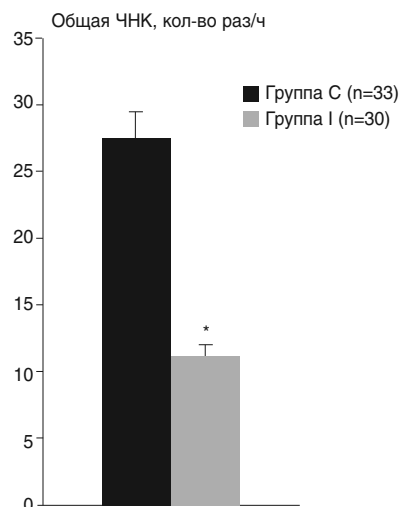


Рис. 6. Общая частота нажатия кнопки (ЧНК) пациентами: группа С получала физиологический раствор (плацебо-контролируемая группа); группа I получала инстилляцию ропивакаина в дозе 2 мг/кг при возникновении пневмоперитонеума (группа инстилляции); среднее $\pm$ СП; * — $P < 0,05$ в сравнении с группой С

предположили, что показатели ЧНК или потребления анальгетических средств типично отображают значения ШВА боли, хотя она и является субъективной шкалой, которая подвержена влиянию многих других факторов окружающей среды.

Наиболее часто встречавшимся осложнением у пациентов, перенесших лапароскопическую хирургическую процедуру, является боль в плече, вызванная растяжением диафрагмы [25] с нейропраксией [26] диафрагмального нерва.

Разумно будет предположить, что ропивакаин, применяемый на поддиафрагмальную область, блокирует ноцицептивный импульс, вырабатываемый в воспаленной диафрагмальной перитонеальной полости. Случаи возникновения боли в плече в группе I встречались реже, чем в группе С, однако эта разница не являлась статистически значимой. Одной из причин этой незначимости могло быть то, что это не являлось основной конечной точкой исследования, следовательно, оптимальный размер группы определялся при помощи расчета статистической мощности, основанной на показателях ШВА боли, вследствие чего число пациентов, принимавших участие в исследовании, могло быть недостаточным для получения статистической значимости показателей случаев боли в плече и, возможно, для других категорий, описывающих темпы выздоровления.

Боль, парез пищевого канала, тошнота и рвота могут вызывать серьезные проблемы при абдоминальной хирургии. Применение анестезии и анальгетических средств для обезбоживания, избавления от тошноты и рвоты и устранения недостаточности гастроинтестинальной функции (кишечная непроходимость) может сократить частоту возникновения послеоперационных осложнений и уменьшить длительность пребывания пациента в больнице [1]. В предыдущих отчетах было показано, что интраоперационное и послеоперационное назначение эпидуральных анестетических средств местного действия, блокирующих как ноцицептивные чувствительные, так и симпатические эфферентные нервы,

может уменьшить боль и необходимость периоперационного использования опиоидов, что, в свою очередь, может привести к уменьшению частоты приступов ПОТР и улучшению моторики кишечника [28]. Таким же образом интраоперационная инстиляция ропивакаина может привести к улучшению краткосрочных результатов в период послеоперационного восстановления желудка. Этот ожидаемый результат воздействия интраоперационной инстиляции ропивакаина согласуется с результатами настоящего исследования, в частности в отношении данных, касающихся снижения частоты приступов ПОТР по сравнению с использованием плацебо, а также показателей более быстрого восстановления функции желудка и возобновления нормального приема пищи, а также уменьшения длительности пребывания в больнице. Однако, за исключением показателя частоты приступов тошноты, разница значений для обследованных пациентов не является статистически значимой.

Одним из ограничений настоящего исследования было то, что местная анестезия не применялась в области троакара. В некоторых исследованиях описываются болевые ощущения, механизм возникновения которых предположительно следующий: висцеральные или скапулярные болевые ощущения, которые теоретически могут быть блокированы при помощи интраперитонеальной инстиляции; париетальные болевые ощущения, которые могут блокироваться инфильтрацией краев раны [7, 26, 29]. Во-вторых, количество используемого в настоящем исследовании ропивакаина было более низким, чем минимальное его количество, используемое в предыдущем исследовании [12]. Низкая концентрация данного препарата в крови делала эту процедуру безопасной, что дало возможность получить понимание фармакокинетики ропивакаина и его общего действия.

В заключение необходимо отметить, что интраперитонеальное назначение ропивакаина способствует снижению боли в течение послеоперационного периода после ЛА. Более того, использование этого препарата не связано с какими-либо трудностями, не оказывает отрицательного воздействия в указанной дозе и имеет потенциальную возможность стать обычным препаратом, который будут использовать хирурги при выполнении такой процедуры.

Литература

- Kazemier G., de Zeeuw G.R., Lange J.F. et al. Laparoscopic vs open appendectomy. A randomized clinical trial // *Surg. Endosc.* — 1997. — Vol. 11. — P. 336-340.
- Pier A., Gotz F., Bacher C. Laparoscopic appendectomy in 625 cases: from innovation to routine // *Surg. Laparosc. Endosc.* — 1991. — Vol. 1. — P. 8-13.
- Pier A., Gotz F., Bacher C. et al. Laparoscopic appendectomy // *World J. Surg.* — 1993. — Vol. 17. — P. 29-33.
- Schroder D.M., Lathrop J.C., Lloyd L.R. et al. Laparoscopic appendectomy for acute appendicitis: is there really any benefit? // *Am. Surg.* — 1993. — Vol. 59. — P. 541-547.
- Popping D.M., Elia N., Marret E. et al. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143. — P. 990-999.
- Apfel C.C., Laara E., Koivuranta M. et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers // *Anesthesiology.* — 1999. — Vol. 91. — P. 693-700.
- Bisgaard T., Klarskov B., Kehlet H. et al. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238. — P. 651-660.
- Smith G.I. Intraperitoneal administration of analgesia: is this practice of any utility? // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — Vol. 89. — P. 535-537.
- Cervini P., Smith L.C., Urbach D.R. The effect of intraoperative bupivacaine administration on parenteral narcotic use after laparoscopic appendectomy // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1579-1582.
- Wnek W., Zajackowska R., Wordliczek J. et al. Influence of preoperative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period // *Pol. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 56. — P. 547-552.
- Barczynski M., Konturek A., Herman R.M. Superiority of preemptive analgesia with intraperitoneal instillation of bupivacaine before rather than after the creation of pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Surg. Endosc.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1088-1093.
- Maestroni U., Sortini D., Devito C. et al. A new method of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1336-1340.
- Moher D., Schulz K.F., Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 1987-1991.
- Chundrigar T., Hedges A.R., Morris R. et al. Intraperitoneal bupivacaine for effective pain relief after laparoscopic cholecystectomy // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 1993. — Vol. 75. — P. 437-439.
- Joris J., Ihry E., Paris P. et al. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine // *Anesth. Analg.* — 1995. — Vol. 81. — P. 379-384.
- Ali P.B., Cotton B.R., Williamson K.M. et al. Intraperitoneal bupivacaine or lidocaine does not provide analgesia after total abdominal hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* — 1998. — Vol. 80. — P. 245-247.
- Narchi P., Benhamou D., Bouaziz H. et al. Serum concentrations of local anaesthetics following intraperitoneal administration during laparoscopy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 42. — P. 223-225.
- Symons J.L., Kemmeter P.R., Davis A.T. et al. A double-blinded, prospective randomized controlled trial of intraperitoneal bupivacaine in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — Vol. 204. — P. 392-398.
- Meissner W., Mescha S., Rothaug J. et al. Quality improvement in postoperative pain management: results from the QUIPS project // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2008. — Vol. 105. — P. 865-870.
- Katz J.A., Bridenbaugh P.O., Knarr D.C. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans // *Anesth. Analg.* — 1990. — Vol. 70. — P. 16-21.
- Scott D.B., Lee A., Fagan D. et al. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine // *Anesth. Analg.* — 1989. — Vol. 69. — P. 563-569.
- Tsimoyiannis E.C., Glantzounis G., Lekkas E.T. et al. Intraperitoneal normal saline and bupivacaine infusion for reduction of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy // *Surg. Laparosc. Endosc.* — 1998. — Vol. 8. — P. 416-420.
- Pasqualucci A., de Angelis V., Contardo R. et al. Preemptive analgesia: intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Anesthesiology.* — 1996. — Vol. 85. — P. 11-20.
- Wang Shen X., Guo X. et al. Epidural analgesia in the latent phase of labor and the risk of cesarean delivery: a five-year randomized controlled trial // *Anesthesiology.* — 2009. — Vol. 111. — P. 871-880.
- Wallace D.H., Serpell M.G., Baxter J.N. et al. Randomized trial of different insufflation pressures for laparoscopic cholecystectomy // *Br. J. Surg.* — 1997. — Vol. 84. — P. 455-458.
- Mouton W.G., Bessell J.R., Otten K.T. et al. Pain after laparoscopy // *Surg. Endosc.* — 1999. — Vol. 13. — P. 445-448.
- Jorgensen H., Wetterslev J., Moyniche S. et al. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. — *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; CD001893.
- Wattwil M., Thoren T., Hennerdal S. et al. Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy // *Anesth. Analg.* — 1989. — Vol. 68. — P. 353-358.
- Alexander J.I. Pain after laparoscopy // *Br. J. Anaesth.* — 1997. — Vol. 79. — P. 369-378.

Подготовлено по материалам www.docserver.ingentaconnect.com.
Перевод Д. Квитчатого.

Управління серцево-судинним ризиком у пацієнтів з ревматоїдним артритом та іншими запальними артритами: науково обґрунтовані рекомендації EULAR (2010)

Ревматоїдний артрит (РА) — запальне ревматичне захворювання невідомої етіології, що характеризується симетричним хронічним ерозивним артритом (синовітом) периферичних суглобів і системним імунізопальним ураженням внутрішніх органів [4]. На сьогодні доведено, що основною причиною передчасної летальності при РА (приблизно 40–50% випадків) є захворювання серцево-судинної системи, зумовлені атеросклеротичним ураженням судин (інфаркт міокарда, раптова кардіальна смерть, гостре порушення мозкового кровообігу, застійна серцева недостатність), що виникають на 10 років раніше, ніж у загальній популяції [25, 26, 37]. При РА відзначається двократне збільшення летальності від судинних катастроф [3]. Зростання ризику смерті прослідковується вже у дебюті РА та асоціюється із серопозитивністю за ревматоїдним фактором [20]. У численних дослідженнях підкреслюється важлива роль традиційних чинників ризику у розвитку атеросклеротичного ураження судин при РА [1, 5]. Найпоширенішими чинниками ризику при РА є артеріальна гіпертензія (АГ), гіперліпідемія і тютюнокуріння [17, 42]. Водночас збільшення частоти судинних ускладнень неможливо пояснити лише нагромадженням традиційних факторів ризику. Ключова роль у розвитку серцево-судинних ускладнень при РА належить хронічному запаленню, тому проведення ефективної протизапальної терапії має визначальну роль у профілактиці цих ускладнень [18, 46].

Результати численних досліджень демонструють істотне зростання ризику розвитку серцево-судинних подій, пов'язаних з АГ; у хворих на РА коливання стандартного показника смертності (SMR) становить 1,13–5,15 [19]. Ризик смерті внаслідок інфаркту міокарда є вищим у 2–4 рази, гострих порушень мозкового кровообігу — у 1,5–2 рази порівняно із загальною популяцією [40]. Аналіз результатів дослідження QUEST-RA [6] продемонстрував, що поширеність серцево-судинних захворювань коливається від 3,6 до 17,7% і в середньому становить 9,3%. При цьому частота виявлення інфаркту міокарда була вищою, ніж цереброваскулярної патології,

що відповідає основним клініко-епідеміологічним дослідженням [40, 44, 50].

Звичайно, лікування пацієнтів із запальними артропатіями фокусується не на серцево-судинній системі, захворюваності і смертності, проте переважна більшість причин смертей при РА, анкілозивному спондилоартриті (АС), псоріатичному артриті (ПсА) та інших запальних артропатіях пов'язана саме із серцево-судинними захворюваннями [3]. Існуючі дані численних досліджень підтверджують, що запальний артрит виступає як незалежний і вагомий фактор кардіоваскулярного ризику. У пацієнтів із ревматичними недугами (РА, системний червоний вовчак, системна склеродермія, дерматоміозит, еозинофільний фасциїт, АС, ПсА, подагричний артрит тощо) ризик розвитку атеросклерозу, а відтак і серцево-судинних захворювань, суттєво зростає.

Водночас є підстави вважати, що оцінка тільки класичних факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з РА і АС є недостатньою. Тривалий час були відсутніми керівництва, присвячені комплексній оцінці кардіоваскулярних ризиків при запальних артропатіях, що певною мірою унеможливило достовірне трактування результатів стратифікації кардіоваскулярного ризику з використанням загальноприйнятих методик у цієї когорти пацієнтів. Тому у 2010 році в центральному науковому журналі EULAR — *Annals of Rheumatic Diseases* — були опубліковані рекомендації щодо ведення хворих із кардіоваскулярним ризиком при ревматичних запальних артритах — РА, АС та ПсА [36]. Розробка рекомендацій з контролю, менеджменту і лікування захворювань опорно-рухового апарату є однією з цілей Постійної комісії з клінічної роботи (ESCCA) при EULAR.

Визначення факторів кардіоваскулярного ризику і стратегії профілактики для населення ґрунтуються на таких оціночних шкалах, як Фремінгемська шкала (найчастіше використовується на американському континенті) та систематична оцінка коронарного ризику SCORE (найпоширеніші в Європі моделі). У цих моделях використовуються такі традиційні фактори ризику,

як вік, стать, тютюнокуріння, артеріальний тиск і рівень ліпідів у крові (співвідношення загального холестерину і ліпопротеїдів високої щільності). Проте точність цих моделей не була випробована у пацієнтів із запальними артропатіями — РА, АС і ПсА, за умов яких додається важливий і агресивний чинник ризику — хронічний запальний процес. Тому EULAR оцінила дані літератури, відомі на сьогоднішній день, для забезпечення рекомендацій з управління кардіоваскулярними ризиками у хворих з артритом запального характеру. Так, для створення даних рекомендацій було проведено систематичний пошук і аналіз літератури за період з січня 1966 до травня 2008 року, у тому числі дані баз Medline, Embase та Cochrane Library.

Цілі рекомендацій [36]:

- виявити і критично оцінити докази конкретних заходів, спрямованих на зниження серцево-судинного ризику у пацієнтів з РА;
- розробити рекомендації EULAR на основі представленого літературного пошуку для оцінки ризику у хворих із РА, АС і ПсА;
- визначити напрями, об'єм і цілі майбутніх досліджень.

Відтак сформульовано 10 рекомендацій для оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з РА та іншими запальними артропатіями (таблиця). Дані рекомендації передбачають науково обґрунтований експертами підхід щодо заходів, здатних знизити кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із запальними артритом.

Рекомендація 1. РА слід розглядати як стан, пов'язаний з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Щодо ПсА і АС — достовірних даних менше. Підвищення кардіоваскулярного ризику зумовлено значним поширенням традиційних факторів ризику та впливом запального процесу.

Показник загальної смертності при РА вдвічі перевищує цей показник у загальній популяції. Численні

дослідження вказують на підвищення серцево-судинної захворюваності і кардіоваскулярного ризику у разі РА. Абсолютний показник смертності є найвищим серед похилих чоловіків з РА, водночас відносний ризик є найвищим серед молодих жінок з РА.

Ключовою особливістю є наявність запалення, що відіграє важливу роль на всіх стадіях атерогенезу. Водночас центральною ланкою патогенезу всіх ревматичних захворювань також є хронічний запальний процес. Добре відомо, що запалення — один із найголовніших динамічних процесів в організмі людини, спрямованих на її захист. Запальний процес розвивається у відповідь на пошкодження тканин і реалізується через численні медіатори, фактори, біологічно активні речовини [5].

Крім того, існують докази, що маркери хронічного запалення є незалежними чинниками смертності від серцево-судинної патології. У розвитку численних кардіоваскулярних ускладнень, що виникають при ревматичних захворюваннях, центральне місце відводиться атеросклеротичному пошкодженню судинної стінки. Атеросклероз на сьогодні розглядається як запальний процес: саме запалення бере участь у всіх етапах атеросклеротичного процесу — від початку формування атеросклеротичної бляшки до її дестабілізації. Результати експериментальних і клінічних досліджень дозволили гіпотезувати, що ліпопротеїносоційована фосфоліпаза A₂ (Lp-PLA₂) має виражені проатерогенні властивості та відіграє важливу роль у прогресуванні атеросклерозу. Результатом її активності є атеросклеротичне ушкодження судин, а також пошкодження гладеньком'язових клітин судинної стінки з подальшою їх проліферацією. Проатерогенні продукти, що утворюються внаслідок діяльності Lp-PLA₂, збільшують експресію ендотеліальними клітинами молекул адгезії до моноцитів і Т-лімфоцитів, викликаючи апоптоз макрофагів [5]. Характеризувати інтенсивність запалення при атеросклерозі здатні

Таблиця. Десять рекомендацій для оцінки і управління кардіоваскулярним ризиком у пацієнтів із ревматоїдним артритом, анкілозним спондилоартритом та псоріатичним артритом

№ з/п	Рекомендації	Рівень доказовості	Клас
1	РА слід розглядати як стан, пов'язаний з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Щодо ПсА і АС — достовірних даних менше. Підвищення кардіоваскулярного ризику зумовлено значним поширенням традиційних факторів ризику та впливом запального процесу	2b	B
2	Адекватний контроль активності запального процесу необхідний для зниження серцево-судинного ризику	2b	B
3	Оцінка ризиків із використанням національних керівництв має проводитися щорічно для всіх пацієнтів із запальними артритом (РА, ПсА, АС). При зміні протиревматичного лікування повинен проводитися перегляд серцево-судинного ризику	3	C
4	Моделі оцінки ризиків мають бути адаптовані для пацієнтів із РА, враховуючи помножуючий коефіцієнт 1,5. Він повинен застосовуватися у тих випадках, коли пацієнт з РА відповідає двом із трьох критеріїв: • тривалість хвороби більше 10 років; • серопозитивність по RF або anti-CCP; • наявність позасуглобових проявів	3	C
5	При використанні моделі SCORE необхідно враховувати співвідношення ЗХ/ЛПВЩ	3	C
6	Втручання мають узгоджуватися з національними рекомендаціями і керівництвами	3	C
7	Перевага у використанні статинів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого фактору і/або блокаторів рецепторів ангіотензину II	2a	C–D
8	Роль коксибів і більшості нестероїдних протизапальних препаратів у розвитку кардіоваскулярного ризику недостатньо вивчена і потребує подальшого дослідження. Необхідно обережно призначати дані препарати пацієнтам із високим кардіоваскулярним ризиком та встановленими серцево-судинними захворюваннями	2a	C
9	Використовувати якомога нижчі дози глюкокортикоїдів	3	C
10	Рекомендувати відмовитися від тютюнокуріння	3	C

Примітки: РА — ревматоїдний артрит, ПсА — псоріатичний артрит, АС — анкілозний спондилоартрит, ЗХ — загальний холестерин, ЛПВЩ — ліпопротеїди високої щільності.

С-реактивний білок, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 та інші фактори, що водночас відіграють важливу роль у виникненні і підтриманні аутоімунного запалення при ревматичних захворюваннях.

У Швеції проаналізовано частоту виникнення первинних кардіоваскулярних подій — гострого інфаркту міокарда та інсульту — у хворих на РА (n=1022) порівняно із загальною популяцією (n=260 000) упродовж періоду з липня 1997 до грудня 1999 року [45]. Гострий інфаркт міокарда або інсульт було зареєстровано у 54 (5,3%) пацієнтів з РА порівняно з загальною когортою, де вказані кардіоваскулярні події зафіксовані лише у 1,5% випадків (3862 особи). Однак зростання первинних кардіоваскулярних подій відбулося, головним чином, за рахунок гострих інфарктів міокарда. У середньому віці серцево-судинні катастрофи з більшою частотою виникали у чоловіків, а після 60 років їх частота вагомо зростала у жінок, перевищуючи «чоловічі» показники.

Для АС і ПсА дані щодо смертності від кардіоваскулярних ускладнень є обмеженими, проте дослідження вказують на зростання смертності від 1,5 до 1,9 разу порівняно із загальним населенням планети. У найбільш великому на сьогодні дослідженні щодо причин смерті хворих на АС, що охоплювало 836 пацієнтів, продемонстровано, що ризик фатальних цереброваскулярних подій при цьому захворюванні у 2 рази перевищує аналогічний популяційний показник, а для інших кардіоваскулярних ускладнень ризик вище в 1,4 разу [38]. В іншому дослідженні, присвяченому тій самій проблемі, встановлено, що смертність серед пацієнтів з АС вище популяційного рівня в 1,5 разу, а основними причинами смерті є вторинний амілоїдоз і кардіоваскулярна патологія [28]. Останнє дослідження, що вивчало поширеність фатальних і нефатальних інфарктів міокарда у пацієнтів з АС, проведено в Нідерландах [35]. При обстеженні 593 пацієнтів з АС у віці від 50 до 75 років зареєстровано суттєве зростання частоти інфарктів міокарда. Так, загальна поширеність інфаркту міокарда становила 4,4% для хворих на АС проти 1,2% у загальній популяції. У чоловіків, хворих на АС, цей показник становив 4,6%, у жінок — 3,9%. Результати дослідження також продемонстрували, що спондилоартрит є більш значущим предиктором аортокоронарного шунтування, ніж більшість інших традиційних факторів кардіоваскулярного ризику.

Рекомендація 2. Адекватний контроль активності запального процесу необхідний для зниження серцево-судинного ризику.

Результати численних досліджень ілюструють взаємозв'язок між запаленням і атеросклерозом при запальних артропатіях, що підкреслює важливість більш агресивного підходу при лікуванні запальних захворювань суглобів [22, 31, 51]. Медіатори запалення, такі як С-реактивний білок, фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), здатні активувати ендотеліальні клітини, стимулюючи продукцію молекул адгезії, селективів, тканинного фактора, моноцитарного колонієстимулюючого фактора з одночасним зниженням продукції оксиду азоту (NO). Даний стан, що оцінюється як дисфункція

ендотелію, є початковим етапом атеросклеротичного процесу і відображенням системного захворювання. На більш пізніх стадіях ті самі механізми беруть участь у дестабілізації атеросклеротичної бляшки з розвитком гострих серцево-судинних подій — гострого коронарного синдрому, транзиторної ішемічної атаки, інсульту [1]. Численні дослідження підкреслюють важливість запалення як визначального фактора ендотеліальної дисфункції. Отже, на сьогодні дисфункція ендотелію розглядається багатьма вченими як головний, хоча і не єдиний механізм, що опосередковує вплив системного запалення на розвиток серцево-судинної патології [2].

Водночас продемонстровано, що раннє ефективне лікування метотрексатом і блокаторами ФНП-? незалежно пов'язано з більш низьким кардіоваскулярним ризиком [12, 24]. Вважається, що зниження рівня серцево-судинних подій пов'язано з жорстким контролем активності РА і припиненням прогресування хвороби. Дієве лікування зумовлює більш високу фізичну активність, що, в свою чергу, сприяє зниженню ризику АГ, ожиріння та цукрового діабету, які виступають важливими детермінантами серцево-судинного ризику і кардіоваскулярних недуг [47]. В ряді робіт вказується, що метотрексат може викликати гіпергомоцистемію через виснаження рівня фолієвої кислоти, а негативні ефекти гіпергомоцистемії на ендотелій судин добре відомі. Тому для попередження метотрексат-індукованої гіпергомоцистемії пацієнти повинні приймати фолієву кислоту, хоча її остаточний вплив на кардіоваскулярний ризик невідомий.

Рекомендація 3. Оцінка ризиків із використанням національних керівництв має проводитися щорічно для всіх пацієнтів із запальними артритами.

Оцінка ризику серцево-судинних захворювань має проводитися для всіх пацієнтів з РА, АС і ПсА. Для цього необхідно запровадити обов'язкову щорічну оцінку кардіоваскулярного ризику. Винятком є пацієнти в період ремісії, з неактивним перебігом захворювання, низькою активністю, коли оцінку кардіоваскулярного ризику дозволяється проводити 1 раз в 2–3 роки. При щорічній оцінці ризиків слід враховувати активність хронічного запального процесу, його динаміку протягом року, а подальша тактика лікування має будуватися з урахуванням ризиків серцево-судинної захворюваності.

Рекомендація 4. Моделі оцінки ризиків мають бути адаптовані для пацієнтів із РА.

Оскільки традиційні кардіоваскулярні чинники добре вивчені і вже включені до існуючих моделей оцінки ризиків, важливо виявити інші фактори, пов'язані з підвищеним кардіоваскулярним ризиком при запальних артропатіях. Одним із найважливіших предикторів є тривалість захворювання, про що свідчать численні дослідження і доповіді спеціалістів, відзначаючи, що зі збільшенням тривалості РА зростає смертність від серцево-судинних подій [32]. Так, мета-аналіз вивчення причин смертності продемонстрував зростання показника смертності з 1,2 до 1,9 при збільшенні тривалості захворювання на РА на 2 роки [49]. Іншими прогностичними факторами підвищеного кардіоваскулярного ризику при РА є серопозитивність по ревматоїдному фактору і циклічному цитрульованому пептиду (анти-ЦЦП) [23].

Підвищений ризик серцево-судинних захворювань мають також пацієнти з тяжкими вісцеральними проявами (позасуглобові прояви РА, АС і ПсА).

Таким чином, оцінка кардіоваскулярного ризику має бути помножена на 1,5 за умови наявності одного з таких критеріїв: тривалість захворювання на РА, АС, ПсА більше 10 років, серопозитивність по ревматоїдному фактору і циклічному цитрульованому пептиду, тяжкі вісцеральні ураження [16, 44]. Наприклад, оцінка кардіоваскулярного ризику для пацієнтів за шкалою SCORE (рис. 1) буде виглядати таким чином. Для пацієнтки (жіноча стать) віком 63 роки, яка палить, має систолічний артеріальний тиск 160 мм рт.ст. та співвідношення загальний холестерин/ліпопротеїди високої щільності (ЗХ/ЛПВЩ) — 5, десятирічний ризик фатальних кардіоваскулярних подій становить 7%. За наявності у цієї пацієнтки РА чи ПсА з тривалим тяжким перебігом, ураженням внутрішніх органів чи серопозитивним характером артриту отриманий показник 7% необхідно помножити на коефіцієнт 1,5. Так: $7\% \cdot 1,5 = 10,5\%$, тобто ризик фатальних кардіоваскулярних подій для цієї пацієнтки становить 10,5%, що вимагає вже конкретних цілеспрямованих лікувальних заходів.

Рекомендація 5. При використанні моделі SCORE необхідно враховувати співвідношення ЗХ/ЛПВЩ.

Дисліпідемії, зокрема низький рівень ЛПВЩ, високі рівні ЗХ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів асоціюється з високим серцево-судинним ризиком у загальній популяції. Співвідношення ЗХ/ЛПВЩ є адекватним показником дисліпідемії і підвищеного кардіоваскулярного ризику [29]. Перебіг РА асоціюється з порушенням ліпідного обміну і зростанням концентрації атерогенних фракцій ліпопротеїдів. Це частково пояснюється частим використанням глюкокортикоїдної (ГК) терапії [41]. Проте і у хворих, що не вживали ГК, зареєстровано високі показники ЛПНЩ і ЛПДНЩ [48].

Пацієнти із запальними артропатіями, особливо з високою активністю процесу, мають низькі рівні ЛПВЩ, що зумовлює більш високі рівні ЛПНЩ і тригліцеридів, порушуючи співвідношення ЗХ/ЛПВЩ. Крім того, вважається, що ці несприятливі зміни ліпідного профілю можуть бути присутні за 10 років до маніфестації РА [11, 34]. Обговорюється питання, що препарати базисної дії повинні коригувати і позитивно впливати на ліпідний профіль пацієнтів із РА, АС та ПсА.

Рекомендація 6. Втручання мають узгоджуватися з національними рекомендаціями і керівництвами.

Оцінка кардіоваскулярного ризику розрізняється в різних країнах. В деяких країнах використовується шкала SCORE, в деяких — дані Фремінгемського дослідження, в інших — національні рекомендації і шкали. Оскільки немає даних про переваги окремих шкал для оцінки кардіоваскулярного ризику, то оцінка ризиків і управління ними повинно здійснюватися відповідно до національних керівництв. Якщо національні керівництва відсутні, слід керуватися шкалою SCORE. При оцінці кардіоваскулярного ризику рекомендується обов'язково враховувати показник ЛПНЩ нижче 2,5 ммоль/л і систолічний АТ нижче 140 мм рт.ст.

Рекомендація 7. Перевага у використанні статинів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і/або блокаторів рецепторів ангіотензину II.

У рекомендаціях вказується, що дослідження зі статинами і/чи антигіпертензивними препаратами при РА до цього часу не були опубліковані. Позитивний вплив статинів та ІАПФ може бути зумовлений і їх плеiotропним ефектом при запальних артропатіях. Адже відомо, що статини, ІАПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II мають сприятливий вплив на запальні маркери і функції ендотелію при РА, АС та інших запальних артритих [15, 43]. Рандомізоване клінічне випробування аторвастатину при РА продемонструвало додаткове зниження активності захворювання, значне зниження рівнів ЗХ і ЛПНЩ [30]. Саме цим препаратом слід віддавати перевагу у разі призначення антигіпертензивної і ліпідкоригуючої терапії. Проте необхідно проводити більш глибокі дослідження щодо вивчення ефективності даних препаратів у разі запальних артропатій для зниження кардіоваскулярного ризику.

Рекомендація 8. Роль коксибів і більшості нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у розвитку кардіоваскулярного ризику недостатньо вивчена і потребує подальшого дослідження.

Застосування НПЗП та інгібіторів ЦОГ-2 (коксибів) пов'язані з кардіоваскулярним ризиком. Їм властиві, з одного боку, протромботичні ефекти, з іншого — ці агенти здатні покращити рухомість і відновити, таким чином, коагуляційну рівновагу [39]. Потенційний атеротромботичний ризик НПЗП, зокрема коксибів, має враховуватися при їх призначенні, особливо у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і кардіоваскулярним ризиком.

Рекомендація 9. Використовувати якомога нижчі дози глюкокортикоїдів.

ГК є найбільш поширеними засобами з потужними протизапальними властивостями, що використовуються у ревматологічній практиці. Проте вони здатні амбівалентно впливати на виникнення серцево-судинних ускладнень. З одного боку, ГК можуть підвищувати кардіоваскулярний ризик через потенційно негативний вплив на обмін ліпідів, толерантність до глюкози, інсулінорезистентність, ожиріння і артеріальний тиск [13, 14, 33]. З іншого боку, ГК здатні фактично зменшити ризик розвитку атеросклерозу і серцево-судинних подій шляхом пригнічення запалення, при цьому пароксизмально покращуючи толерантність до глюкози і дисліпідемії [10, 21]. Зважаючи на ці протилежні ефекти ГК, при оцінці кардіоваскулярного ризику необхідно брати до уваги і традиційні фактори ризику, і фактори ризику, властиві ревматичним захворюванням [8]. Загалом ризик серцево-судинних ускладнень є вищим у пацієнтів, що протягом більш тривалого періоду і у вищих дозах приймали ГК. На сьогодні не існує доказів, що низькі дози ГК значною мірою здатні сприяти підвищенню кардіоваскулярного ризику при запальних артропатіях, на відміну від високих доз ГК. Тому рекомендується призначати ГК для швидкого і ефективного пригнічення запалення на короткий період. Проте дискусії з цього приводу тривають.

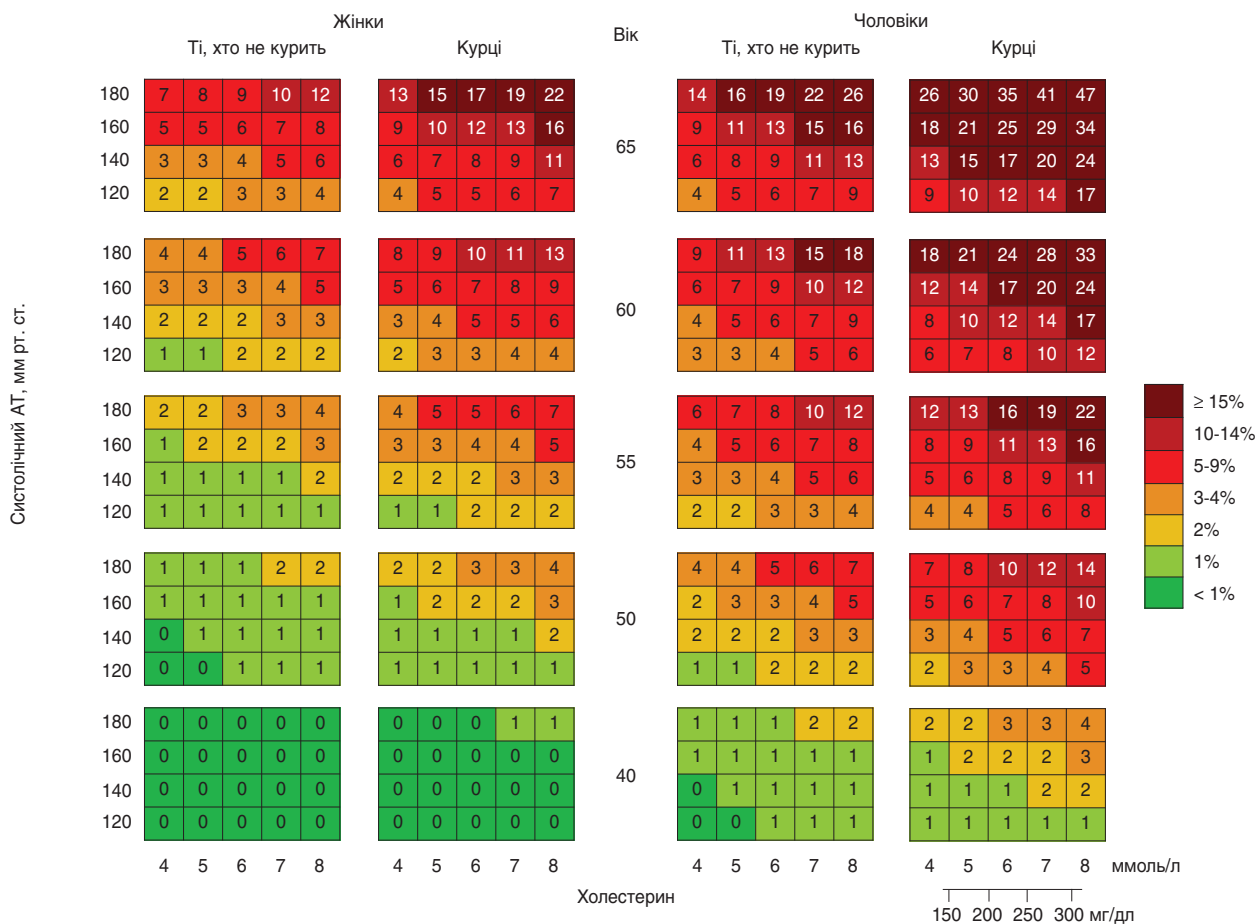


Рисунок. Шкала SCORE для оцінки кардіоваскулярного ризику

Рекомендація 10. Рекомендації відмовитися від тютюнокуріння.

Тютюнокуріння постає важливим чинником розвитку не тільки атеросклерозу, але й РА, і асоціюється з більш тяжким перебігом захворювання (наявність ревматоїдних вузликів, васкуліт, ураження легенів, більш виражена деструкція суглобів і функціональна недостатність, серопозитивність за ревматоїдним фактором і antiCCP).

Саме тютюнокуріння постає головним чинником багатьох патологічних станів. Його роль у виникненні новоутворень легенів і серцево-судинних захворювань добре відома. Цигарковий дим здатний підвищувати продукцію численних прозапальних цитокінів, таких як ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 [27], підвищувати активність макрофагів і дендритних клітин [9]. Крім того, він негативно впливає на аутоімунітет, призводячи до посиленого синтезу цитрульованих білків у хворих з РА [7].

Тому всім хворим із РА, АС та ПсА необхідно настійливо рекомендувати відмовитися від тютюнокуріння.

Таким чином, EULAR запропонувала перші рекомендації щодо визначення кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із запальними артропатіями, підкреслюючи виключно важливе значення даної проблеми [36]. Звісно, ці перші рекомендації мають певні обмеження та не здатні охопити всі проблеми даного напрямку. Проте через 3 роки планується переглянути ці рекомендації та

внести доповнення на підставі нових результатів, отриманих у нових дослідженнях. EULAR не тільки представила новітні рекомендації, але й накреслила перспективні напрями досліджень, на яких необхідно зосередити зусилля всім науковцям, оскільки це стосується важливої проблеми оцінки та моделювання кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із ревматичними захворюваннями суглобів.

Література

1. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматології // Вестник РАМН. — 2003. — №7. — С. 6-10.
2. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Проблема адекватной оценки кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) // Укр. ревматол. журн. — 2008. — №1 (31). — С. 4-10.
3. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматология. — 2009. — №3. — С. 5-11.
4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — М.: Литтерра, 2003.
5. Шуба Н.М. Механизмы развития кардиоваскулярных поражений при ревматических болезнях и пути их коррекции // Здоров'я України. — 2010. — №1 (березень). — С. 72-73.
6. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1988. — Vol. 3. — P. 315-324.
7. Armon Y., Shoenfeld Y., Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity // J. Autoimmun. — 2010. — Vol. 34 (3). — P. 258-265.

8. Bijlsma J.W.J., Boers M., Saag K.G. et al. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 1033-1037.
9. Birrell M.A., Wong S., Catley M.C., Belvisi M.G. Impact of tobacco-smoke on key signaling pathways in the innate immune response in lung macrophages // *J. Cell. Physiol.* – 2008. – Vol. 214 (1). – P. 27-37.
10. Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman C.J.A. et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 842-845.
11. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1173-1177.
12. Choi H.K., Seeger J.D. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis – the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 2311-2316.
13. Da Silva J.A.P., Jacobs J.W.G., Kirwan J.R. et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 285-293.
14. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 867-874.
15. Flammer A.J., Sudano I., Hermann F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 2262-2269.
16. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 54-58.
17. Giles J., Post W., Blumenthal R. et al. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis // *Nature Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 2, №6. – P. 320-329.
18. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis // *Sem. Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 35. – P. 8-17.
19. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 115-120.
20. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? // *Rheumatology.* – 2005. – Vol. 1. – P. 2-10.
21. Hallgren R., Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids // *Acta Med. Scand.* – 1983. – Vol. 213. – P. 351-355.
22. Hannawi S., Haluska B., Marwick T.H. et al. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation // *Arthritis Res. Ther.* – 2007. – Vol. 9. – P. R116.
23. Jacobsson L.T., Knowler W.C., Pillemer S. et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1045-1053.
24. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1213-1218.
25. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 289-297.
26. Kitas G.D., Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 607-613.
27. Klareskog L., Padyukov L., Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 19 (1). – P. 49-54.
28. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1993. – Vol. 52. – P. 174-176.
29. Manninen V., Elo M.O., Frick M.H. et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study // *JAMA.* – 1988. – Vol. 260. – P. 641-651.
30. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 2015-2021.
31. Nagata-Sakurai M., Inaba M., Goto H. et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 3061-3067.
32. Naz S.M., Farragher T.M., Bunn D.K. et al. The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 985-989.
33. Panoulas V.F., Douglas K.M.J., Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47. – P. 72-75.
34. Park Y.B., Lee S.K., Lee W.K. et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 1701-1704.
35. Peters M.J.L., Visman I., Nielen M.M.J., Van Dillen N. et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69 (3). – P. 579-581.
36. Peters M.J.L., Symmons D.P.M., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 325-331.
37. Pincus T., Sokka T., Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1234-1236.
38. Radford E.P., Doll R., Smith P.E. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X ray therapy // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – Vol. 297. – P. 572-576.
39. Scheiman J.M., Fendrick A.M. Practical approaches to minimizing gastrointestinal and cardiovascular safety concerns with COX-2 inhibitors and NSAIDs // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7 (Suppl. 4). – P. 23-29.
40. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1303-1307.
41. Svenson K.L., Lithell H., Hallgren R., Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. II. Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment // *Arch. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 147. – P. 1917-1920.
42. Teir J., Koduri G., Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 67. – P. 1-3.
43. Tikiz C., Utuk O., Pirildar T. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 2095-2101.
44. Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 952-955.
45. Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S. et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 62-67.
46. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 862-875.
47. van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W. et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8. – P. R151.
48. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R. et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 31-35.
49. Ward M.M. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1467-1469.
50. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increased in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 36-40.
51. Wong M., Toh L., Wilson A. et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 81-89.

Подагра: нові тенденції в діагностиці та лікуванні

На сьогодні подагра є найбільш поширеною патологією суглобів у працездатних чоловіків, що становить 0,3% від загальної захворюваності [1]. Згідно з даними III Національного дослідження стану здоров'я та харчування захворюваність на подагру серед чоловіків віком старше 30 років та жінок віком старше 50 років сягає 2%. У період з 1990 до 1999 року захворюваність на подагру зросла на 2 випадки на 1000 осіб внаслідок зростання поширеності ожиріння та постаріння загальної популяції. Останнім часом особлива увага вчених сфокусована на проблемі таких коморбідних станів при подагрі, як ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет, метаболічний синдром, інсуліно-резистентність, артеріальна гіпертензія, що призводять до підвищення кардіоваскулярного ризику у даній когорті хворих і є причиною летальності. Саме тому своєчасне встановлення діагнозу, раннє і раціональне призначення лікування не лише самого захворювання, але й супутніх патологій має безпосереднє клінічне і соціальне значення як для пацієнта, його родини, так і для суспільства в цілому. Подагра — це хронічне запальне захворювання, що пов'язане з порушенням сечокислового обміну, збільшенням кількості сечової кислоти у крові, що клінічно характеризується рецидивуючим нападом гострого артриту і утворенням подагричних тофусів.

T. Sydenham порівнював подагру з болем від натиску пресу. Виняткова жорстокість гострого подагричного артриту стала причиною появи численних жаклих алегоричних порівнянь.

Причини виникнення подагри:

- генетично обмежена кількість ферменту гіпоксантинуанінфосфорибозилтрансферази, що призводить до надлишку утворення сечової кислоти [2];
- надмірна активність цього самого ферменту, що зумовлює гіперпродукцію сечової кислоти. Результатом таких генетичних порушень може бути рецидивуючий артрит і системні ураження, зокрема сечокисла нефропатія, уролітіаз та інтерстиціальний уратний нефрит.

Фактором ризику вважається гіперурикемія, оскільки вона позитивно корелює з частотою атак артриту.

Причини первинної гіперурикемії на сьогодні до кінця не з'ясовані та за даними численних досліджень пов'язані з помилкою метаболізму сечової кислоти. Причини вторинної гіперурикемії наведені у таблиці 1.

Клінічна картина

Гостра подагра

Зазвичай гострий подагричний артрит розвивається через кілька років від початку безсимптомної гіперурикемії. Клінічно подагричний артрит проявляється інтенсивним болем, почервонінням та припухлістю переважно першого плюснефалангового суглоба, причому артритичний синдром має характер інтермітуючого, що самостійно може зникати і знову з'являтися через деякий час у тому самому суглобі. Гостра подагра може

Таблиця 1. Причини розвитку вторинної гіперурикемії

Причина	Посилання
Надлишкове вживання алкоголю	Yamanaka H. (1996); Nippon Rinsho (2005) [3, 4]
Вживання їжі, збагаченої пуринами	Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. (2004); Choi H.K., Liu S., Curhan G. (2005) [5, 6]
Артеріальна гіпертензія	Deleaval P., Burnier M. (2005); Fan X.H., Sun K., Wang Y.B. et al. (2009) [7, 16]
Ожиріння	Alatalo P.I., Koivisto H.M., Hietala J.P. et al. (2009); Shiraishi H., Une H. (2009) [8, 9]
Похилий вік	Yamamoto T. (2003) [10]
Вживання вітаміну С	Doherty M. (2009) [11]
Збільшення кількості трансплантацій органів, збільшення рівня циклоспорин-індукованої подагри	Stamp L., Searle M., O'Donnell J., Chapman P. (2005) [12]
Метаболічний синдром	Miao Z., Li C., Chen Y. et al. (2008); Ogbera A.O. (2010) [13, 14]
Цукровий діабет 2-го типу	Ogbera A.O., Azenabor A.O. (2010) [15]
Ниркова недостатність	Ogino K., Igawa O., Hisatome I. (2008) [17]
Малі дози аспірину	Harris M., Bryant L.R., Danaher P., Alloway J. (2000) [18]
Діуретики	Horwitz L.R., Liebman J.A., Cavolo D.J. (1982) [19]
Псоріаз	Tom G. Rider, Kelsey M. Jordan (2010) [20]

призводити до злущення шкіри над ділянкою запалення, може поєднуватися з гострим бурситом або тендосиновітом періартикулярних структур.

Гостра полісуглобова подагра трапляється рідше, але характеризується тяжкою клінічною картиною і супроводжується високою гарячкою та лейкоцитозом.

Хронічна подагра

Наслідком повторних атак гострої подагри та недостатнього її лікування, як під час гострих епізодів, так і (особливо) у період між нападами, є тофусна подагра, що характеризується поліартикулярним ураженням, наявністю тофусів. Тофуси можуть виникати на завитку вуха, над ліктьовими, міжфаланговими суглобами внаслідок відкладання кристалів моноурату натрію, а також над остеоартритичними вузликами Гебердена або Бушара відповідно у дистальних та проксимальних міжфалангових суглобах, особливо у жінок похилого віку.

Тісний зв'язок клінічних проявів подагри з відкладанням кристалів сечової кислоти, у тому числі такого яскравого прояву, як артрит першого плюснефалангового суглоба на початку хвороби, стало підставою включити подагру до підкласу мікрокристалічних артритів у МКБ-10.

Діагностика

Останнім часом все більшого поширення набувають критерії S.L. Wallace і співавторів (1997), рекомендовані ВООЗ у 2000 році для широкого клінічного застосування у зв'язку з рішенням ООН і ВООЗ про проведення Міжнародної декади кісток і суглобів (2000–2010), основна мета якої — раннє розпізнавання, лікування та попередження найпоширеніших суглобних та кістково-суглобних хвороб.

Критерії для постановки діагнозу:

- наявність характерних мономатрієвих уратних кристалів у синовіальній рідині;
- підтверджений тофус (хімічним аналізом або поляризаційною мікроскопією);
- наявність 6 з 12 клінічних, лабораторних і рентгенологічних ознак: максимальне запалення суглоба за 1 день, наявність більш ніж 1 атаки артрити, моноартрит, почервоніння суглобів, біль і запалення плюснефалангового суглоба (ПФС) одного пальця, асиметричне запалення ПФС, одностороннє ураження тарзальних суглобів, підозра на тонуси, гіперурикемія, асиметричне запалення суглобів, субкортикальні кісти без ерозій при рентгенологічному дослідженні, відсутність мікроорганізмів у культурі синовіальної рідини.

Обговорюючи представлені критерії діагнозу подагри, необхідно звернути увагу, що найбільш достовірне діагностичне значення належить виявленню характерних кристалів у синовіальній рідині не лише під час нападу, але і після його зникнення, що є доказом довготривалого депонування кристалів поза загостренням хвороби. У Римських критеріях діагнозу подагри (1961) на перше місце висувалася гіперурикемія.

Лікування

Дієтотерапія

Основною рекомендацією хворому щодо харчування при загостренні подагри є виключення з раціону м'ясних та рибних продуктів на весь період загострення. Дозволені

продукти: молоко, молочнокислі продукти, киселі, компоти, сухофрукти, шипшина, овочеві та фруктові соки, овочеві супи, рідкі каші, овочеві та фруктові салати, хліб бажано білий, рослинна олія, лужна мінеральна слабозагасана або негазована вода.

Хворий на подагру повинен дотримуватися дієти з низьким вмістом пуринів. Головна мета дієти — нормалізувати масу тіла за рахунок зниження кількості вживаної їжі. Дієта хворих на подагру повинна бути переважно молочно-рослинною (стіл 7б за Певзнером). В їжу можна також додавати яйця, борошняні та круп'яні страви, нежирні сорти риби, яловичину, свинину, баранину. Рибу і м'ясні страви краще вживати відвареними, а не смаженими. Пуринові основи та сечова кислота у мізерній кількості є в молоці та молочних продуктах, хлібі, картоплі, моркві, капусті, огірках, цибулі, апельсинах, абрикосах, персиках, лимонах, горіхах, яблуках, грушах, сливах, вишнях, кавунах, динях, винограді, всіх видах ягід. Всі ці продукти хворим на подагру можна вживати в будь-якій кількості.

Потреба організму в калоріях має бути забезпечена за рахунок вуглеводів. Вживання білка слід обмежувати до 1 г/кг маси тіла, жирів — менше 1 г/кг маси тіла. Хворим на подагру, особливо при надмірній масі тіла, корисно періодично (1 раз на тиждень) проводити розвантажувальні дні — кефірні, сирні, яблучно-фруктові. Їжа має містити необхідну кількість вітамінів, особливо аскорбінової кислоти, рутину, рибофлавіну, тіаміну, тому корисними є відвари з плодів шипшини, лимони, яблука, чорна смородина та інші ягоди.

Із раціону слід виключити або звести до мінімуму вживання продуктів, які містять у великій кількості попередники сечової кислоти, а саме: печінка, нирки, легені, мозок, м'ясні бульйони, рибна юшка, м'ясо молодих тварин (баранина, телятина, поросятина), курчата, бобові (зелений горошок, квасоля). Необхідно обмежити вживання продуктів, багатих на щавлеву кислоту: щавель, шпинат, салат, ревінь, баклажани, бруква, редиска, цвітна капуста, селера та ін. Слід виключити (або майже виключити) з раціону продукти, які збуджують нервову систему та підвищують апетит (міцний чай, кава, какао, шоколад, гострі закуски, прянощі). Протипоказане вживання алкоголю, особливо коньяка, вино та пиво.

За відсутності патології серця та нирок хворим на подагру показане вживання достатньої кількості рідини — до 2–2,5 л на добу. Корисними є фруктові та ягідні компоти, лужні мінеральні води (Поляна Квасова, Лужанська, Свалява, Боржомі, Славянська, Смирновська). Лікування мінеральними водами проводять протягом 4–6 тижнів з перервами від 3 місяців до півроку. Мінеральні води відчутно підвищують розчинність уратів та виведення їх з організму.

Санаторно-курортне лікування

Обов'язковим компонентом комплексної терапії подагри є санаторно-курортне лікування. Хворим показані курорти із сірководневими водами (Львівська область — Любін-Великий, Немирів; Івано-Франківська — Черче (сульфідні води + торф'яні грязі); Київська — Конча-Заспа, санаторій «Жовтень»), радоновими джерелами (Хмельник, Миронівка), грязьові курорти (Євпаторія,

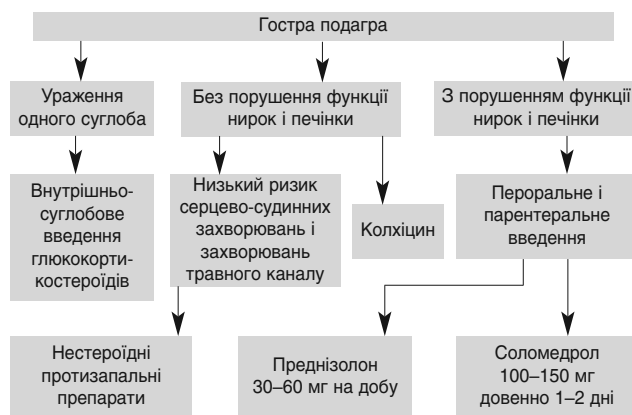


Рис. 1. Лікування гострої подагри [20]

Бердянськ, Куяльник, Саки, Феодосія, Гопрі); бальнеотерапевтичні, де знаходяться джерела з мінеральною водою: Закарпаття — Поляна, Синяк, Шаян; Прикарпаття — Моршин, Трускавець; Харківська область — Березовські мінеральні води; Полтавська — Миргород.

Суттєве значення у попередженні повторних загострень подагри має нормальний спосіб життя, достатня фізична активність. Після купірування гострого нападу хворим призначаються лікувальну фізкультуру та масаж. Для покращення функції суглобів корисно проводити курси механотерапії. Показана саунотерапія.

Медикаментозне лікування

Лікування подагри проводиться у два етапи: лікування гострої форми подагри і лікування подагри хронічного перебігу [21, 22]. Схема лікування гострої подагри представлена на рисунку 1.



Рис. 2. Лікування хронічної подагри [20]

Таблиця 2. Фармакотерапія гострої подагри (Terkeltaub R.A., 2003)

Препарат	Дозування	Застереження
Нестероїдні протизапальні препарати		
Індометацин	50 мг тричі на день протягом 4–10 днів	Застосовувати обережно у пацієнтів похилого віку та хворих із нирковою та серцевою недостатністю, виразковою хворобою шлунка, захворюваннями печінки та у тих, хто отримує антикоагулянти
Напроксен	500 мг двічі на день протягом 4–10 днів	
Суліндак	200 мг двічі на день протягом 4–10 днів	
Кортикостероїди		
Преднізолон	20–40 мг на день протягом 2–3 днів, потім поступово знизити дозу протягом 10–14 днів	Не застосовувати у пацієнтів із септичним ураженням суглобів і обережно призначати хворим на цукровий діабет. Внутрішньосуглобове введення розглядається як лікування вибору тільки тоді, коли уражені 1–2 легкодоступні суглоби
Метилпреднізолон	20–40 мг внутрішньосуглобово однократно	
Метилпреднізолон	80–120 мг внутрішньом'язово однократно	
Колхіцин		
Колхіцин	По 0,6 мг per os 2–3 рази на день. Дозування залежно від кліренсу креатиніну: • 50 мл/хв (0,83 мл/с): 0,6 мг двічі на день • 35–50 мл/хв (0,58–0,83 мл/с): 0,6 мг на день • 10–34 мл/хв (0,17–0,57 мл/с): 0,6 мг кожні 2–3 дні • <10 мл/хв (0,17 мл/с): не застосовувати	Не призначати пацієнтам із тяжкою нирковою або печінковою недостатністю, оскільки це може призвести до супресії кісткового мозку та нейроміопатії. Уникати внутрішньовенного введення. Розпочинати лікування найкраще протягом перших 24 годин від початку нападу. Найчастіші побічні прояви — нудота, блювання та діарея; у пацієнтів похилого віку за таких симптомів дозу необхідно знизити

Більш детально фармакотерапія подагри гострого перебігу наведена у таблиці 2.

Лікування хронічної подагри представлено у таблиці 3.

На рисунку 2 представлено схематичне лікування хронічної подагри (згідно з останніми літературними даними).

Наводимо офіційні дані щодо діагностики і лікування подагри.

Рекомендації Європейської ліги боротьби з ревматизмом (EULAR) щодо діагностики та лікування подагри (Zhang W. et al., 2006) [21]

1. При гострих нападах швидко з'являються сильний біль, набряк та болючість при пальпації, які досягають максимальної інтенсивності протягом 6–12 годин, особливо у поєднанні з еритемою навколишніх тканин, що дуже характерно для запалення, викликаного відкладенням кристалів солей, хоча неспецифічні для подагри.
2. Клінічний діагноз можна доволі точно встановити на підставі наявності типової клінічної картини (рецидивний артрит метатарзофалангеального суглоба з гіперурикемією), для достовірного діагнозу необхідно підтвердження наявності кристалів сечової кислоти.

Таблиця 3. Фармакотерапія для зниження рівня уратів у пацієнтів із хронічною подагрою

Препарат	Дозування	Застереження
Алопуринол	50-300 мг на день (максимальна добова доза — 800 мг). Корекція початкової дози залежно від кліренсу креатиніну: • ≥ 90 мл/хв (1,50 мл/с): 300 мг • 60-89 мл/хв (1,00-1,49 мл/с): 200 мг • 30-59 мл/хв (0,50-0,98 мл/с): 100 мг • 10-29 мл/хв (0,16-0,48 мл/с): 50-100 мг • < 10 мл/хв (0,16 мл/с): застосовувати дуже обережно	Може викликати напад гострої подагри, синдром гіперчутливості, незначне висипання. Не застосовувати одночасно з азатіоприном; взаємодія з варфарином. Не призначати протягом 4-6 тижнів після гострого нападу; одночасне призначення колхіцину (по 0,6 мг 1-2 рази на день протягом 6 місяців) може запобігти повторному нападу. Титрувати дозу до досягнення рівня сечової кислоти менше 0,355 ммоль/л. Під час гострих нападів продовжувати лікування
Пробеніцид	Спочатку по 250 мг двічі на день з поступовим підвищенням дози до 500 мг — 2 г на день	Може викликати напад гострої подагри, розлади травного каналу, висипання або розвиток нефролітіазу; впливає на виділення нирками інших препаратів; обережно призначати одночасно з гепарином. Дотримуватися адекватної гідратації організму (приблизно 2 л на день); не застосовувати одночасно з аспірином у низьких дозах; неефективний, якщо кліренс креатиніну становить менше 50 мл на хвилину
Фебуксостат	80 мг на день	Не застосовувати у пацієнтів з печінковою недостатністю

- Достовірний діагноз подагри встановлюється на підставі виявлення кристалів моноурату натрію в синовіальній рідині або аспіраті з тофуса.
- У всіх зразках синовіальної рідини, отриманих із суглобів із запаленням невідомої етіології, необхідно рутинно проводити дослідження на наявність кристалів моноурату натрію.
- На підставі виявлення кристалів моноурату натрію в аспіраті з безсимптомного суглоба можна достовірно встановити діагноз подагри у період між нападами.
- Подагра та сепсис часто трапляються одночасно, тому при підозрі на септичний артрит слід завжди виконувати посів на стерильність та бактеріоскопію синовіальної рідини за Грамом, навіть якщо в ній виявлено кристали моноурату натрію.
- Визначення рівня сечової кислоти в сироватці крові, хоча це і найважливіший фактор ризику розвитку подагри, не дозволяє ні підтвердити, ні виключити подагру, оскільки у багатьох людей з гіперурикемією подагра не розвивається, а під час гострого нападу подагри рівень сечової кислоти в сироватці може бути нормальним.
- В окремих групах пацієнтів, особливо з ускладненим сімейним анамнезом щодо розвитку подагри у ранньому віці, у разі початку захворювання у віці менше 25 років, наявності каменів у нирках слід визначати екскрецію сечової кислоти нирками.
- Хоча рентгенографія буває корисною для диференціальної діагностики і дозволяє візуалізувати типову картину хронічної подагри, цей метод обстеження не дозволяє підтвердити подагру при гострому нападі або у ранній період захворювання.
- Слід виключити наявність факторів ризику розвитку подагри та супутніх захворювань, у тому числі симптоми метаболічного синдрому (ожиріння, гіперглікемія, гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія).
- Оптимальне лікування подагри включає фармакологічні та нефармакологічні засоби і залежить від таких факторів:
 - спеціальні фактори ризику (рівень уратів у сироватці крові, попередні напади в анамнезі, дані рентгенографії);

- клінічна фаза (гостра/рецидивна подагра, період між нападами, хронічна вузликова подагра);
 - загальні фактори ризику (вік, стать, ожиріння, зловживання алкоголем, прийом препаратів, які підвищують рівень уратів, взаємодія між ліками, супутні захворювання).
- Основа лікування — підвищення освітнього рівня пацієнта та поради щодо адекватного способу життя (схуднення, якщо у пацієнта має місце ожиріння, дотримання дієти, зменшення споживання алкоголю, особливо пива).
 - Під час лікування подагри слід звертати увагу на супутні захворювання та такі фактори ризику, як гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, ожиріння, тютюнопаління.
 - Препаратами першого вибору при гострому нападі є пероральний колхіцин та/або не стероїдні протизапальні препарати (НПЗП); якщо немає протипоказань, перевагу слід надавати НПЗП.
 - Колхіцин у високих дозах може викликати побічні прояви, деяким пацієнтам із гострою подагрою може бути достатньо низької дози препарату (наприклад, по 0,5 мг тричі на день).
 - При гострому нападі внутрішньосуглобова аспірація та ін'єкція стероїду тривалої дії вважаються ефективним та безпечним методом лікування.
 - У пацієнтів із рецидивними гострими нападами, артропатією, наявністю тофусів або рентгенологічних ознак подагри показане призначення уратознижуючих препаратів.
 - Мета уратознижуючої терапії полягає у сприянні розчиненню кристалів та запобіганні їх утворення, для її досягнення рівень сечової кислоти в сироватці крові слід утримувати нижче точки насичення для моноурату натрію (0,360 ммоль/л).
 - Алопуринол можна застосовувати для довготермінової уратознижуючої терапії. Лікування треба розпочинати з низької дози (наприклад 100 мг на день) і за потреби кожні 2–4 тижні підвищувати дозу на 100 мг. У хворих з нирковою недостатністю слід проводити корекцію дози. При розвитку токсичних проявів

можна призначити інші інгібітори ксантиноксидази, урикозуричний препарат або провести десенсибілізацію до алопуринолу (останній захід застосовують тільки у випадку незначного висипання).

20. У пацієнтів з нормальною функцією нирок замість алопуринолу можна застосовувати урикозуричні препарати, такі як пробенецид та сульфінпіразон, проте вони відносно протипоказані хворим з уролітіазом. Бензбромарон можна призначати хворим із нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості, хоча таке лікування супроводжується незначним ризиком розвитку гепатотоксичності.
21. Протягом перших місяців уратознижуючої терапії для профілактики розвитку гострих нападів можна застосовувати колхіцин у низьких дозах (0,5–1 мг на день) і/або НПЗП (при відповідних показаннях — одночасно з препаратами для профілактики виразкової хвороби).
22. Якщо подагра виникла на фоні терапії діуретиками, по можливості треба відмінити сечогінні препарати; розглянути показання для призначення лозартану та фенофібрату з приводу артеріальної гіпертензії та гіперліпідемії відповідно (обидва препарати мають незначну урикозуричну дію).

Нові методи лікування

Фебуксостат (нешодавно синтезований препарат) — найновіший непуриновий антагоніст ксантиноксидази, ефективність якого для зниження рівня сечової кислоти порівняна з алопуринолом [23]. При порівнянні з пацієнтами, які приймали по 300 мг алопуринолу на день, кількість хворих, які приймали по 80 мг фебуксостату і досягнули бажаного рівня сечової кислоти, була більшою. Через 52 тижні частота нападів подагри була подібною в обох групах лікування. Фебуксостат переважно виділяється печінкою, тому він може бути корисним у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), у яких утримується підвищений рівень сечової кислоти, незважаючи на прийом алопуринолу у скоригованій щодо ХНН дозі [24].

Усе популярнішою стає ідея зниження загального вмісту уратів у пацієнтів з тяжкою вузликовою подагрою за допомогою рекомбінантного ферменту урикази (разбурикази). Цей препарат застосовують при лікуванні пацієнтів із синдромом лізису пухлин, а останнім часом — і при резистентній до лікування вузликовій подагрі, однак при його тривалому застосуванні розвивається антигенна відповідь. На сьогодні існують дані щодо ефективності інгібіторів інтерлейкіну-1 у пацієнтів із рефрактерним перебігом хвороби, внаслідок чого автори називають їх «чарівною паличкою» при лікуванні подагри [25–27].

Література

1. Mateus M.P., Cruz C.M., Alves de Matos A.C. et al. Prevalence and characterization of uric gout disease in a rheumatology outpatient's clinic // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60 (Suppl. 1). — P. 328.
2. Ichida K. What lies behind serum urate concentration? Insights from genetic and genomic studies // *Genome Med.* — 2009. — Vol. 1 (12). — P. 118.
3. Nippon Rinsho. The effect of alcoholic beverage type on hyperuricemia in Japanese male office workers // *J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 15 (2). — P. 41–47.

4. Yamanaka H. Alcohol ingestion and hyperuricemia // *ЖУРНАЛ???* — 1996. — Vol. 54 (12). — P. 3369–3373.
5. Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52 (1). — P. 283–289.
6. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350 (11). — P. 1093–1103.
7. Fan X.H., Sun K., Wang Y.B. et al. Prevalence and associated risk factors of hyperuricemia in rural hypertensive // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2009. — Vol. 89 (38). — P. 2667–2670.
8. Alatalo P.I., Koivisto H.M., Hietala J.P. et al. Gender-dependent impacts of body mass index and moderate alcohol consumption on serum uric acid — an index of oxidant stress status? // *Free Radic. Biol. Med.* — 2009. — Vol. 46 (8). — P. 1233–1238.
9. Shiraishi H., Ue H. The effect of the interaction between obesity and drinking on hyperuricemia in Japanese male office workers // *J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 19 (1). — P. 12–16.
10. Yamamoto T. Influence of sex and age on serum uric acid level // *Nippon Rinsho.* — 2003. — Vol. 61 (Suppl. 1). — P. 131–133.
11. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout // *Rheumatology (Oxford).* — 2009. — Vol. 48 (Suppl. 2). — P. 112–118.
12. Stamp L., Searle M., O'Donnell J., Chapman P. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem // *Drugs.* — 2005. — Vol. 65 (18). — P. 2593–2611.
13. Ogbera A.O. Prevalence and gender distribution of the metabolic syndrome // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2010. — Vol. 2.
14. Miao Z., Li C., Chen Y. et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35 (9). — P. 1859–1864.
15. Ogbera A.O., Azenabor A.O. Hyperuricaemia and the metabolic syndrome in type 2 DM // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2010. — Vol. 2 (1). — P. 24.
16. Deleaval P., Burnier M. Hyperuricemia in hypertension: any clinical implication? // *Rev. Med. Suisse.* — 2005. — Vol. 1 (32). — P. 2072–2074, 2077–2079.
17. Ogino K., Igawa O., Hisatome I. Other antihyperuricemic agents // *Nippon Rinsho.* — 2008. — Vol. 66 (4). — P. 754–757.
18. Harris M., Bryant L.R., Danaher P., Alloway J. Effect of low dose daily aspirin on serum urate levels and urinary excretion in patients receiving probenecid for gouty arthritis // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27 (12). — P. 2873–2876.
19. Horwitz L.R., Liebman J.A., Cavolo D.J. Thiazide-induced hyperuricemia and gout // *J. Am. Podiatry Assoc.* — 1982. — Vol. 72 (10). — P. 511–516.
20. Rider T.G., Kelsey M. Jordan The modern management of gout // *Rheumatology.* — 2010. — Vol. 49. — P. 5–14.
21. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 1301–1311.
22. Conway N., Schwartz S. Diagnosis and management of acute gout // *Med. Health R. I.* — 2009. — Vol. 92 (11). — P. 356–358. Review.
23. Sundy J.S. Progress in the pharmacotherapy of gout // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 22 (2). — P. 188–193.
24. Edwards N.L. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout // *Rheumatology (Oxford).* — 2009. — Vol. 48 (Suppl. 2). — P. 1115–1119.
25. Bardin T. Acute inflammatory arthritis: interleukin-1 blockade: a magic wand for gout? // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 5 (11). — P. 594–596.
26. Gratton S.B., Scalapino K.J., Fye K.H. Case of anakinra as a steroid-sparing agent for gout inflammation // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61 (9). — P. 1268–1270.
27. Singh D., Huston K.K. IL-1 inhibition with anakinra in a patient with refractory gout // *J. Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 15 (7). — P. 366.



Е.С. Жолобова, З.В. Гешева, О.Ю. Конопелько, А.В. Мелешкина,
О.С. Розвадовская, Т.Н. Сергеева,
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Безопасность мелоксикама при лечении ювенильного артрита у детей

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в различных областях медицины благодаря уникальному сочетанию противовоспалительного, жаропонижающего и анальгетического действия. Спецификой использования НПВП при ювенильных артритах является необходимость длительного, регулярного приема лекарственных средств. Важно помнить, что НПВП оказывают только симптоматический эффект, не влияя на патогенез заболевания. Они не способны приостановить прогрессирование ревматоидного процесса, предотвратить развитие деформаций суставов. Однако облегчение, которое приносят НПВП, объясняет широкое их применение у детей с ревматическими заболеваниями, особенно во время проведения дифференциальной диагностики ювенильных артритов, при подборе базисной противовоспалительной терапии, во время обострений суставного синдрома. При достижении стойкой клинико-лабораторной ремиссии необходимости в продолжении использования НПВП нет [2, 3, 7].

Ювенильный артрит может дебютировать в любом возрасте, в том числе на первом году жизни. Однако спектр НПВП, разрешенных к применению в детской практике, ограничен. Даже такой широко используемый препарат, как диклофенак, официально зарегистрирован для применения у детей в возрасте 6 лет и старше. У детей с первого полугодия жизни в России разрешен к применению только ибупрофен. Кроме того, практически нет исследований по сравнительной оценке эффективности и частоты возникновения побочных эффектов НПВП у детей, что позволило бы официально расширить возраст применения препаратов данной группы. Исключением является двойное слепое рандомизированное исследование по изучению эффективности и частоты развития побочных эффектов на фоне применения мелоксикама в сравнении с напроксеном [8]. В многоцентровое исследование включали пациентов с ювенильным артритом в возрасте от 2 до 16 лет в краткосрочном (3 месяца) и долгосрочном (12 месяцев) режимах назначения НПВП. Исследование показало сопоставимую эффективность

препаратов, а частота некоторых нежелательных побочных явлений при использовании мелоксикама оказалась даже ниже, чем в группе применения напроксена [8].

К наиболее частым побочным эффектам терапии НПВП относят гастротоксичность, которая часто встречается в детском возрасте, однако редко приводит к драматическим событиям, таким как перфорация язвы, желудочно-кишечное кровотечение. В то же время, в ряде ранее проведенных исследований было показано, что частота эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищевого канала на фоне применения диклофенака у детей с ювенильным артритом достигает 29%, а частота развития гастродуоденитов — 80% [1, 5, 9, 10]. Значительно реже применение НПВП сопровождается появлением признаков гепатотоксичности, крайне редко — нефро- и гематотоксичности, редко регистрируются аллергические реакции [4].

Профилактика гастропатий, возникающих при применении НПВП, является одной из наиболее актуальных проблем безопасности препаратов этой группы. Она заключается в замене неселективных НПВП на блокаторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также в использовании антисекреторной терапии. К НПВП селективного действия, разрешенным к применению в детской практике, относятся нимесулид и мелоксикам. Однако применение нимесулида не только в детском возрасте, но и вообще в медицинской практике вызывает массу дискуссий. В США, Канаде, Великобритании, Австрии препарат не допущен к регистрации по причине гепатотоксичности; в Японии, Израиле и Испании — установлен запрет на использование нимесулида [4, 6]. Мелоксикам является селективным ингибитором ЦОГ-2, и в целом ряде исследований у взрослых больных показана относительно низкая частота побочных эффектов этого препарата по сравнению с другими НПВП. В Российской Федерации мелоксикам (Мовалис) разрешен для применения у детей с 12-летнего возраста, несмотря на доказанный благоприятный профиль его эффективности и безопасности у детей младшего возраста [8]. В странах Северной Америки мелоксикам разрешен к применению у детей с возраста 2 лет.

Ниже представлены результаты изучения безопасности мелоксикама при длительном применении у детей с ювенильными артритами. Исследование выполнено на базе ревматологического отделения клиники детских болезней ММА имени И.М. Сеченова. Оценка эффективности и безопасности НПВП проводилась путем изучения в динамике клинико-эндоскопических данных у 54 больных с ювенильным артритом, по разным причинам переведенных с терапии диклофенаком на мелоксикам (Мовалис, Boehringer Ingelheim Pharma, Германия). В связи с прекращением приема препарата (отсутствие в аптечной сети по месту жительства) выбыли из исследования 4 пациента. Соответственно, при анализе использовались результаты обследования 50 детей, получавших мелоксикам в течение 6–12 месяцев.

В ходе исследования была проведена оценка гепатотоксичности мелоксикама в сравнении с другими НПВП. Группа пациентов, получавших мелоксикам, включала 54 ребенка, диклофенак — 100, нимесулид — 27 больных ювенильным артритом. Гепатотоксичность определялась как повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем на одну норму или изменения со стороны печени, выявленные в ходе ультразвукового обследования.

В группе детей, получавших мелоксикам, мальчиков было 21 (42%), девочек — 29 (58%), средний возраст детей на момент исследования составил 13 лет (от 4 до 17 лет). Диагноз ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) верифицирован у 27 (54%) детей, в том числе системный вариант — у 5 (9%), суставной — у 22 (44%) детей. Диагноз ювенильного спондилоартрита (ЮСА) был установлен у 11 (22%) больных, ювенильного хронического артрита (ЮХА) — у 12 (24%) детей. Заболевание дебютировало в среднем в возрасте 5 лет (от 1,5 до 15 лет). Средняя продолжительность заболевания составила 7 лет (от 3 месяцев до 15 лет). Возраст детей на момент назначения мелоксикама в среднем составил 12 лет (табл. 1).

До назначения мелоксикама 1-я степень активности ювенильного артрита отмечалась у 12 (24%) детей, 2-я степень — у 17 (34%), 3-я — у 8 (16%) пациентов. В 13 (26%) случаях повышение лабораторной активности болезни (повышение скорости оседания эритроцитов — СОЭ, уровня С-реактивного белка, ревматоидного фактора и т.д.) не отмечалось. По данным рентгенологического обследования суставов деструктивные изменения разной степени выраженности были выявлены у 44 (88%) больных. Они проявились остеопорозом (I анатомическая стадия)

у 33 (67%) детей, незначительным сужением щелей и единичными эрозиями суставной поверхности (II анатомическая стадия) — у 9 (17%), выраженным сужением щелей, множественными эрозиями (III анатомическая стадия) — у 3 (6%) больных. Серонегативны по ревматоидному фактору были 48 (97%) больных, серопозитивны — 2 (3%). Суставной синдром проявлялся моноартритом у 6 (12%) детей, олигоартритом — у 23 (48%), полиартритом — у 21 (42%) пациента.

Оценка предшествующей терапии показала, что 47 (94%) детей лечились различными формами диклофенака. Глюкокортикостероидные препараты (ГКС) в пероральной форме получали 5 (10%) больных, пульс-терапию метилпреднизолоном — 10 (20%). Внутрисуставно ГКС вводили 28 (56%) пациентам. Внутривенное введение иммуноглобулина проводилось 6 (12%) пациентам, инфликсимаба — 2 (4%) больным. В качестве базисной терапии применялись: метотрексат — у 23 (46%) детей, сульфасалазин — у 15 (30%), гидроксихлорохин — у 4 (8%), циклоспорин — у 3 (6%), лефлуномид — у 1 (2%) больного. Причины перевода пациентов на прием мелоксикама представлены в таблице 2. У 3 детей в связи с уже имеющимися признаками гастродуоденита мелоксикам был назначен в качестве первого препарата из группы НПВП. Жалобы на боль в животе предъявляли 17 (34%) детей. При физическом обследовании обложенность языка отмечалась у 46 (93%) больных, пальпаторная болезненность в надчревной области — у 27 (55%) пациентов. Отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям пищеварительного канала имел место в 9 (18%) случаях.

До назначения мелоксикама эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) была выполнена у 39 (78%) детей, в том числе у 36 больных, ранее получавших диклофенак. Среди последних при проведении ЭГДС терминальный эзофагит был обнаружен у 25 (69%) больных, атральный гастрит — у 36 (100%), бульбодуоденит — у 31 (86%), дуоденогастральный рефлюкс — у 17 (47%) детей, эрозивные и язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки — у 11 (30%) пациентов (рис. 1, 2). Инфицированность *Helicobacter pylori* (*Hp*) выявлена в 10 (28%) случаях. Таким образом, гастрит диагностирован у всех 36 детей, получавших диклофенак. Среди пациентов с эрозивными и язвенными повреждениями слизистой оболочки пищеварительного канала преобладали дети с суставной формой ЮРА — 7 (64%), длительно принимавшие НПВП.

После проведения антисекреторной и эрадикационной терапии (в случае *Hp*-ассоциированного гастрита) мелоксикам был назначен в дозе 7,5 мг в сутки детям с массой тела до 35–40 кг и 15 мг в сутки — детям с массой тела более 40 кг.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ювенильными артритами, получавших мелоксикам

Показатель	ЮРА (системный вариант), n=5	ЮРА (суставной вариант), n=22	ЮСА, n=11	ЮХА, n=12
Мальчики/девочки	3/2	5/17	9/2	4/8
Возраст при начале заболевания, лет	6,2±2,0	6,2±3,0	7,7±3,0	8,6±2,6
Продолжительность заболевания, лет	6,5±2,5	7,2±2,8	6,0±2,0	6,7±3,3
Настоящий возраст, лет	11,0±2,0	12,0±3,0	13,5±2,5	12,5±2,5

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение.

Таблица 2. Причины назначения мелоксикама

Причина	Число пациентов
Жалобы на боль в надчревной области	17
Клинико-эндоскопические проявления гастродуоденита	39
Эрозивно-язвенные повреждения пищеварительного канала	11
Повышение уровня трансаминаз	3
Непереносимость диклофенака	3
Неэффективность предыдущей терапии другими НПВП	7
Атопический дерматит	1



МОВАЛІС®
мелоксикам



КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



**ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО**



Представництво Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд КО КГ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційні посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01, UA/2683/03/01, UA/2683/02/02.

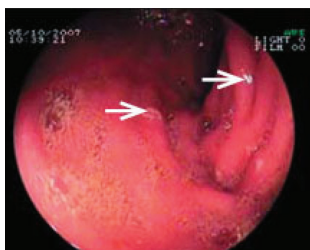


Рис. 1. Эрозия луковицы двенадцатиперстной кишки у больного с ЮСА



Рис. 2. Гастродуоденит, отек слизистой оболочки антрального отдела желудка у больного с ЮРА, Нр-ассоциированным гастритом

Эффективность и частота возникновения нежелательных явлений в результате терапии мелоксикамом оценивались через 6–12 месяцев от начала лечения. Через 6 месяцев жалобы на боль в животе не предъявлял ни один пациент, при физическом обследовании обложенность языка отмечалась у 22 (45%) больных, а пальпаторная болезненность в надчревной области — у 8 (16%) детей (рис. 3).

Полное клинико-лабораторное обследование в условиях стационара через 6–12 месяцев было проведено 32 пациентам.

В связи с отсутствием жалоб на боль в животе и физических признаков поражения пищевого канала (отсутствие обложенности языка, пальпаторной болезненности) необходимость в проведении повторной ЭГДС у большинства больных отсутствовала. Повторная ЭГДС была проведена 16 детям, в том числе 7 из 11 с эрозивными и язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, выявленными на фоне лечения диклофенаком при проведении первой ЭГДС. Все повторно обследованные дети продолжали получать в качестве НПВП мелоксикам. Как видно из данных таблицы 3, эрозивные и язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при повторном обследовании не были обнаружены ни у одного больного. Однако частота выявления гастродуоденита, эзофагита и дуоденогастрального рефлюкса практически не изменилась. По-видимому, развитие этих изменений слизистой оболочки верхних отделов пищевого канала у пациентов, принимающих мелоксикам, зависит не только от селективности НПВП, но и от других факторов риска.

Отсутствие жалоб на боль в надчревной области, уменьшение выраженности обложенности языка и пальпаторной болезненности в надчревной области, а также отказ пациентов от ЭГДС не позволили провести контрольное эндоскопическое обследование в полном объеме. Вместе с тем, у детей было отмечено уменьшение клинических проявлений НПВП-гастропатий, следовательно, снизился риск развития эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Представляет интерес также тот факт, что у одного ребенка со стойким дерматитом на всевозможные препараты группы НПВП мелоксикам не вызвал обострения этого заболевания.

Для изучения гепатотоксичности НПВП был обследован 181 ребенок с ювенильным артритом, из них 115 (64%) девочек и 66 (36%) мальчиков. Возраст детей на момент исследования составлял от 3 до 16 лет, средний возраст — 11,2 года. Длительность заболевания — в среднем 4,4 года. Продолжительность непрерывного приема НПВП варьировала в диапазоне от 2 недель до 3 лет. ЮРА

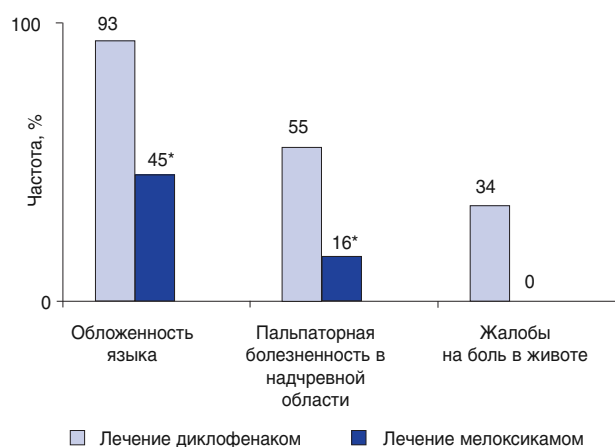


Рис. 3. Динамика клинических проявлений поражения пищевого канала на фоне терапии у детей с ювенильным артритом

* $p < 0,05$ — по сравнению с показателем в группе детей, получавших диклофенак

был диагностирован у 107 (59%) детей, ЮХА — у 49 (27%), ЮСА — у 13 (7%), реактивный артрит (РеА) — у 9 (5%), псориатическая артропатия (ПсА) — у 2 (1%) пациентов.

Особенностью фармакологического анамнеза обследованных детей было то, что из 181 ребенка 105 (58%) — помимо НПВП получали базисную терапию, в том числе 71 (39%) пациент — такой гепатотоксичный препарат, как метотрексат.

Повышение уровня трансаминаз выше верхней границы нормы отмечалось у 13 (7,2%) пациентов из 181 ребенка, включенного в исследование. Из них 7 больных лечились диклофенаком, 3 — нимесулидом, 2 — мелоксикамом. У одной девочки (на основании данных анамнеза) отмечалось развитие гепатотоксичности на фоне лечения различными НПВП (напроксен, диклофенак, нимесулид, мелоксикам). Повышение уровня трансаминаз до значений от одной до двух норм регистрировалось у 8 детей, от двух до трех — у 2 пациентов, от трех и более — в двух случаях. По данным ультразвуковой диагностики у 8 из 13 детей наблюдалось увеличение размеров печени (+1–1,5 см), у 9 — небольшое повышение эхогенности паренхимы печени, у 5 — усиление сосудистого рисунка.

Среди больных, лечившихся диклофенаком ($n=100$), — 41 (41%) мальчик и 59 (59%) девочек. Средняя длительность заболевания составила 4 года; средний возраст детей — 10,6 года. С диагнозом ЮРА было 62 (62%) ребенка, ЮХА — 25 (25%), ЮСА — 6 (6%), РеА — 5 (5%), ПсА — 2 (2%) пациента. Препарат применялся в стандартной дозировке (2–3 мг/кг массы тела в сутки). В исследуемой группе появление признаков гепатотоксичности

Таблица 3. Результаты эндоскопического обследования детей с эрозивными и язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки до и после назначения мелоксикама

Данные ЭГДС	Исходно (n=11)	После лечения (n=7)
Терминальный эзофагит	9 (80%)	7 (100%)
Антральный гастрит	11 (100%)	6 (85%)
Бульбодуоденит	11 (100%)	6 (85%)
Дуоденогастральный рефлюкс	6 (55%)	3 (43%)
Эрозивно-язвенные повреждения	11 (100%)	0 (0%)

отмечалось у 7 (7,0%) детей, из них у 4 пациентов с ЮРА, у 2 — с ЮХА, у 1 — с ЮСА. Активность болезни у этих больных соответствовала 1–2-й степени. Все дети с признаками лекарственной гепатотоксичности вместе с диклофенаком принимали другие потенциально токсичные лекарственные препараты: 2 пациента — антибиотики, 2 — метотрексат и сульфасалазин, 1 — преднизолон в сочетании с метотрексатом и гидроксихлорохином. Гепатотоксический эффект наблюдался также у ребенка, у которого в анамнезе на фоне приема диклофенака было зафиксировано не однократное повышение уровня трансаминаз при использовании не только НПВП, но и базисных препаратов (лефлуномида, метотрексата, сульфасалазина). На момент начала исследования в сочетании с диклофенаком он принимал метотрексат и сульфасалазин.

По данным ультразвуковой диагностики увеличение размеров печени на 1–1,5 см на фоне лечения диклофенаком отмечалось у 5 больных, повышение эхогенности паренхимы — у 4, усиление сосудистого рисунка — у 2. Повышение уровня трансаминаз на одну-две нормы регистрировалось у 5 детей, от двух до трех — у 1, от трех и более — в одном случае. В группу больных, принимавших мелоксикам, вошли 54 ребенка — 35 (65%) девочек и 19 (35%) мальчиков. Средняя длительность заболевания была выше, чем в других группах, и составила 6 лет, средний возраст — 13,2 года. ЮРА был диагностирован у 33 (61%) детей, ЮХА — у 12 (22%), ЮСА — у 8 (15%), РеА — у 1 (0,2%) больного. Средняя доза мелоксикама составила 10,6 мг в сутки.

Развитие гепатотоксичности было отмечено у 2 (3,7%) детей: у одного с суставной формой ЮРА и 3-й степенью активности болезни, у другого — с системной формой ЮРА и 1-й степенью активности болезни.

По данным анамнеза один больной в связи с тяжестью состояния одновременно с мелоксикамом принимал метотрексат и сульфасалазин, второй — метотрексат. Учитывая, что больные получали мелоксикам в комбинации с иммунодепрессантами, в том числе с метотрексатом, гепатотоксичность могла быть связана с одновременным назначением нескольких препаратов, обладающих

гепатотоксичным эффектом. По данным ультразвукового исследования увеличение правой доли печени на 1,5 см, левой — на 1 см отмечалось у одного ребенка, повышение эхогенности паренхимы и усиление сосудистого рисунка — у двоих. В изучаемой группе повышение уровня трансаминаз у обоих пациентов с признаками гепатотоксичности не превышало двух норм.

В группу больных, принимавших нимесулид, вошло 27 детей — 21 (78%) девочка и 6 (22%) мальчиков, из них 12 (44%) детей с диагнозом ЮРА, 12 (44%) — с ЮХА, 3 (11%) — с РеА. Средняя длительность заболевания составила 4,3 года, средний возраст детей — 10,8 года. Препарат использовался в стандартной дозировке (5 мг/кг массы тела в сутки).

В этой группе гепатотоксичность развивалась у 3 (11,1%) детей, из них у двух — с ЮРА, у одного — с ЮХА. У всех детей активность болезни соответствовала 1–2-й степени. Один ребенок в комбинации с нимесулидом принимал метотрексат, двое других детей получали монотерапию нимесулидом в дозе 100 мг в сутки.

По данным ультразвукового обследования увеличение размеров печени на 1–1,5 см в группе детей, лечившихся нимесулидом, отмечалось у одного пациента, повышение эхогенности паренхимы — у 2 детей. У одного больного регистрировалось повышение уровня трансаминаз до значений от одной до двух норм, у другого — от двух до трех, у третьего — уровень трансаминаз превышал значения трех норм (табл. 4).

Статистически значимых различий в частоте возникновения гепатотоксичности в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$). Однако имелась тенденция к более высокой частоте повышения уровня трансаминаз в группе больных, получавших в качестве НПВП нимесулид, в то время как в группе пациентов, получавших мелоксикам, частота повышения трансаминаз была самой низкой.

Заключение

Противовоспалительная терапия ювенильных артритов с применением Мовалиса снижает риск развития клинических проявлений НПВП-гастропатий (болевого синдрома, выраженности обложенности языка, пальпаторной болезненности в надчревной области), а также эрозивных и язвенных поражений пищевого канала. На фоне комплексной терапии детей с ювенильными артритами, включавшей мелоксикам, было отмечено снижение клинико-лабораторной активности заболевания. На основании результатов мониторинга уровня трансаминаз и данных ультразвукового обследования признаки гепатотоксичности были выявлены у 7,2% детей, что свидетельствует о низкой гепатотоксичности проанализированных НПВП. Однако имелась тенденция к повышению уровня трансаминаз в группе больных, получавших в качестве НПВП нимесулид, в то время как в группе пациентов, получавших мелоксикам, частота повышения уровня трансаминаз была самой низкой. Серьезных клинических проявлений поражения печени не было отмечено ни у одного из больных, лечившихся НПВП.

Список литературы находится в редакции.
Впервые статья была опубликована в журнале:
Вопросы современной педиатрии, 2010, т. 9, №2.

Таблица 4. Признаки поражения печени на фоне терапии различными НПВП

Характеристика	Группа мелоксикама (n=54)	Группа диклофенака (n=100)	Группа нимесулида (n=27)
Больные с гепатотоксичностью	2 (3,7%)	7 (7,0%)	3 (11,1%)
Повышение уровня трансаминаз:			
• от одной до двух норм	0	5	1
• от двух до трех норм	2	1	1
• от трех норм и более	0	1	1
Поражение печени по данным ультразвукового исследования:	2	6	2
• увеличение размеров печени	0	5	0
• повышение эхогенности	1	4	1
• усиление сосудистого рисунка	2	2	2

Д.Л. Міщенко*, М.М. Пилипенко*, М.В. Бондар*, А.Б. Кучма*, О.О. Савченко*,
А.Р. Гільфанов*, О.Б. Крятченко**

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

**Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Сепсис, септичний шок: принципи діагностики та лікування

С тосовно тяжкої інфекції та сепсису у клінічній практиці широко використовується термінологія, що була запропонована на Погоджувальній конференції у 1992 році (Consensus Conference of the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine). Головною ознакою сепсису є наявність в організмі патогенних бактерій (інфекції), які спричиняють розвиток системної запальної відповіді, що, в свою чергу, призводить до неконтрольованих патофізіологічних змін на рівні ендотелію капілярів.

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ, SIRS) — це термін, який було введено для виділення універсальних клінічних проявів, що виникають внаслідок розвитку вираженої запальної реакції (не обов'язково інфекційного генезу) чи системної відповіді на тяжку інфекцію.

Залежно від ступеня тяжкості виділяють: сепсис (критерії ССЗВ/SIRS + інфекція), тяжкий сепсис (дисфункція органів внаслідок гіперперфузії) та септичний шок (приєднання гіпотензії, що не корегується інфузійною терапією). Термін «бактеріємія» означає наявність мікроорганізмів у крові (не обов'язково асоціюється з сепсисом). Бактеріємія частіше є вторинною, як результат наявності внутрішньосудинного вогнища інфекції чи вогнища поза межами судин.

Встановлено, що септичний шок з бактеріологічно підтвердженою бактеріємією становить лише 30–50% випадків.

Патогенез

Патофізіологічна відповідь на інфекцію полягає в активації низки механізмів на локальному та системному рівнях, що реалізуються в неконтрольовану запальну реакцію, яка включає:

- активацію нейтрофілів та моноцитів;
- вивільнення медіаторів запалення;
- дифузну вазодилатацію та збільшення проникності ендотелію;
- активацію факторів згортання крові.

Вважається, що у випадку грамнегативних мікроорганізмів ініціюючим моментом є взаємодія імунокомпетентних клітин з ендотоксинами бактеріальної стінки. У випадку грампозитивної інфекції також має місце взаємодія з екзотоксинами, що вивільняються мікроорганізмами. У клітинах активується вивільнення цитокінових та нецитокінових медіаторів: фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6). До кровотоку виділяються медіатори з вазодилатуючою та ендотоксичною дією (простагландини, тромбоксан A2 та оксид азоту), що призводить до системної гіперперфузії, розвитку синдрому капілярного просочування, мікроотромбування, ішемії та функціональної недостатності органів.

Системи та медіатори, задіяні у розвитку ССЗВ

- Система згортання крові
- Система фібринолізу
- Ендокринна система (адренокортикотропний гормон — АКТГ, катехоламіни, глюкокортикоїди)
- Похідні арахідонової кислоти (лейкотрієни, простагландини, тромбоксани)
- Система комплементу
- IL-1 та IL-6
- TNF- α
- Прекалік्रेїн
- Брадикінін
- Гістамін
- Бета-ендорфіни
- Енкефаліни
- Фактор депресії міокарда

Слід зазначити, що порушення мікроциркуляції можуть виникати навіть на фоні нормальних показників гемодинаміки.

Летальність та фактори ризику

Рівень летальності від тяжкого сепсису та септичного шоку коливається від 20 до 50%. Фактори, які безпосередньо пов'язані зі зростанням рівня летальності: похилий

вік, наявність супутньої патології та розвиток множинної органної недостатності. Відмічається стрімке зростання летальності у хворих старше 50 років.

Сепсис частіше спостерігається в осіб похилого віку, що мають супутні захворювання, які сприяють виникненню інфекції (цукровий діабет, імунodefіцитні стани). До групи ризику належать онкохворі у період хімотерапії, хворі з нирковою чи печінковою недостатністю у кінцевій стадії, ВІЛ-інфіковані, пацієнти, що тривалий час приймають кортикостероїди чи імуносупресивні препарати, та пацієнти зі встановленими катетерами та іншими внутрішньовенними пристроями.

Клінічна картина

Клінічна картина при ранніх стадіях захворювання може бути неспецифічною. Типові симптоми системного запалення можуть бути відсутні, особливо в осіб похилого віку. Локальні прояви часто є ключовими для виявлення етіології процесу (таблиця).

Розпізнати септичний процес не завжди легко, зважаючи на те, що можуть бути відсутні класичні прояви захворювання, не спостерігатися порушення функцій органів та неспецифічні дані лабораторних досліджень.

Тому запропоновані критерії ССЗВ як група показників, зміна яких може відображати запальні зміни (інфекційного чи іншого генезу) на мікросудинному та клітинному рівнях. Наявність принаймні двох із наступних 4 критеріїв вказує на розвиток ССЗВ:

- температура тіла вище 38°C чи нижче 36°C;
- частота серцевих скорочень вище 90 за хвилину;
- частота дихання більше 20 за хвилину;
- кількість лейкоцитів більше $12 \times 10^{12}/л$ чи менше $4 \times 10^{12}/л$ або наявність більше 10% незрілих форм.

Тяжкий сепсис може мати перебіг без критеріїв ССЗВ, так само і критерії ССЗВ можуть виявлятися під час

інших захворювань (травма, отруєння, гострий панкреатит). Дані досліджень вказують на більшу діагностичну значимість раннього виявлення органної дисфункції, ніж просто наявності критеріїв ССЗВ.

Лихоманка є загальновідомим симптомом інфекції. Звичайний підйом температури тіла не є високоспецифічною ознакою. Гіпотермія є більш вагомим фактором прогнозування тяжкості процесу.

Тахікардія є компенсаторним механізмом для збільшення доставки кисню до тканин та вказує на потребу в проведенні інфузійної терапії, хоча може бути спричинена і власне лихоманкою.

Тахіпное у ранні терміни є результатом впливу ендотоксинів та медіаторів запалення на дихальний центр, надалі збільшення частоти дихання є компенсаторною реакцією на метаболічний ацидоз. Пацієнт часто відчуває нестачу повітря, з'являється відчуття тривоги. Тахіпное є одним із найбільш вагомих та несприятливих критеріїв ССЗВ і ознакою легеневої недостатності та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС).

Порушення функції центральної нервової системи (ЦНС) коливається від незначної дезорієнтації в часі та просторі до коми. Іншими проявами є немотивований страх, тривожність чи збудження. Серед причин вказують гіперперфузію головного мозку та порушення обміну амінокислот.

Під час об'єктивного обстеження визначають загальний стан хворого, прохідність дихальних шляхів, самостійне дихання та стан кровообігу (алгоритм ABC), ступінь свідомості.

Бліда, сіра чи мармурова шкіра є ознакою порушення кровопостачання тканин та шоку. На ранніх стадіях шкіра тепла внаслідок периферичної вазодилатації та збільшення серцевого викиду («теплий шок»). У ході прогресування септичного шоку гіповолемія, гіперперфузія та зменшення серцевого викиду проявляються холодними на дотик кінцівками та порушенням капілярного наповнення.

Петехіальний висип чи пурпура можуть бути пов'язані з дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові (ДВЗ).

Проведення діагностичних маніпуляцій для пошуку джерела інфекції особливо важливе у випадках, коли можливо провести хірургічне дренування (інфекція черевної порожнини, м'яких тканин та фасцій, параректальні абсцеси) (таблиця).

Лабораторне обстеження

Загальний аналіз крові. Підрахунок кількості лейкоцитів входить до критеріїв ССЗВ. При підозрі на сепсис підрахунок кількості лейкоцитів за формулою в прогнозуванні бактеріальної інфекції є малоспецифічним.

Рівень гемоглобіну вище 100 г/л та гематокриту вище 30% є достатнім для підтримки адекватної перфузії тканин, оскільки киснева ємність та транспорт кисню кров'ю є вирішальними при сепсисі.

Підвищення рівня тромбоцитів у крові є показником гострої фази запалення, проте на фоні ДВЗ їх кількість значно знижується.

Біохімічний аналіз крові. Моніторувати та корегувати рівень електролітів особливо важливо у випадку тяжкої

Таблиця. Дані обстеження, що можуть вказати на локалізацію джерела інфекції

Локалізація інфекції	Можливі прояви
Центральна нервова система	Зміна психічного стану, депресія, менінгізм
Голова та шия	Скутість в ділянці шиї, вушний біль, запалення/набряк барабанної перетинки, ексудат з носа, глотки, стридор, шийна/підщелепна лімфаденопатія
Легені та грудна клітка	Кашель (особливо продуктивний), плевральний біль у грудній клітці, диспное, інфільтрати у ділянці грудної клітки, хрипи
Серце та судини	Поява нового шуму, особливо в ін'єкційних наркоманів
Черевна порожнина та травний канал	Нудота, блювання, діарея, локальний біль чи напруження черевної стінки, біль/набряк стінки прямої кишки
Тазові та уrogenітальні інфекції	Біль у нижніх відділах живота, виділення з піхви чи уретри, дизурія, біль у хребтово-реберному куті, малому тазі, при рухах шийки матки, під час вагінального обстеження, збільшення яєчників чи біль у них
Кістки та сполучна тканина	Порушення функції, флуктуація, біль у суглобах у спокої та при рухах, локальна еритема та підвищення температури шкіри
Шкіра	Петехіальний висип, пурпура, еритема, флуктуація

дегідратації. Зниження рівня бікарбонатів вказує на гострий ацидоз. Підвищення вмісту азоту в сечовині та рівня креатиніну може вказувати на тяжку дегідратацію та/або ниркову недостатність.

Важливим моментом є контроль рівня глюкози в крові, підвищення якого пов'язують з більш високим відсотком летальності.

Печінкові ферменти, білірубін, лужна фосфатаза та рівень ліпази можуть вказати на ймовірне джерело інфекції або на розвиток органної недостатності.

Лактат крові є маркером анаеробного метаболізму, який відбувається на фоні кисневого голоду. Наслідком гіпоксемії є зниження перфузії та дифузії кисню через капіляри до тканин, порушення утилізації O_2 на клітинному рівні. Підвищення рівня лактату понад 2,5 ммоль/л асоціюється з підвищенням смертності.

Коагулограма. Порушення коагуляції діагностується визначенням протромбінового часу та активованого тромбoplastинного часу (АЧТЧ), які подовжуються на фоні ДВЗ. Також спостерігається зниження рівня фібриногену та підвищення рівня продуктів деградації фібрину.

Бактеріологічне дослідження крові виконується у всіх пацієнтів з підозрою на сепсис для виділення специфічного штаму та корекції антибіотикотерапії. Слід підкреслити, що очікування виділення патогенної культури при сепсисі становить лише 50%.

У 10–15% випадків лихоманки без явних локальних симптомів інфекції джерелом є сечова система (особливо у похилому віці), тому важливо провести бактеріальне дослідження сечі та виділень з сечовивідних шляхів.

Харкотиння при підозрі на пневмонію, гнійний матеріал з дренажів/абсцесів, ліквор при підозрі на інфекцію ЦНС фарбують за Грамом.

Інструментальні методи дослідження проводять згідно з внутрішньолікарняними протоколами та з урахуванням необхідності виявлення джерела інфекції.

Під час рентгенографії органів грудної клітки (РГК), яка є стандартною процедурою обстеження хворих, в 5% випадків виявляються інфільтрати на фоні лихоманки неясного генезу. РГК допомагає виявити ознаки ГРДС. Рентгенографія органів черевної порожнини виконується у випадках клініки кишкової непрохідності чи перфорації порожнинного органа. У деяких випадках рентгенографія кінцівок може допомогти у діагностиці інфекції глибоких тканин (скупчення газу, ознаки остеомиєліту). Проте при діагностиці некротизуючого фасциїту на першому місці стоять такі клінічні прояви, як сильний біль, крепітація, набряк, геморагії, екссудат із різким запахом.

Проведення ультразвукового дослідження (УЗД) черевної порожнини показане за наявності симптомів гострого холециститу чи холангіту.

За показаннями виконується комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини.

Принципи лікування

Зрозуміло, що повноцінне лікування можливе тільки в умовах стаціонару з відповідним діагностичним та моніторуючим обладнанням. Проте інсуфляцію кисню та поповнення об'єму циркулюючої крові ізотонічними

кристалоїдами медичний персонал може проводити навіть на догоспітальному етапі.

Маніпуляції та діагностичні процедури у стаціонарі

Оротрахеальна інтубація та штучна вентиляція легень (ШВЛ). У випадку сепсису необхідність виконання ранньої інтубації та ШВЛ повинна розглядатися навіть за відсутності явної гіпоксії чи ГРДС. Адекватна ШВЛ дозволяє зберегти енергетичні ресурси, що витрачаються на роботу дихання (до 30% від загального метаболізму).

Внутрішньовенний доступ. У разі потенційної необхідності проведення масивної інфузії розчинів рекомендоване введення двох широких катетерів у периферійну вену. Центральний катетер встановлюється у пацієнтів із шоком, рефрактерним до інфузії 20–30 мл/кг кристалоїдів протягом 30–60 хвилин.

Встановлення *сечового катетера* дозволяє точно підраховувати діурез як показник балансу рідини та тканинної перфузії. Нормальний діурез у дорослих становить 0,5 мл/кг на годину, або 30–50 мл на годину.

Дренування абсцесу шкіри та м'яких тканин виконується терміново, оскільки інші терапевтичні заходи будуть малоефективними.

Виконуються всі необхідні діагностичні процедури для встановлення вогнища інфекції. **Люмбальна пункція** використовується при підозрі на менінгіт чи енцефаліт. Антибіотики широкого спектра, які проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, призначають перед початком процедури.

Якщо наявні симптоми підвищеного внутрішньочерепного тиску (набряк диску зорового нерва) або ознаки попередніх синуситів, виконується **КТ-сканування головного мозку** та призначаються антибіотики. При підозрі на інфекцію ЦНС антибіотики призначаються негайно, оскільки вони не впливають на результати бактеріологічного дослідження ліквору протягом кількох годин після призначення.

Рання цілеспрямована терапія

У 2001 році Rivers та співавтори дослідили ефективність протоколу лікування хворих із тяжким сепсисом та шоком, націленого на оптимізацію тканинної перфузії, відомого як «Рання цілеспрямована терапія» (Early-Goal Directed Therapy — EGDТ). Трьохетапний протокол, сфокусований на ранньому виявленні хворих з імовірним сепсисом, ранньому призначенні антибіотиків широкого спектра дії, невідкладній інфузійній терапії (ресусцитації) з подальшою цілеспрямованою підтримкою тканинної перфузії у пацієнтів, у яких залишається гіпотензія та тяжкий стан після проведення первинного лікування.

Пацієнтам, в яких не вдалося досягти стабілізації показників гемодинаміки після інфузії (20–30 мл/кг болюсно) та антибіотикотерапії, проводилося встановлення центрального венозного катетера (ЦВК) та артеріального катетера для прямого моніторингу артеріального тиску (АТ).

Перший крок включав титроване введення кристалоїдів (по 500 мл рідини болюсно), орієнтуючись

на стабілізацію показників ЦВТ у межах від 8 до 12 мм рт.ст. У пацієнтів на ШВЛ внаслідок підвищення внутрішньоклітинного тиску цільовий ЦВТ становить 12–15 мм рт.ст. Для досягнення цієї мети може знадобитися щонайменше 4–6 л кристалоїдів. Паралельно виконується спостереження за клінічними ознаками перевантаження об'ємом: виникнення періорбітальних набряків, набряків кінцівок, крепітація при аускультатії легень чи погіршення дихальної недостатності.

Другий крок, за відсутності позитивної динаміки після інфузійної терапії, включав призначення вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску (САТ) на рівні вище 65 мм рт.ст. Перед призначенням вазопресорів важливим є введення адекватного волемічного об'єму кристалоїдів (2 л ізотонічного розчину натрію хлориду). Проте у випадках критичного стану пацієнта вазопресори призначаються негайно разом із введенням кристалоїдів, з поступовим зменшенням дози (чи відміною на фоні стабілізації АТ).

Третій крок — оцінити насиченість киснем центральної венозної крові ($ScvO_2$), яка повертається з капілярного русла тканин та відображає різницю між загальною доставкою кисню та потребою в ньому. Вимірюється через ЦВК у верхній порожнистій вені. Разом із лактатом $ScvO_2$ є показником адекватної тканинної оксигенації. Показник $ScvO_2$ менше 70% вважається патологічним та вказує на субоптимальну доставку кисню порівняно з потребою.

Збалансування потреби та доставки кисню виконується спочатку за рахунок призначення O_2 через лицьову маску, підвищення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і САТ (перші два кроки протоколу). За неефективності цих заходів проводять максимальне збільшення надходження кисню до альвеоли (ШВЛ зі 100% O_2 , тобто FiO_2 1,0), підвищення концентрації гемоглобіну (гемотрансфузія, якщо гематокрит <30%) та серцевого викиду (введення добутаміну після нормалізації переднавантаження).

Інфузія добутаміну (підвищення серцевого викиду) є останнім кроком у протоколі, якщо $ScvO_2$ залишається <70%, незважаючи на всі вищеперераховані заходи. Підвищення $ScvO_2$ >70 мм рт.ст. вказує на адекватну доставку кисню. Вимірювання $ScvO_2$ можна проводити фіброоптичним сенсором, розміщеним на кінці ЦВК, або як альтернатива — звичайним газовим аналізатором у венозній крові, взятій із центральної вени.

У рандомізованому дослідженні Rivers та співавтори (n=263) отримали зниження летальності на 16% (30% летальність під час застосування протоколу проти 46% при стандартній терапії).

Під час аналізу з'ясувалося, що пацієнти у групі дослідження в середньому отримували більше кристалоїдів (5,0 проти 3,5 л) та частіше проводили гемотрансфузію (64% проти 18%). $ScvO_2$ після лікування становила 95% для групи дослідження та 60% у стандартній групі.

Згодом дані з кількох центрів підтвердили важливість протокольного підходу при лікуванні сепсису.

Загальні положення протокольного лікування сепсису

Усім пацієнтам з підозрою на сепсис призначається додаткова оксигенотерапія, проводиться оцінка дихання та прохідності дихальних шляхів. Проведення ШВЛ рекомендується пацієнтам з потребою у кисні, диспное та тахіпное, гіпотензією та периферичною гіперперфузією.

Пацієнтам з імовірним септичним шоком проводиться початкове волемічне навантаження (швидке введення об'єму за певний період часу з подальшою оцінкою реакції) кристалоїдами об'ємом 20–30 мл/кг (1–2 л) за період 30–60 хвилин з подальшим введенням до 1 л за 30 хвилин. Швидкість інфузії монітується за показниками ЦВТ (у межах 8–12 мм рт.ст.) та ознаками перевантаження об'ємом (диспное, крепітація над легенями чи їх набряк за даними рентгенографії органів грудної клітки).

Ресусcitaція колоїдами (альбуміном та гідроксипілоксидом), як раніше показано в мета-аналізах, не має переваг перед кристалоїдами (ізотонічним розчином хлориду натрію чи Рінгер-лактату). Є непереконаливі дані про тенденцію до зниження летальності при застосування 4% альбуміну.

Антибіотикотерапію рекомендується починати протягом першої години виявлення септичного шоку, затримка призначення антибіотиків пов'язується з підвищенням смертності.

Вибір антибіотика базується на оцінці потенційного джерела інфекції та ймовірних збудників. Якщо перше джерело інфекції невідоме, антибіотик повинен бути широкого спектра: діяти як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії та анаероби. Відмічається загальна тенденція до збільшення частоти виявлення метацилін-резистентного золотистого стафілокока (MRSA), тому варто застосовувати відповідні антибактеріальні препарати (ванкоміцин чи лінезолід). Особливо це стосується пацієнтів з постійним внутрішньовенним (в/в) введенням ліків в анамнезі, з постійними в/в катетерами/пристроями чи тяжких хронічно хворих.

Антипсевдомонадні антибіотики (цефтазидим, цефепім, тикарцилін, піперацилін, іміпенем, меронем) повинні застосовуватися в імуноскомпроментованих пацієнтів, особливо за наявності нейтропенії чи опіків.

Доведено, що у пацієнтів без імуносупресії адекватною є монотерапія карбопенемами (іміпенем, меронем), одним із цефалоспоринов третьюго чи четвертого покоління (цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим) чи пеніцилінами широкого спектра дії (тикарцилін, піперацилін) без застосування нефротоксичних аміноглікозидів.

Вазопресори призначаються у випадку стійкої гіпотензії після досягнення достатнього ОЦК. Стійка гіпотензія зазвичай визначається як систолічний АТ (АТс) <90 мм рт.ст. чи САТ <65 мм рт.ст. з ознаками порушення тканинної перфузії. Головною метою терапії є ліквідація патологічної вазодилатації та перерозподілу крові, спричинених запальною відповіддю на інфекцію. Вазопресори рекомендується вводити після досягнення ЦВТ — 8–12 мм рт.ст. на фоні гіперперфузії, доза титрується до досягнення САТ більш 65 мм рт.ст. У разі вираженого шоку (АТс <70 мм рт.ст. та ознаки тканинної

гіперперфузії) вазопресори призначаються, незважаючи на рідинну ресусcitaцію.

Препаратом вибору для септичного шоку є норадреналін або дофамін. Перший посідає переважно α -адреноміметичним ефектом та має сильну вазоконстрикторну дію стосовно периферичних артерій без суттєвого впливу на частоту скорочень серця (ЧСС) та серцевий викид. Теоретично норадреналін є ідеальним вазопресором у випадку «теплого» шоку, коли спостерігається периферична вазодилатація на фоні нормального чи підвищеного серцевого викиду. Типовий пацієнт з «теплим» шоком має теплі кінцівки при системній гіпотензії та тахікардії. Доза норадреналіну у дорослих перебуває у межах 2–20 мкг/хв без урахування маси тіла.

Дофамін, маючи значно більший β -адреноміметичний ефект, збільшує САТ за рахунок збільшення скоротливості міокарда, ударного об'єму та ЧСС. Однак у вищих дозах він має більший α -адреноміметичний ефект та підвищує периферичний опір. Дофамін може бути більш корисним у випадку «холодного» шоку, коли існує периферична вазоконстрикція (холодні кінцівки) і серцевий викид надто малий для забезпечення тканинної перфузії. Доза становить 1–20 мкг/кг на хвилину.

Вазопресорами другої лінії для пацієнтів зі стійкою гіпотензією, незважаючи на максимальні дози норадреналіну чи дофаміну, є адреналін, фенілефрин (мезатон) та вазопресин. Адреналін продемонстрував підвищення САТ у пацієнтів, нечутливих до інших вазопресорів, в основному за рахунок сильного інотропного ефекту на міокард. Побічні ефекти включають тахіаритмію, міокардальну та спланхнічну ішемію, підвищення загальної концентрації лактату. Фенілефрин — це чистий α -адреноміметик, що спричиняє сильну вазоконстрикцію, але за рахунок цього зменшується скоротлива функція міокарда і ЧСС. Цей препарат показаний у пацієнтів зі значною тахікардією.

Вазопресин пропонується як потенційно корисний препарат для лікування септичного шоку. Він є ендогенним пептидом із сильним вазоактивним ефектом, рівень якого знижується під час септичного шоку. Малі клінічні дослідження показали, що невеликі дози вазопресину підвищують САТ і знижують потребу в катехоламінах (норадреналін), достатньо підтримуючи мезентеріальну та ренальну перфузію.

Проте велике рандомізоване дослідження не показало різниці у рівні летальності серед пацієнтів, які отримували вазопресин додатково до норадреналіну, порівняно з тими, що отримували лише норадреналін. Призначення вазопресину знижувало потребу в норадреналіні. Потенційні побічні ефекти, притаманні вазопресину: ішемія міокарда, серцеві напади, мезентеріальна ішемія, ішемія пальців.

Добутамін — інотропний засіб із β -адреноміметичним ефектом, за рахунок якого стимулюється серцевий викид. Він може покращувати доставку кисню у пацієнтів із септичним шоком, що отримали адекватну рідинну ресусcitaцію та вазопресорну підтримку. Добутамін рекомендується за наявності ознак тканинної гіперперфузії ($ScvO_2 < 70$ мм рт.ст.) після досягнення цільових показників ЦВТ, САТ та гематокриту.

Призначення стероїдів (наприклад метилпреднізолону, гідрокортизону та дексаметазону) теоретично корисне у випадку важкого сепсису завдяки їх здатності пригнічувати вираженість запального каскаду. Кортизол — природний гормон стресу, що підвищує судинний тонус та цілісність ендотелію та, ймовірно, потенціює ефект вазопресорів.

У більш ранніх роботах було показано, що введення великих доз стероїдів підвищує показники летальності. Пізніше було продемонстровано, що малі дози стероїдів можуть бути корисними для пацієнтів з відносною недостатністю наднирків. Annane та співавтори провели рандомізоване дослідження ($n=299$), в якому призначення низьких доз кортикостероїдів базувалося на результатах тесту зі стимуляцією кортикотропіном. У пацієнтів з недостатністю наднирників, яких було 77%, на фоні низьких доз стероїдів спостерігалось зменшення рівня летальності на 10%.

Оскільки проведення тесту не завжди можливе через обмеженість часу та ресурсів, а також враховуючи, що більше 75% пацієнтів зі стійкою до вазопресорів гіпотензією мають недостатність наднирників, вважається, що у більшості пацієнтів спостерігатиметься покращення стану при застосуванні стероїдів незалежно від результатів тесту стимуляції кортизолу. Зазвичай застосовується гідрокортизон 100 мг або дексаметазон 10 мг в/в.

Хоча у недавньому великому дослідженні (CORTICUS) не було продемонстровано різниці в рівні летальності на фоні стероїдів, у останніх рекомендаціях Міжнародного комітету із сепсису акцентовано увагу на тому, що стероїди повинні призначатися лише у пацієнтів із септичним шоком, з гіпотензією, резистентною до рідинної ресусcitaції та терапії вазопресорами.

Активованний протеїн С (АП-С) є ендогенним білком, що регулює запалення та коагуляцію. Зокрема, він інгібує TNF- α , IL-1, і IL-6, медіатори, які за сучасними даними відіграють головну роль в ініціації запальної відповіді, що спостерігається при сепсисі. Крім того, він пригнічує адгезію моноцитів та нейтрофілів до ендотеліоцитів, продукцію тромбіну та фібрину, попереджуючи тромбоутворення у дрібних судинах. Виявлено зниження рівня АП-С при сепсисі.

У рандомізованому дослідженні PROWESS ($n=1690$) щодо призначення АП-С чи плацебо продемонстровано зниження абсолютного показника 28-денної летальності під час застосування АП-С (рівень смертності 25% проти 31% у групі плацебо). Недоліком АП-С є зростання частоти ускладнень у вигляді кровотечі, оскільки він пригнічує коагуляцію. Саме тому АП-С протипоказаний у пацієнтів з наявною гіпокоагуляцією, до масивних операцій та після них, після перенесеної інтракраніальної операції чи інсульту за попередні 3 місяці, з інтравенною мальформацією чи церебральною аневризмою. Є дані, що призначення гемоперфузії з поліміксином В на фоні традиційного лікування важкого сепсису чи септичного шоку, спричиненого абдомінальною інфекцією, асоціюється зі зниженням рівня летальності.

Пацієнти із сепсисом, що відповідають на первинну терапію (кисень, в/в інфузія, антибіотики) та гемодинамічно стабільні, не потребують інвазивного моніторингу показників гемодинаміки.

У разі необхідності дренування вогнища інфекції вирішується питання про проведення хірургічного втручання. Дуже часто без дренування джерела інфекції не спостерігається відповіді на стандартне лікування септичного шоку (холецистит, ішемія кишки, дивертикулярний абсцес, паранефральний абсцес, інфікований камінь сечоводу, глибокий шкірний чи параректальний абсцес, некротичний фасциїт).

Медикаментозні препарати, які застосовують для лікування сепсису та шоку

Розчини кристаліодів (ізотонічний розчин натрію хлориду, Рінгер-лактат)

Дозування: 1–2 л початково з подальшою оцінкою гемодинамічної відповіді, титрувати подільними болюсами по 500 мл кожні 15 хвилин до досягнення діурезу $>0,5$ мл/кг на годину (30–50 мл на годину у більшості дорослих) чи ЦВТ >8 –12 мм рт.ст.; у дітей — 20 мл/кг в/в, введені швидко, зазвичай протягом 20–30 хвилин, впродовж перших кількох годин ресусcitaції, необхідний об'єм може сягати 40–60 мл/кг в/в.

Особливості застосування: потенційним ускладненням є інтерстиційний набряк. Набряк мозку чи легень мають потенційну загрозу для життя, тому важливо ретельно спостерігати за серцево-судинною та дихальною системами. Інфузію припиняють, коли отримано бажану гемодинамічну відповідь чи спостерігаються ознаки набряку легень.

Колоїди містять осмотично-активні речовини, що дозволяє збільшувати ОЦК на більший відсоток, ніж при використанні кристаліодів. Можливе зменшення вірогідності розвитку набряку легень та мозку. Близько 50% введених колоїдів залишаються у судинному руслі. Проте, незважаючи на теоретичну користь використання колоїдних розчинів, немає достовірних доказів, які б продемонстрували перевагу колоїдних розчинів над стандартними кристаліодами.

Альбумін 5%

Дозування: 250–500 мл в/в за 20–30 хвилин, з оцінкою гемодинамічної відповіді; у дітей — 4–5 мл/кг в/в за 30 хвилин, з оцінкою гемодинамічної відповіді.

Особливості застосування: були задокументовані гіперчутливість, набряк легень. Використання теоретично привабливе, проте не існує доведеної переваги порівняно з ізотонічними розчинами.

Принципи призначення антибіотиків

Доведено, що рання емпірична антибіотикотерапія препаратом, активним щодо інфекційного агента, знижує летальність при тяжкому сепсисі та шоку. Для досягнення максимальної ефективності лікування починають кількома антибіотиками або одним антибіотиком широкого спектра дії. Лікування монопрепаратом можливе в імунокомпетентних дорослих, коли застосовуються антипсевдомонадні пеніциліни, карбепенеми, цефалоспорины третього покоління (цефотаксим, цефуроксим).

Типовими антибіотиками для пульмоногенного сепсису є фторхінолони і цефалоспорины третього покоління. У випадку абдомінального сепсису призначають препарати, активні проти грампозитивних, грамнегативних

мікроорганізмів та анаеробів. У випадку септичного шоку антибіотики необхідно вводити внутрішньовенно.

Тикарцилін/клавуланат

Дозування: 3–5 г в/в кожні 4–6 годин; у дітей — 75 мг/кг в/в кожні 6 годин.

Особливості застосування: антипсевдомонадний пеніцилін з інгібітором β -лактамаз ефективний проти більшості грампозитивних (варіабельно щодо *Staphylococcus epidermidis*, не діє на MRSA), більшості грамнегативних мікроорганізмів та анаеробів. Застосовують для лікування сепсису абдомінального чи урогенітального походження.

Піперацилін/тазобактам

Дозування: 3,375 г в/в кожні 6 годин (максимальна загальна доза — 18 г піперациліну/2,25 г тазобактаму на добу в 3–4 прийоми); у дітей — 75–100 мг/кг в/в кожні 6 годин.

Особливості застосування: інгібує біосинтез мукопептиду клітинної стінки, ефективний протягом стадії активного розмноження, антипсевдомонадна активність.

Цефтриаксон

Дозування: 1 г в/в кожні 6–12 годин; у дітей — 50 мг/кг в/в кожні 12 годин.

Особливості застосування: застосовується у зв'язку зі зростаючим поширенням пеніциліназопродукуючих організмів. Інгібує синтез бактеріальної стінки, зв'язуючи один чи більше пеніцилін-зв'язуючих протеїнів. Бактерія з часом лізується завдяки безперервній активності аутолітичних ферментів клітинної стінки на фоні пригнічення її формування. Достатня грамнегативна активність використовується для ймовірних джерел абдомінальної інфекції та інфекції сечовидільної системи. При легеневої інфекції вводиться додатково до фторхінолонів чи макролідів. Має достатню проникність у ЦНС при підозрі на менінгіт. Не має антипсевдомонадної активності.

Цефотаксим

Дозування: 1–2 г в/в кожні 4 години; у дітей — 50 мг/кг в/в кожні 8 годин.

Особливості застосування: цефалоспорин третього покоління з покращеною грамнегативною активністю (особливо щодо штамів *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, має різну активність щодо штамів *Pseudomonas*). За активністю схожий на цефтриаксон.

Цефепім

Дозування: 1–2 г в/в кожні 12 годин, при синьогнійній інфекції дози збільшуються; у дітей — 50 мг/кг в/в кожні 8 годин, не більше 2 г.

Особливості застосування: цефалоспорин четвертого покоління. Грамнегативна активність подібна до цефтазидиму, має кращу грампозитивну активність (подібну до цефтриаксона). Погана проникність через гематоенцефалічний бар'єр, що обмежує застосування при лікуванні менінгіту.

Ципрофлоксацин

Дозування: 400 мг в/в кожні 12 годин; у дітей — 10–15 мг/кг в/в кожні 12 годин.

Особливості застосування: фторхінолон з різною активністю щодо стрептококів, активний щодо MRSA, *S. epidermidis*, більшості грамнегативних мікроорганізмів, неактивний щодо анаеробів. Альтернативою може бути тровафлоксацин.

Левовфлоксацин

Дозування: 750 мг в/в кожні 24 години — при пневмонії; 500 мг в/в кожні 24 години — при абдомінальній інфекції; 250 мг в/в кожні 24 години — при інфекції сечовидільної системи.

Особливості застосування: фторхінолон з активністю проти грампозитивних та грамнегативних бактерій. Широко застосовується для лікування пневмоній. Ефективний щодо збудників абдомінальної інфекції. У зв'язку з високою концентрацією у сечі дозу для лікування захворювань сечовидільної системи необхідно зменшувати. До 18 років не рекомендований.

Кліндаміцин

Дозування: 600–900 мг в/в кожні 8 годин; у дітей — 5–10 мг/кг в/в кожні 8 годин.

Особливості застосування: застосовується завдяки протиаеробній активності, має певну активність проти стрептококів та MRSA. Має доведену ефективність проти позалікарняних штамів MRSA (CA-MRSA). Застосовується у випадку некротизуючого фасциїту, ефективний щодо стрептококу групи А (GAS). Зменшує вивільнення ексотоксину при синдромі токсичного шоку.

Метронідазол

Дозування: навантажуюча доза — інфузія 15 мг/кг в/в впродовж 1 години (1 г на 70 кг); підтримуюча доза — інфузія 7,5 мг/кг в/в впродовж 1 години кожні 6–8 годин (500 мг на 70 кг), починаючи через 6 годин після навантажуючої дози, не більше 4 г за 24 години; у дітей призначається, як у дорослих.

Особливості застосування: антибактеріальний препарат (похідний імідазолу), активний щодо різних анаеробів та найпростіших, зазвичай застосовується з іншими антимікробними засобами, за винятком випадків використання для лікування псевдомембранозного коліту, де ефективна монотерапія.

Ванкоміцин

Дозування: 1 г чи 15 мг/кг в/в кожні 12 годин; у дітей — 30–40 мг/кг на добу в/в поділено на дози кожні 12 годин.

Особливості застосування: активний щодо грампозитивної інфекції та внутрішньолікарняних штамів MRSA. Застосовується частіше через збільшення частоти виділення останніх. Призначається пацієнтам з сепсисом, у яких встановлено постійні катетери чи інші внутрішні пристрої.

Іміпенем з циластатином

Дозування: 500 мг в/в кожні 6 годин; у дітей — 10–15 мг/кг в/в кожні 6 годин. При нирковій недостатності потрібна корекція дози. Уникати використання у дітей молодше 12 років.

Особливості застосування: карбапенем з активністю щодо більшості грампозитивних (у тому числі MRSA), грамнегативних мікроорганізмів та анаеробів; використовується для лікування інфекцій, спричинених кількома збудниками, коли інші препарати не мають досить широкого спектра дії чи протипоказані через токсичність. Може бути використаний для монотерапії сепсису.

Меронем

Дозування: 1 г в/в кожні 8 годин; у дітей — 40 мг/кг в/в кожні 8 годин.

Особливості застосування: карбапенем з дещо більшою активністю щодо грамнегативних організмів і дещо зниженою — щодо стафілококів та стрептококів порівняно з іміпенемом. Використовується для монотерапії сепсису.

Застосування вазопресорів

Вазопресори призначаються у пацієнтів зі стійкою гіпотензією (АТс <90 мм рт.ст. чи САТ <65 мм рт.ст. та ознаками гіперперфузії), що не корегується за допомогою адекватної інфузійної терапії. У пацієнтів з критичною гіпотензією можливе раннє призначення вазопресорів. Вазопресори підвищують САТ, посилюючи вазоконстрикцію (α_1 -адреноміметичний ефект) і покращуючи серцевий викид (β_1 -адреноміметичний ефект). Вазопресин має інший механізм дії на ендотелій судин, спричиняючи вазоконстрикцію.

Норадреналін

Дозування: 2–20 мкг на хвилину в/в; у дітей — 0,1–2 мкг/кг на хвилину в/в.

Особливості застосування: стимулює α -адренорецептори, викликаючи сильну вазоконстрикцію. Також має певний β -адреноміметичний ефект, чим спричиняє мінімальну позитивну інотропну дію на серце з підвищенням серцевого викиду. Має мінімальний вплив на ЧСС. Вважається препаратом вибору при рефрактерному до волемічної ресусcitaції септичному шоку. По можливості перед застосуванням необхідно скоригувати волемічний стан. Позасудинне введення може спричинити гострий некроз тканин, тому необхідно вводити у велику вену та обережно — при стенозуючих судинних захворюваннях.

Дофамін

Дозування: 1–20 мкг/кг на хвилину в/в; у дітей застосовується, як у дорослих.

Особливості застосування: ендогенний катехоламін, що стимулює β - та α -адренергічні та дофамінергічні рецептори з дозозалежною дією, стимулює виділення норадреналіну. У низьких дозах (2–5 мкг/кг на хвилину) діє на дофамінергічні рецептори у нирках та судинах внутрішніх органів, спричиняючи вазодилатацію. У середніх дозах (5–15 мкг/кг на хвилину) діє на β -адренергічні рецептори, підвищуючи ЧСС та скоротливість міокарда. У високих дозах (15–20 мкг/кг на хвилину) впливає на α -адренергічні рецептори, підвищуючи системний судинний опір та САТ. Може використовуватися як вазопресор першої лінії під час септичного шоку. Підвищує САТ, в основному — за рахунок β -адренергічного ефекту і підвищення ударного об'єму. Порівняно з норадреналіном суттєво підвищує ЧСС.

До призначення дофаміну важливо корегувати гіповолемію кристалоїдами чи компонентами крові. При корекції гіповолемії використовується моніторинг ЦВТ чи тиску наповнення лівого шлуночка. У пацієнтів, що приймали інгібітори моноамінооксидази (МАО) за 2–3 тижні, початкова доза має бути не більше 1/10 звичайної початкової дози. У хворих, що застосовують циклопропан та галогенізовані вуглеводневі анестетики, на фоні призначення дофаміну можливий розвиток шлуночкових аритмій і артеріальної гіпертензії.

Адреналін

Дозування: 1 мкг на хвилину в/в, титруючи відповідно до гемодинамічної відповіді; зазвичай доза коливається

в межах 1–10 мкг на хвилину; у дітей — 0,1–1 мкг/кг на хвилину в/в, титруючи відповідно до гемодинамічної відповіді.

Особливості застосування: використовується для лікування гіпотензії, рефрактерної до дофаміну та норадреналіну. Має як α - (підвищення периферичного судинного опору), так і β -адреноміметичні ефекти (бронходилатація, позитивна хронотропна та інотропна дія), що реалізується у потужний вазоконстрикторний та інотропний ефект. САТ підвищується навіть при шоку, рефрактерному до максимальних доз дофаміну та норадреналіну. У даних пацієнтів треба розглядати можливість призначення стероїдів.

З обережністю застосовують у пацієнтів похилого віку, при гіпертрофії простати, серцево-судинній патології, цукровому діабеті, гіпертиреозі та цереброваскулярній недостатності; швидке в/в введення може стати причиною смерті через геморагічний інсульт чи аритмію.

Фенілефрин

Дозування: в/в інфузія 0,1–0,5 мкг/кг на хвилину; у дітей призначається, як у дорослих.

Особливості застосування: сильний стимулятор α -адренорецепторів з практично відсутньою β -адренергічною активністю, що стимулює вазоконстрикцію артерій та підвищує периферичний судинний опір. Можлива рефлекторна депресія міокарда та зниження ЧСС, тому необхідно використовувати з обережністю. Рационально використовувати разом з норадреналіном та дофаміном за необхідності посилення периферичної вазоконстрикції.

Вазопресин

Дозування: 0,01–0,1 Од на хвилину в/в, титруючи згідно з відповіддю; у дітей — не встановлено.

Особливості застосування: ендogenous гормон пептидної структури (антидіуретичний), що у фізіологічних концентраціях підвищує всмоктування води епітелієм дистальних каналців нефрона. Також стимулює скорочення гладеньком'язових клітин ниркових, порталних та внутрішньопечінкових, коронарних, мозкових, легневих та інших вісцеральних та периферичних судин. Концентрація вазопресину знижується під час септичного шоку. У малих дозах екзогенний вазопресин забезпечує значну вазоконстрикцію, проте можлива рефлекторна депресія міокарда (подібно до фенілефрину).

З обережністю застосовують при серцево-судинній патології, судомних розладах, бронхіальній астмі, мігрені та на фоні прийому нітратів; надмірні дози можуть спричинити розвиток гіпонатріємії.

Кортикостероїдні препарати можуть підтримувати судинний тонус при шоківих станах.

Гідрокортизон

Дозування: 100 мг в/в кожні 8 годин впродовж 24–48 годин; після стабілізації стану пацієнта переводять на пероральне введення гідрокортизону (50 мг кожні 8 годин впродовж наступних 48 годин; можливе поступове зниження дози до 30–50 мг на добу); у дітей молодше 12 років — 1–2 мг/кг в/в болюсно, з подальшим призначенням 25–150 мг на добу, поділені на введення кожні 6–8 годин; старше 12 років — 1–2 мг/кг в/в болюсно, з подальшим введенням по 150–250 мг на добу, поділені на введення кожні 6–8 годин.

Особливості застосування: ендogenous кортизол (гормон стресу), який може підвищити САТ і покращити результат лікування пацієнтів із септичним шоком у випадках гіпотензії, резистентної до адекватної ресусcitaції кристалоїдами і вазопресорної підтримки.

Рекомбінантний людський активований протеїн С (АП-С) — ендogenous білок з антикоагулянтними та протизапальними властивостями. Його концентрація знижується у хворих із септичним шоком, що ймовірно посилює запальну реакцію та сприяє мікротромбоутворенню у судинах та призводить до поліорганної недостатності. Показано, що екзогенне введення АП-С знижує летальність у підгрупі дуже тяжких пацієнтів із септичним шоком. Через антикоагулянтний ефект використання АП-С підвищує ризик тяжкої кровотечі.

Дозування: дорослим 24 мкг/кг на годину в/в повільно впродовж 96 годин, бажано почати протягом 48 годин від початку септичного синдрому.

Особливості застосування: одночасне застосування з антикоагулянтами (варфарином, гепарином, тромболітиками, інгібіторами глікопротеїну ІІb/ІІІa) підвищує ризик кровотечі. Кровотеча — найчастіший серйозний побічний ефект, тому препарат з обережністю призначають у випадках підвищеної кровоточивості, включаючи INR >3, лікування гепарином (>15 Од/кг на годину), впродовж 6 тижнів після шлунково-кишкової кровотечі, 3 дні після тромболітичної терапії, 7 днів по призначенню антитромботичних препаратів, 3 місяці після ішемічного інсульту, внутрішньочерепної судинної мальформації чи аневризми, відомого геморагічного діатезу, тяжких хронічних захворювань печінки. При виявленні клінічно значимої кровотечі інфузію припиняють.

Можливі ускладнення та прогноз

Пацієнти із сепсисом, тяжким сепсисом та септичним шоком потребують госпіталізації до стаціонару. Пацієнти з рефрактерним септичним шоком, органною дисфункцією потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії для проведення моніторингу та цілеспрямованої терапії.

Є підстави вважати, що прогресування процесу від синдрому системної відповіді до тяжкого сепсису може бути зупинено, якщо виконана рання ідентифікація, своєчасна рідинна ресусcitaція, призначено антибіотики широкого спектра дії та проведено дренування інфекційного вогнища.

Можливі ускладнення: ГРДС, ниркова недостатність, ДВЗ-синдром, мезентеріальна ішемія, ішемія та дисфункція міокарда, інші ускладнення, пов'язані з тривалою гіпотензією та органною дисфункцією.

ГРДС є частим ускладненням сепсису та септичного шоку, виникає приблизно у 20–40% хворих на фоні шоку, частіше у випадках, коли інфекція має легенеvu локалізацію. Характеризується поширеними запальними змінами у легенях як наслідок загальної ендотеліальної дисфункції. Порушення ендотеліального бар'єру, міграція запальних клітин та медіаторів, інтерстиціальний та альвеолярний набряк призводять до фіброзування та рубцювання. Перерозтягнення, постійне відкриття та закриття альвеол під час ШВЛ асоціювалося з підвищенням частоти

розвитку цього синдрому. Тому для мінімізації пошкодження (перерозтягненню та спаданню) альвеол рекомендується вентиляція малими об'ємами — 6 мл/кг на фоні високого позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ).

Летальність під час важкого сепсису та шоку становить близько 30–50% та залежить від тяжкості перебігу, віку хворих, супутньої патології та виду збудника. Встановлено, що застосування адекватних антибіотиків значно впливало на летальність. Важливо призначати препарати широкого спектра дії до виділення бактерій та визначення чутливості до антибіотиків.

Ускладненнями, які значно впливають на летальність, є ГРДС, ДВЗ та ниркова недостатність.

Нижче представлені головні положення рекомендацій Міжнародного керівництва з лікування сепсису та септичного шоку (Surviving Sepsis Campaign: Guidelines for management of severe sepsis and septic shock). Проти кожного положення у дужках вказана значущість рекомендації (1 — вищий рівень), що базується на існуючому рівні доказовості (А — вищий рівень, контрольовані рандомізовані дослідження). За відсутності на теперішній час даних із високим рівнем доказовості рекомендація 1 може базуватися на більш низькому рівні, що відображає, наприклад, думку світових експертів з даного питання.

Первинна ресусцитація сепсису (перші 6 годин)

Починати негайно у пацієнтів з гіпотензією або підвищенням рівня лактату вище 4 ммоль/л, невідкладна госпіталізація у відділення інтенсивної терапії (1C)

Завдання проведення ресусцитації (1C):

- ЦВТ — 8–12 мм рт.ст. (12–15 мм рт.ст. на ШВЛ);
- САТ ≥ 65 мм рт.ст.;
- діурез $\geq 0,5$ мл/кг на годину;
- сатурація O_2 у верхній порожнистий вени $\geq 70\%$, змішана сатурація $\geq 65\%$.

Якщо венозна сатурація не досягає цільових величин (2C):

- розглянути можливість подальшої інфузії;
- трансфузія еритроцитарної маси (якщо гематокрит менше 30%);
- добутамін титровано (максимальна доза 20 мкг/кг на хвилину).

Встановлення діагнозу

Отримати культуру для бактеріологічного дослідження до призначення антибіотиків, якщо це не відстрочує призначення антибіотиків на тривалий термін (1C):

- отримати 2 чи більше зразків крові для бактеріального дослідження;
- один чи більше зразків крові потрібно взяти черешкірним доступом;
- по одному зразку крові через кожен в/в катетер, який стоїть більше 48 годин;
- зразки для бактеріологічного аналізу з інших місць за показаннями (ліквор).

По можливості швидко виконати допоміжні процедури (КТ, рентгенографія) для виявлення джерела інфекції (1C).

Антибактеріальна терапія

Починати в/в введення антибіотиків якомога раніше, завжди — у перші часи після діагностування сепсису (1D) чи септичного шоку (1B).

Використовувати антибіотики широкого спектра: один чи два препарати з активністю проти вірогідних бактеріальних/грибкових патогенів з достатньою пенетрацією у вірогідні осередки інфекції (1B).

Корекція режиму призначення кожен день для оптимізації ефективності, запобігання розвитку резистентності та токсичної дії, мінімізації витрат (1C).

Розглядати застосування комбінованої антибактеріальної терапії при інфекціях, викликаних *Pseudomonas* (1D).

Застосовувати емпіричну комбіновану терапію у нейтропенічних хворих (2D).

Проводити комбіновану терапію не більше 3–5 днів з переходом на деескалаційну схему за результатами чутливості (2D).

Тривалість терапії зазвичай обмежена 7–10 днями, продовження лікування можливе у разі повільної динаміки, недренованого джерела інфекції та наявності імунodefіциту (1D).

Припинити антибактеріальну терапію, якщо причина — не інфекційного генезу (1D).

Ідентифікація та контроль вогнища інфекції

Специфічні анатомічні місця локалізації інфекції повинні бути встановлені якомога швидше (1C), впродовж 6 годин (1D).

Системне обстеження пацієнтів з метою пошуку джерела інфекції виконується для впровадження методів контролю (дренування абсцесу, видалення некротичних тканин) (1C).

Маніпуляції/процедури з контролю інфекції виконуються відразу після проведення первинної ресусцитації.

Винятком може бути інфікований панкреатичний некроз, у цьому випадку хірургічне втручання краще відкласти (2B).

Вибір методу контролю інфекції з максимальною ефективністю та мінімальними фізіологічними порушеннями (1D).

Видалення потенційно інфікованих в/в катетерів (1C).

Інфузійна терапія

Рідинна ресусцитація виконується шляхом введення кристаліодів (1B).

Метою є досягнення ЦВТ ≥ 8 мм рт.ст. (≥ 12 мм рт.ст. на фоні ШВЛ) (1C).

Використовувати метод рідинного навантаження до тих пір, поки є позитивна гемодинаміка (1D).

Призначити рідинне навантаження: 1000 мл кристаліодів або 300–500 мл колоїдів за 30 хвилин. У випадку сепсис-індукованої тканинної гіперперфузії може знадобитися більш швидке введення більших об'ємів (1D).

Швидкість інфузії зменшують при підвищенні тиску наповнення серця без покращення гемодинаміки (1D).

Призначення вазопресорів

Підтримувати САТ ≥ 65 мм рт.ст. (1C).

Норадреналін або допамін через центральну вену — препарати вибору (1C).

Адреналін, фенілефрин чи вазопресин не повинні призначатися як препарати першого вибору при септичному шоку (2C).

Вазопресин у дозі 0,03 Од на хвилину може додаватися до інфузії норадреналіну; очікувана ефективність аналогічна норадреналіну.

Використовувати адреналін як перший альтернативний препарат при септичному шоці, у випадку не-ефективності — норадреналін чи допамін (2B).

Не використовувати малі дози допаміну для протекції нирок (1A).

Якщо пацієнт потребує застосування вазопресорів, по можливості встановлювати артеріальний катетер для прямого вимірювання артеріального тиску (1D).

Інотропна підтримка

Використовувати добутамін у пацієнтів з дисфункцією міокарда (підвищення тиску наповнення серця та низький серцевий викид) (1C).

Не підвищувати серцевий індекс до визначеного супранормального рівня (1B).

Призначення стероїдів

Розглянути призначення гідрокортизону при септичному шоці, якщо гіпотензія слабо коригується адекватною інфузійною терапією та вазопресорами (2C).

Тест зі стимуляцією адренокортикотропним гормоном не рекомендується для ідентифікації хворих із септичним шоком, яким слід призначати гідрокортизон (2B).

Гідрокортизон має перевагу перед дексаметазоном (2B).

Флюдрокортизон (50 мкг перорально 1 раз на день) може бути включений, якщо альтернативні гідрокортизону препарати не мають мінералокортикоїдної активності (2C).

Флюдрокортизон не обов'язковий, якщо вводиться гідрокортизон (2C).

Призначення стероїдів можна зупинити, якщо немає потреби у вазопресорах (1D).

Доза гідрокортизону має бути < 300 мг на день (1A).

Не використовувати кортикостероїди для лікування сепсису без шоку, окрім випадків, коли цього вимагає ендокринний статус або хворий приймав їх раніше (1D).

Рекомбінантний людський активований протеїн С

Розглянути можливість призначення АП-С у дорослих пацієнтів із септичною органною дисфункцією та високим ризиком смерті (як правило АРАСНЕ II ≥ 25 або поліорганна недостатність) за відсутності протипоказань (2B, 2C — для післяопераційних хворих).

Дорослі хворі з невисоким ризиком смерті (АРАСНЕ II < 20 , чи недостатність одного органа) не повинні отримувати АП-С (1A).

Трансфузійна терапія

Призначати еритроцитарну масу (гемоглобін менше 70 г/л) з метою підвищення рівня гемоглобіну до 70–90 г/л у дорослих (1B).

В особливих випадках може знадобитися більш високий рівень гемоглобіну (ішемія міокарда, тяжка гіпоксемія, гостра крововтрата, ціанотичні захворювання серця або лактат-ацидоз).

Не використовувати еритропоетин для лікування сепсис-асоційованої анемії (1B).

Не використовувати свіжозаморожену плазму для корекції показників коагуляції, окрім наявності кровотечі чи запланованого хірургічного втручання (2D).

Не використовувати антитромбінову терапію (1B).

Призначати тромбоцити, якщо (2D):

- кількість їх менша 5×10^9 /л, незалежно від кровотечі;
- кількість $5\text{--}30 \times 10^9$ /л пов'язана зі значним ризиком кровотечі;
- для проведення інвазійних процедур необхідна кількість тромбоцитів понад 50×10^9 /л.

ШВЛ при сепсис-індукованому гострому пошкодженні легень (ГПЛ) чи ГРДС (1B)

Дихальний об'єм — 6 мл/кг (1C).

Цільовий початковий верхній поріг тиску плато у дихальних шляхах ≤ 30 см H_2O . Враховувати комплаєнс грудної клітки при визначенні тиску плато (1C).

Допускається $PaCO_2$ вище норми, якщо треба знизити тиск плато та зменшити дихальний об'єм (1C).

Позитивний тиск наприкінці видиху повинен встановлюватися для запобігання спадання альвеол (1C).

Застосування положення лицем донизу для пацієнтів з ГРДС, яким потрібні високі FiO_2 або тиск плато, якщо це не призведе до додаткового ризику (2C).

Встановити положення хворого з припіднятим головою кінцем, якщо нема протипоказань (1B). Рекомендований кут нахилу 30–45° (2C).

Неінвазивна вентиляційна підтримка може застосовуватися у пацієнтів із гострим пошкодженням легень та помірною гіпоксемією, якщо вони гемодинамічно стабільні, почуватися комфортно, адекватно відкликатися на зовнішні стимули, здатні до протекції дихальних шляхів на фоні стійкого покращення стану (2B).

Застосовувати протокол відлучання від вентилятора з регулярною оцінкою здатності до самостійного дихання для відлучення від ШВЛ (1A):

- оцінка здатності до самостійного дихання включає підтримку у режимі PSV з низьким рівнем тиску та ПТКВ 5 см H_2O або застосування Т-трубки;
- пацієнти повинні адекватно реагувати на голос, мати стабільну гемодинаміку без вазопресорів, не мати серйозних ускладнень, не мати потреби у підтримці високим тиском та високим ПТКВ, потрібний FiO_2 забезпечується через маску або назальний катетер.

Не використовувати катетер у легеневій артерії для рутинного моніторингу пацієнтів з ГПЛ/ГРДС (1A).

Застосовувати помірковану інфузійну стратегію у пацієнтів зі встановленим ГПЛ, які не мають ознак гіперперфузії тканин (1C).

Седация, аналгезія та нервово-м'язова блокада при сепсисі

Використовувати протокол седації хворих із ШВЛ (1В).

Використовувати седацію періодичними болюсами або постійну інфузію до призначеного рівня (шкала седації), зі щоденними пробудженнями. За потребою — корегувати рівень седації (1В).

Якщо можна, уникати введення м'язових релаксантів.

Моніторувати рівень релаксації, якщо проводиться постійна інфузія релаксантів (1В).

Контроль глікемії

Використовувати в/в інсулін для контролю гіперглікемії у пацієнтів із тяжким сепсисом (після стабілізації у відділеннях інтенсивної терапії) (1В).

Утримувати рівень глюкози у крові <150 мг/дл (8,3 ммоль/л) за затвердженим протоколом дозування інсуліну (2С).

Достатня вуглеводна енергетична підтримка та моніторинг глікемії кожні 1–2 години (у стабільних пацієнтів — кожні 4 години) на фоні в/в введення інсуліну (1С).

Остерігатися низького рівня глюкози у крові, оскільки експрес-методи можуть переоцінювати цей показник (1В).

Ниркова недостатність

Періодичний гемодіаліз та постійна вено-венозна гемодіалізація (ПВВФ) вважаються рівноцінними за ефективністю (2В).

ПВВФ простіше проводити у гемодинамічно нестабільних пацієнтів (2D).

Використання бікарбонату

Не використовувати бікарбонат з метою покращення гемодинаміки чи зменшення потреби у вазопресорах при лактат-ацидемії з рН $\geq 7,15$ (1В).

Профілактика тромбозу глибоких вен

Низькі дози простого гепарину чи низькомолекулярний гепарин — за відсутності протипоказань (1А).

Використовувати механічні профілактичні пристрої, якщо гепарин протипоказаний (1А).

Комбінація фармакологічних та механічних заходів у пацієнтів високого ризику тромбозу глибоких вен (2С).

У пацієнтів високого ризику варто надавати перевагу низькомолекулярним гепаринам порівняно з простим гепарином (2С).

Профілактика стресових виразок

Для профілактики стресових виразок, використовуючи H_2 -блокатори (1А) чи інгібітори протонної помпи (1В).

Оцінюється співвідношення користі від попередження кровотечі з верхніх відділів травного каналу та потенційного ризику розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії.

Література

1. ACCP. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20 (6). — P. 864–874.
2. Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J. et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multi-center prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis // JAMA. — 1995. — Vol. 274 (12). — P. 968–974.
3. Sands K.E., Bates D.W., Lanken P.N. et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers // JAMA. — 1997. — Vol. 278 (3). — P. 234–240.
4. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34 (6). — P. 1589–1596.
5. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344 (10). — P. 699–709.
6. Nguyen H.B., Rivers E.P., Abrahamian F.M. et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines // Ann. Emerg. Med. — 2006. — Vol. 48 (1). — P. 28–54.
7. Wheeler A.P., Bernard G.R. Treating patients with severe sepsis // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340 (3). — P. 207–214.
8. Trzeciak S., Rivers E.P. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis // Crit. Care. — 2005. — Vol. 9 (Suppl. 4). — P. S20–26.
9. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348 (16). — P. 1546–1554.
10. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29 (7). — P. 1303–1310.
11. Wang H.E., Shapiro N.I., Angus D.C. et al. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35 (8). — P. 1928–1936.
12. Shapiro N., Howell M.D., Bates D.W. et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection // Ann. Emerg. Med. — 2006. — Vol. 48 (5). — P. 583–590.
13. Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study // JAMA. — 1995. — Vol. 273 (2). — P. 117–123.
14. Shapiro N.I., Howell M.D., Talmor D. et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection // Ann. Emerg. Med. — 2005. — Vol. 45 (5). — P. 524–528.
15. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345 (19). — P. 1368–1377.
16. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333 (16). — P. 1025–1032.
17. Rady M.Y., Rivers E.P., Nowak R.M. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate // Am. J. Emerg. Med. — 1996. — Vol. 14 (2). — P. 218–225.
18. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36 (1). — P. 296–327.
19. Kortgen A., Niederprum P., Bauer M. Implementation of an evidence-based «standard operating procedure» and outcome in septic shock // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34 (4). — P. 943–949.
20. Shapiro N.I., Howell M.D., Talmor D. et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34 (4). — P. 1025–1032.

Повний список літератури, що містить 32 пункти, знаходиться в редакції.

Підготовлено за матеріалами:
www.medscape.com/anesthesiology, www.survivingsepsis.org

А.Н. Нестеренко, Донецкий национальный
медицинский университет имени Максима Горького

Внутривенные иммуноглобулины в неотложной терапии септического шока: клинико-патоморфологическое обоснование целесообразности применения

Сепсис остается глобальной проблемой человечества чрезвычайной важности, входя в десятку ведущих причин смерти в цивилизованном мире [13]. Непосредственными причинами смерти больных сепсисом являются септический шок (СШ) и полиорганное нарушение (ПОН) [19, 30]. По официальной статистике в развитых странах ежегодно регистрируется около 18 млн случаев СШ, заканчивающихся смертью 500 тысяч пациентов. Даже сегодня, в эру продвинутых технологий органной поддержки, летальность при тяжелом сепсисе (ТС) и СШ составляет около 45–50% (Wenzel R.P., 2002) с колебанием в разных подгруппах в зависимости от исходной патологии и физического статуса от 30–40 до 75–80% (Annane D. et al., 2003; Hernandez G. et al., 2005; Russell J.A. 2006; Dellinger R.P. et al., 2010).

В структуре всех разновидностей сепсиса доминирует хирургический сепсис (ХС). Развитие ТС (сепсис + ПОН), неудовлетворительные результаты его лечения даже в высокоразвитых странах предопределены не только ростом вирулентности микроорганизмов и продолжающейся селекцией устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий, но и очевидным ослаблением иммунологической резистентности человеческой популяции. «Гонка антибиотикорезистентности» — кризис антибактериальных средств, не позволяющий в ближайшем будущем рассчитывать на появление принципиально новых антимикробных препаратов, активных в отношении проблемных госпитальных грамотрицательных штаммов [1, 2, 19, 24]; несостоятельность привлекательной, но по сути механистической идеи антицитокиновой терапии — использования антагонистов PAF BN 52021, растворимых рецепторов IL-1, антител к TNF- α ; возникновение в 2004 году новой парадигмы, уточняющей приоритеты в патогенезе и интенсивной терапии (ИТ) сепсиса на основании теорий «микроциркуляторно-митохондриального дистресс-синдрома» и «DAMP — Danger-associated molecular patterns»; появившиеся публикации о неэффективности у лиц до 17 лет рекомбинантного человеческого активированного протеина С,

позиционируемого как единственный препарат для патогенетического лечения сепсиса [3, 4, 9, 11, 20, 23], — все это закономерно вызвало возрождение интереса к давно известным в медицине препаратам иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ/IVIg) [1, 2, 9, 10, 15, 18, 19, 24].

Немотивированная фобия и агрессивное неприятие подавляющим большинством отечественных врачей донорского иммуноглобулина для внутривенного введения — одного из ведущих препаратов заместительной иммунокоррекции при тяжелых вирусных, бактериальных инфекциях, ТС и СШ, препарата с высокой эффективностью, безусловно доказанной рядом мета-анализов, проведенных специалистами Кохрейновской группы [10, 13, 15, 16, 18, 23, 27–29], опытом отечественных ученых [1, 2], побудили нас выполнить данное исследование.

Цель работы — клинико-патоморфологическое обоснование патогенетической целесообразности заместительной иммунокоррекции донорским ИГВВ/IVIg в неотложной терапии септического шока у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ лечения 41 пациента (22 выживших и 19 умерших) с тяжелым хирургическим сепсисом, осложненным развитием рефрактерного септического шока (табл. 1) [26]. Дизайн: нерандомизированное когортное контролируемое наблюдательное клиническое исследование. Все пациенты находились на лечении в отделениях хирургического профиля 1100-кочного Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) в период с января 1995 по апрель 2010 года. Больные в состоянии СШ составляли лишь часть из 241 исследованного пациента с хирургическим сепсисом (выживших — 173, умерших — 68). Ретроспективно выполнен клинико-патоморфологический анализ танатогенеза ХС, СШ по результатам 68 аутопсий с морфологическим исследованием внутренних органов умерших.

Таблица 1. Некоторые демографические и клинические характеристики [Me±m (Q_I–Q_{III})] исследованных пациентов, у которых течение хирургического сепсиса осложнилось развитием септического шока (пациенты [n = 41] распределены на две группы/когорты в зависимости от особенностей интенсивной терапии с указанием локализации первичного очага сепсиса в группах)

Демографические и клинические характеристики	Септический шок (n=41)	
	Контроль ¹	Опыт ²
Число пациентов в группах/ когортах	20	21
Возраст, лет	59,5±4,3 (45,5–65) ⁶	54±3,7 (47–67)
Мужчин/женщин, %	11/9 (55/45%)	12/9 (57,1/ 42,9%)
APACHE II ³ , баллы	22±0,51 (20–23) ⁶	23±0,57 (21–24)
Прогнозируемая летальность по APACHE II ³	до 30%	
SOFA ⁴ , баллы	10±0,35# (9–11) ⁶	10±0,29 (9–10)
Прогнозируемая летальность по SOFA ⁴	до 69%	
P. Spronk-Scale ⁴ , баллы	6±0,24# (6–7) ⁶	7±0,24 (6–7)
Умерло ⁵ , человек (% в группе)	13 (65%)	6 (28,57%)
Выжило ⁵ , человек	7	15
Локализация первичного источника сепсиса у количества человек (% в группе)		
Брюшная полость — 25 (60,98%)	11 (55%)	14 (66,67%)
Мягкие ткани — 8 (19,51%)	4 (20%)	4 (19,05%)
Мочевой тракт — 8 (19,51%)	5 (25%)	3(14,29%)

Примечания: ¹ — пациенты, получавшие лечение до внедрения алгоритма ЭЦОТ;

² — пациенты, получавшие лечение по алгоритму ЭЦОТ, который включал применение внутривенных иммуноглобулинов; ³ — в первые сутки после установления диагноза сепсис/тяжелый сепсис/септический шок;

⁴ — максимальный балл за 28-дневный период наблюдения;

⁵ — в течение 28 дней наблюдения;

⁶ — различия между группами контроль/опыт статистически не значимы.

Клиническая диагностика сепсиса, ТС, СШ проводилась согласно определениям и рекомендациям SCCM/ESICM/ACCP/ATC/SIS ISDC [17]. Состояние шока определяли по шкале P.E. Spronk и соавторов (2005). Прогнозирование исхода в первые сутки установления диагноза «сепсис» проводили по шкале APACHE II, динамику органной дисфункции оценивали по SOFA. Всем пациентам в состоянии СШ (41 человек) проводили инфузионно-трансфузионную, антибактериальную терапию (АБТ); респираторную (в том числе с использованием искусственной вентиляции легких — ИВЛ), вазопрессорную, инотропную поддержку, хирургическую санацию очага инфекции. У 20 пациентов с СШ контрольной подгруппы (СШК) отмечены те или иные несоответствия принципам интенсивной терапии (ИТ) СШ, изложенным в Руководстве SSC [11]. В опытной подгруппе 21 пациенту с СШ подгруппы «опыт» (СШО) проводили лечебный комплекс по протоколу MUST [25] с позиций разработанного нами алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии — ЭЦОТ (рис. 5). Этот алгоритм подразумевал помимо ранней диагностики сепсиса с определением его фазы, предполагаемых осложнений (ПОН, СШ), проведения EGDТ [22] — ранней целенаправленной инфузионно-трансфузионной терапии до достижения «конечных точек» (кристаллоиды, коллоиды), экстренной санации очага инфекции, ранней де-эскалационной антибактериальной (карбапенемы), вазопрессорной (норадреналин, фенилэфрин/мезатон, допамин),

инотропной (добутамин), респираторной (от инсuffляции O₂ до ИВЛ), метаболической, детоксикационной, нутритивной ИТ [3, 4, 9, 20] еще и выполнение *ранней заместительной иммунокоррекции* отечественными препаратами ИГВВ/IVIГ (Биовен-моно®) [9]. В комплексе ИТ СШ Биовен-моно® применяли в течение 1–3 суток с введением препарата в виде 5% раствора в количестве от одного до пяти флаконов в сутки. Предпочтение отдавали введению препарата инфузоматом со скоростью 1–1,5 мл/мин. В отсутствие инфузомата проводили внутривенное капельное введение с использованием стандартных систем для трансфузии препаратов крови. На этапах лечения проводили: мониторинг витальных функций — определение показателей гемодинамики (пульс, систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление — АД, центральное венозное давление — ЦВД), температуры тела, частоты дыханий, SpO₂, темпа диуреза; изучение клинических, биохимических, иммунологических показателей, микробиологический контроль гемокультур, отделяемого ран, дренажей.

Статистическая обработка, графика — пакеты MedStat (v.4), Microsoft Excel, SPSS for Windows (v.13). Применяли тест Шапиро–Уилка; t-критерий Стьюдента; W- и T-критерий Вилкоксона; сравнение формы распределения двух выборок (критерий χ^2); множественные сравнения с использованием критериев Шефе, Даннета, Данна и рангового однофакторного анализа Крускала–Уоллиса. Группа здоровых участников исследования — доноры-добровольцы. В сравниваемых группах пациентов (контроль/опыт) оценивали шансы и риски летального исхода.

Результаты и их обсуждение

На основании гипотезы Roger Bone о фазах течения сепсиса (1996), которая в настоящее время поддерживается ведущими специалистами, занимающимися сепсиологией (Schefold J.C. и соавт., 2008; Patrick Honore и соавт., 2008 и др.), ретроспективно все 68 умерших были разделены нами на 3 группы/когорты в зависимости от того, в какую фазу сепсиса наступил летальный исход. В качестве эмпирических лабораторных критериев исходного выделения фаз сепсиса — провоспалительной (SIRS), иммунопаралича (CARS) и переходной между SIRS и CARS фазы MARS мы использовали концентрации лейкоцитов и моноцитов (Мнц) периферической крови (табл. 2) [7, 9].

Развитие ПОН отмечено у всех 68 умерших. Из них СШ осложнил течение ХС у 19 пациентов. Их смерть в состоянии рефрактерного СШ наступила в провоспалительную фазу — SIRS.

Первичный очаг ХС в подавляющем числе наблюдений локализовался в брюшной полости (табл. 1), далее поражались мягкие ткани и мочевой тракт. Отмечена выраженная тенденция к этиологическому доминированию поли- и панрезистентных госпитальных штаммов бактерий, высеваемых из отделяемого ран, дренажей брюшной полости пациентов с СШ. Все чаще стали отмечаться ассоциации из 2–4 патогенов в клинически значимых ($\geq 10^6$ КОЕ) концентрациях (табл. 3). На фоне антибактериальной терапии гемокультуры были положительными лишь в 4,6–12,5% случаев [5].

Выявлены ведущие клинические синдромы, определяющие тяжесть состояния всех исследованных выживших и умерших пациентов в состоянии СШ. Прежде всего, это были циркуляторные нарушения — тахикардия; критическая, резистентная к инфузионной терапии, требующая длительного введения симпатомиметиков и глюкокортикостероидов артериальная гипотензия (среднее АД <65–70 мм рт.ст.) со статистически значимым в сравнении со здоровыми донорами (N): увеличением концентрации лактата, пирувата, активности лактатдегидрогеназы с нарастанием избытка лактата, нарушением энергетического обмена и развитием гипоергоза — понижением концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах (рис. 1), снижением сатурации кислородом венозной крови (SvO_2). Время наполнения капилляров кожи при этом увеличивалось до 5–11 секунд с критическим нарушением микроциркуляции и развитием в ряде случаев феномена Санарелли–Шварцмана (рис. 7). Темп диуреза снижался до 0,2–0,35 мл/кг в час вплоть до развития анурии. Инфекционно-воспалительный **эндотоксикоз** клинически проявлялся токсико-гипоксической, дисциркуляторной энцефалопатией со статистически значимым в сравнении с нормой увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), концентрации молекул средней массы — $МСМ_{238-254-260-280nm}$ (рис. 2); гиперкатаболическим синдромом, нарушением трофического статуса с гиперазотемией, гипопротемией, гипоальбуминемией (рис. 6), дислипидемией, дисбалансом соотношения процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (рис. 8). Приведенные лабораторные критерии — суррогатные маркеры микроциркуляторно-митохондриального дистресса — убедительно доказывают его роль в патогенезе сепсиса и СШ [3, 4, 6, 8].

У всех 19 умерших в состоянии СШ (в фазу SIRS) отмечены статистически значимые в сравнении со здоровыми: гиперлейкоцитоз, абсолютные моноцитоз, нейтрофилез с увеличением отношения Нф/Мнц (см. табл. 2); гиперсекреция фагоцитами и эндотелиоцитами провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α), активных форм кислорода и азота — рост интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов (ХЛЛ) и концентрации mNO — метаболитов оксида азота (рис. 9), т.е. увеличение концентрации в крови субстратов, повреждающих эндотелий [6, 8, 9].

У всех 19 умерших в состоянии СШ (фаза SIRS) в венозной крови отмечено статистически значимое в сравнении со здоровыми снижение концентрации комплемента, редукция общего пула лимфоцитов со снижением концентраций CD16 (NK)_{abc}; CD25_{abc} — лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к IL-2; CD22_{abc} — В-лимфоцитов (конечная стадия дифференцировки которых — плазматические клетки непосредственно и синтезируют иммуноглобулины); снижение концентрации IgG, IgM, IgA и повышение концентрации маркера апоптоза лимфоцитов CD95_{abc}, ЦИК, анафилотоксина C-3a комплемента, повреждающего эндотелий (рис. 3, 4, 11) [8, 9].

Патоморфологически у 19 умерших в состоянии СШ (в провоспалительную фазу сепсиса SIRS) выявлены: *повреждение эндотелия* — набухание, десквамация и очаговая пролиферация эндотелиоцитов; *нарушения микроциркуляции* в виде стазов, сладжей эритроцитов, фибринных тромбов, лейкостазов. Наиболее часто эти изменения определялись в сосудах мозга, легких, реже — миокарда, печени, почек (рис. 10 А–F; рис. 12 D, F). Проявления полиорганной недостаточности в провоспалительную фазу характеризовались циркуляторно-дистрофическими и некробиотическими изменениями в органах. Отмечалось

Таблица 2. Некоторые клинко-иммунологические характеристики [Me $\pm$ m (Q_I–Q_{III})] 68 пациентов, умерших вследствие тяжелого хирургического сепсиса и септического шока, позволившие эмпирически распределить пациентов на группы по фазам течения сепсиса на момент наступления смерти в сравнении со здоровыми лицами (N)

Провоспалительная фаза (S) — SIRS (n=25)	Переходная фаза (иммунодефект) — (M) — MARS (n=27)			Иммунопаралич (C) — CARS (n=16)
	Мнц ≤ 5% (n=9)	Мнц = 6-7% (n=9)	Мнц ≥ 8% (n=9)	
Лейкоциты, Г/л. Здоровые (N): 4,90±0,27 (4,30–6,00)				
18,5±1,2 (15,3–23,9) N1;M↓1; Mn1;M↑1;C1	9,6±1,2 (7,9–14,7) N1;S1;Mn1; M↑5; C1	7,25±0,97 (6,05–9,25) S1;↓1;C5	7,35±0,83 (6,6–10,5) N5; S1; M↓5; C1	5,6±0,59 (3,4 –8,2)– N1; S1;M↓1; Mn5; M↑1
Моноциты, %. Здоровые (N): 6,0±0,51 (6–8)				
6,0±0,55 (4,0–9,0) M↓1;M↑1;C1	3,0±0,3 (2,0–5,0) – N1; S1; Mn1;M↑1;	6,5±0,16 (6,0–7,0) C1; M↓1; M↑1;	10,0±0,59 (8,0–12,0) – N5; S1; Mn1;C1	2,0±0,26 (2,0–4,0) – N1; S1; Mn1; M↑1;
Моноциты, Г/л. Здоровые (N): 0,28±0,04 (0,26–0,4)				
1,21±0,12 (0,74–1,72) N1;M↓1;Mn1; M↑1;C1	0,31±0,03 (0,24–0,38) S1;Mn1; M↑1;C5;	0,48±0,07 (0,38–0,58) N1; S1;M↓1; M↑1;C1;	0,87±0,09 (0,61–0,97) N1;S1;M↑1; C1;	0,13±0,02 (0,09–0,22) N5; S1;M↓1; Mn5;M↑1
Нейтрофилы/ моноциты. Здоровые (N): 10,59±0,95 (8–11,33)				
13,83±1,51 (8,3–21) – N1; M↓1;M↑1; C1	28±5,4 (16,6 –47,0) – N1; S1; Mn1;M↑1; C1;	11,75±0,69 (9,43–13,26) M↓1; M↑1; C1	7,7±0,54 (5,65–8,81) N1;S1; Mn1;C1;	44,25±5,1 (22,8–47,5) N1;S1;M↓1; Mn1; M↑1
Нейтрофилы (Нф), Г/л. Здоровые (N): 3,08±0,18 (2,75–3,59)				
15,47±1,13 (12,49–21,34) N1; M↓1; Mn1; M↑1; C1	7,9±1,1 (5,9–13,4) N1;S1;Mn1; M↑1; C5	4,1±0,9 (2,2–5,9) N1;S1;M↓1; M↑1; C5	5,6±0,7 (4,1–7,6)–N1; S1; M↓1; Mn1; C1	4,55±0,57 (2,69–7,63) N1; S1;M↓1; Mn1; M↑1

неравномерное кровенаполнение органов с очаговыми диапедезными кровоизлияниями в миокарде, почках, ткани мозга, легких, надпочечниках.

Легкие — единственный орган, получающий 100% сердечного выброса венозной крови, оттекающей из очагов инфекции, были первой мишенью «каскада» ПОН при ТХС и СШ. Морфологическим эквивалентом клиники сепсис-индуцированного острого легочного повреждения были гистологические изменения — полнокровие, отек, очаги эмфиземы и дис-ателектазов, ателектазы, а также — интерстициальный и альвеолярный отек легких (рис. 12 А, В). Нельзя исключить, что это связано в том числе с недостаточностью сурфактантной системы в условиях нарушения липидного обмена при сепсисе. В ряде случаев выявлялись мелко-очаговые кровоизлияния, сегментоядерная инфильтрация, пневмонические фокусы, утолщение и инфильтрация межальвеолярных перегородок нейтрофилами и макрофагами, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, фибриновые тромбы в сосудах легких (рис. 12 С–F).

Важное танатогенетическое значение при СШ имели *нарушения трофики миокарда*. Морфологическим эквивалентом клиники септической токсической дисметаболической миокардиопатии была выраженная вакуольная дистрофия в миокарде, в половине случаев — с фрагментацией кардиомиоцитов (рис. 13 А–D).

Массивность токсической микробной нагрузки при СШ вследствие абдоминального ХС клинически проявлялась развитием *дисфункции почек и печени*. Морфологическим эквивалентом клинических проявлений инфекционно-воспалительного эндотоксикоза были гистологические изменения органов детоксикации — зернистая и вакуольная дистрофия эпителия канальцев почек с очаговым, а в случае септического шока — распространенным тубулонекрозом (рис. 14 А, В); межуточный гепатит, дистрофия печени, дисконфлексация печеночных балок в печени с вакуольной и жировой дистрофией (рис. 14 С, D), а в случаях септического шока — с очагами некроза гепатоцитов.

Одним из самых ранних критериев диагностики ХС, СШ были *нервно-психические нарушения*. Морфологическим эквивалентом проявлений токсико-гипоксической, дисциркуляторной энцефалопатии при ХС и СШ были гистологические изменения *головного мозга*: периваскулярный, перицеллюлярный отек, венозное полнокровие, периваскулярные скопления лейкоцитов, выраженные дистрофические изменения нейронов; диапедезные кровоизлияния в мозг, лейкостаз и диапедезные кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке с отложением гемосидерина (рис. 15 А–D); лейкостазы, набухание и десквамация эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла мозга (рис. 10 А–С). Отек головного мозга считали одним из наиболее танатогенетически значимых осложнений ХС.

У умерших при явлениях СШ в провоспалительную фазу сепсиса в 75% случаев отмечено *негнойное интерстициальное воспаление* в органах. Лимфогистиоцитарная инфильтрация выявлена в 70% случаев в межальвеолярных перегородках и строме легких (рис. 12 А, С, Е), часто — с периваскулярным расположением инфильтратов и примесью единичных полиморфноядерных лейкоцитов; в 65% случаев в портальных трактах печени, иногда и внутри долек печени; в 60% случаев — в строме почек (рис. 14 Е, F); в 20% случаев — в миокарде, в единичных наблюдениях — в ткани мозга, поджелудочной железы и надпочечников. Иногда выявлялся пролиферативный гломерулонефрит, что расценивали как результат иммунологической реакции.

Лишь в 25% случаев у умерших от СШ в провоспалительной стадии отмечался септико-пиемический вариант течения сепсиса с развитием очагов гнойного воспаления, чаще — в легких, почках, печени, реже — в поджелудочной железе, ткани мозга, плевре и перикарде. Как правило, очаги гнойного воспаления характеризовались некрозом экссудата с формированием острых абсцессов.

У умерших в провоспалительную фазу сепсиса (SIRS) отмечены резко выраженные гиперпластические процессы в костном мозге и селезенке. Так, в костном мозге

Таблица 3. Рейтинг высеваемости патогенов и их клинически значимые концентрации ($\geq 10^6$ КОЕ) в зависимости от локализация первичного источника инфекции у 41 пациента с тяжелым хирургическим сепсисом, осложненным септическим шоком (по результатам микробиологических исследований отделяемого дренажей, ран, мочи)

Брюшная полость		Мягкие ткани		Мочевой тракт	
Патоген	КОЕ	Патоген	КОЕ	Патоген	КОЕ
<i>E. coli</i>	10^6	<i>S. aureus</i>	10^6 – 10^7	<i>Ps. aeruginosae</i>	10^6 – 10^7
<i>E. faecalis</i>	10^6 – 10^8	<i>E. faecalis</i>	10^6 – 10^8	<i>E. coli</i>	10^6 – 10^8
<i>E. cloace</i>	10^6	<i>E. faecium</i>	10^6	<i>A. baumannii</i>	10^6
<i>Ps. aeruginosae</i>	10^6	<i>E. coli</i>	10^6 – 10^8	<i>C. freundii</i>	10^6
<i>A. baumannii</i>	10^6 – 10^7	<i>Ps. aeruginosae</i>	10^6 – 10^7		
<i>E. faecium</i>	10^6 – 10^7	<i>Str. agalactiae</i>	10^6 – 10^7		
<i>P. vulgaris</i>	10^6	<i>E. cloace</i>	10^6		
<i>S. aureus</i>	10^6 – 10^7	<i>A. baumannii</i>	10^6		
<i>P. mirabilis</i>	10^6	<i>C. minutissimum</i>	10^6 – 10^8		
<i>E. aerogenes</i>	10^6	<i>Candida spp.</i>	10^6		
<i>E. durans</i>	10^6				
<i>Str. viridans</i>	10^6				
<i>Str. viridans</i>	10^6				
Источник сепсиса у 25 человек (60,98%)		Источник сепсиса у 8 человек (19,51%)		Источник сепсиса у 8 человек (19,51%)	

в 80% случаев наблюдали выраженную гиперплазию преимущественно миелоидного роста кроветворения (рис. 16 А). В 16% случаев отмечена выраженная гиперплазия всех трех ростков кроветворения. В селезенке во всех случаях отмечена редукция лимфоидных фолликулов различной степени выраженности, отсутствие центров размножения фолликулов, резкая гиперплазия красной пульпы с распространенным миелозом, а в ряде случаев и лейкоцитозом. В отдельных наблюдениях имели место явления плазматизации и скопления макрофагов в синусах селезенки (рис. 16 А–D). В лимфоузлах ни в одном случае не отмечено фолликулярной гиперплазии. Фолликулы, как правило, были мелкими, без центров размножения. В отдельных наблюдениях — плазматизация и гистиоцитоз синусов (рис. 16 E). Макрофагальная реакция была выражена нерезко — в 25% наблюдений определялась очаговая макрофагально-десквамативная реакция альвеолярного эпителия (рис. 16 F), в единичных наблюдениях — в синусах селезенки и лимфоузлов.

Таким образом, выявленные нами особенности клинической картины течения ХС у 241 исследованного пациента, в том числе ТС, осложненного СШ у 41 пациента, характер изменений лабораторных показателей иммунитета, патоморфологическая картина иммунокомпетентных органов у 19 умерших вследствие рефрактерного СШ, как и у других 49 умерших вследствие ХС позволили нам квалифицировать состояние иммунитета при сепсисе как иммунный дистресс. Под иммунным дистрессом мы понимаем неспецифический клинический синдром нарушения механизмов врожденного и адаптивного иммунитета с дисфункцией как иммунокомпетентных органов, так и клеток иммунного реагирования: фагоцитов, антигенпрезентирующих клеток, лимфоцитов с дискоординацией их межклеточных взаимодействий, дисбалансом в системе про- и противовоспалительных цитокинов, в субпопуляционном составе лимфоцитов и изменением окислительного метаболизма фагоцитов [7–9]. Проведенный клинико-патоморфологический анализ танатогенеза ХС позволяет считать правомочным выделение трех фаз течения сепсиса: провоспалительную (SIRS), фазу иммунопаралича (CARS) и переходную между SIRS и CARS фазу — иммунодефекта (MARS) [7–9].

Микроциркуляторно-митохондриальный, метаболический и иммунный дистресс, эндотоксикоз при сепсисе делают невозможным адекватную организацию работы иммунной системы — презентации антигена, межклеточной кооперации, гуморального иммунного ответа в условиях гипопроотеинемии (рис. 6 А, В) при снижении количества клеток, синтезирующих антитела-иммуноглобулины (рис. 3 А, В).

Вторичный синдром дефицита антител при тяжелом ХС, осложненном СШ, требует заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения, обеспечивающей: нейтрализацию эндотоксина грамотрицательных и экзотоксинов грамположительных бактерий с увеличением клиренса эндотоксина; снижение способности вирусов к пенетрации в клетки, а бактерий — к эпителиальной адгезии, инвазии и миграции; опсонизацию распознанных микробов, облегчая их фагоцитоз макрофагами и нейтрофилами; модуляцию

БІОФАРМА
www.biofarma.kiev.ua
03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 9
конт. тел./факс: (044) 529 2193

БІОВЕН МОНО

Імуноглобулін людини нормальний рідкий
для внутрішньовенного введення, 5% розчин

широкий спектр функціонально
непошкоджених АПЛ до патогенів:

- інфекційних
- вірусних
- токсинів
- аутоантігенів

гарантована безпека «золотим
стандартом» вірусінактивації

Ефективна замісна імунотерапія

БІОВЕН МОНО
(імуноглобулін людини
нормальний рідкий
для внутрішньовенного введення)
Вміст білку
5%

Україна
Стерильно
Кристалічний
Випорожнено
Антиген до 10⁻¹, 10⁻²,
теплову 10⁻⁴ вазули

3AT - Трудний колектив
Клінічного підтримання
по виробництву
бактерій препаратів
«Біофарма»

Україна
Біофарма
БІОВЕН МОНО
імуноглобулін людини
нормальний рідкий
для внутрішньовенного введення
50 мл

Регістраційний номер 522/05-300200000

Таблица 4. Доказательства положительного эффекта внедрения алгоритма патогенетически обоснованной ЭЦОТ при септическом шоке у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом (всего был исследован 41 случай рефрактерного септического шока)

До внедрения ЭЦОТ	После внедрения ЭЦОТ
Из 20 пациентов в группе выжило 7, умерло 13. Летальность 65% [95% доверительный интервал 0,42–0,85]	Из 21 пациента в группе выжило 15, умерло 6. Летальность 28,57% [95% доверительный интервал 0,11–0,51]
Критерии оценки эффективности ЭЦОТ в сравнении с группой без ЭЦОТ:	
Отношение рисков , risk ratio* = 2,28 [95% ДИ 1,08–4,81] — риски летального исхода в группах статистически значимо различаются, $p=0,046$.	
Отношение шансов , odds ratio, OR = 0,23 [95% ДИ 0,06–0,81] — шансы летального исхода в группах статистически значимо различаются, $p=0,043$; $\chi^2=4,10 >$ критического ($\chi^2_{\text{крит.}}=3,84$).	
Относительный риск , relative risk, RR = 0,44 [95% ДИ 0,21–0,92].	
Снижение относительного риска , relative risk reduction, RRR = 0,56 (56%).	
Снижение абсолютного риска , absolute risk reduction, ARR* = 36,43% [95% ДИ 6,0%–58,9%] — риски летального исхода в группах статистически значимо различаются, $p=0,046$.	
Число больных, которых необходимо лечить , number needed to treat, NNT* = 2,7 [95% ДИ 1,7–16,8] — риски летального исхода в группах статистически значимо различаются, $p=0,046$.	

Примечание : * — двусторонняя критическая область.

продукции цитокинов, медиаторов воспаления — угнетение гиперпродукции и нейтрализацию провоспалительных цитокинов; модуляцию каскада комплемента за счет нейтрализации его компонентов, повреждающих эндотелий; угнетение активации эндотелиоцитов, предупреждая развитие ПОН [1, 2, 9, 10, 13, 18, 23].

Ранняя заместительная иммунокоррекция отечественным препаратом иммуноглобулин человека для внутривенного введения Биовен-моно® в комплексе алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии позволила снизить в сравнении с контролем риски и шансы летального исхода в группе пациентов с рефрактерным СШ (табл. 4).

Выводы

Использование заместительной иммунокоррекции препаратом иммуноглобулин человека для внутривенного введения Биовен-моно® в комплексе неотложной терапии рефрактерного септического шока, осложнившегося течением тяжелого хронического сепсиса, патогенетически целесообразно и показано в качестве компонента экстренной целенаправленной органопротективной терапии.

Литература

- Белобородова Н.В., Попов Д.А. Эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения при бактериальных инфекциях // Анестезиология и реаниматология. — 2006. — №6. — С. 72–76.
- Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Иммуноглобулинотерапия: эффективность и безопасность // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2009. — №10. — С. 30–38. — <http://immuno.health-ua.com/article/390.html>.
- Нестеренко А.Н. Ксилат в инфузионной терапии клинических синдромов тяжелого хирургического сепсиса // Укр. хіміотер. журн. — 2008. — №1–2 (22). — С. 254–258. — <http://www.uf.ua/lib/372>.
- Нестеренко А.Н. Возможности коррекции микроциркуляторно-митохондриального дистресса при тяжелом хирургическом сепсисе // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2008. — №2 (д). — С. 217–220.

5. Нестеренко А.Н. Выбор антибактериальной терапии хирургического сепсиса с учетом региональных особенностей роста резистентности его основных возбудителей // Укр. журн. хірургії. — 2009. — №2. — С. 101–109. — www.ujs.dsmu.edu.ua.

6. Нестеренко А.Н. Апоптоз циркулирующих нейтрофилов при хирургическом сепсисе: патогенетическое значение и прогностические возможности // Укр. журн. хірургії. — 2010. — №1. — С. 122–131. — www.ujs.dsmu.edu.ua.

7. Пат. UA 56789 А Україна, МПК6 G 01 N 33/48. Спосіб діагностики фази імунного дистрес-синдрому / [Черній В.І., Шано В.П., Нестеренко О.М., Земляний І.В.]; заявник і патентовласник Донецький держ. мед. університет ім. М.Горького. — № 2002097440; заявл. 13.09.2002; опубл. 15.05.2003. Бюл. №5.

8. Черний В.І., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутр. медицина. — 2007. — №2. — С. 12–23. — <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-500/article-516>.

9. Черний В.І., Нестеренко А.Н. Иммунокоррекция в комплексе интенсивной терапии хирургического сепсиса: Метод. рекомендации МЗ Украины. — К., 2010. — 76 с.

10. Cavazzuti I.C., Rinaldi L.R., Donno L.D. et al. Early use of immunoglobulin in septic shock // Crit. Care. — 2010. — Vol. 14 (Suppl. 1). — P. 25. — <http://ccforum.com/content/14/S1/P25>.

11. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Intensive Care Med. — 2008. — Vol. 34, №1. — P. 17–60.

12. Kantari C., Pederzoli-Ribeil M., Witko-Sarsat V. The role of neutrophils and monocytes in innate immunity // Contrib. Microbiol. — 2008. — Vol. 15. — P. 118–146.

13. Katz U., Achiron A., Sherer Y., Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy // Autoimmun Rev. — 2007. — Vol. 6. — P. 257–259.

14. Kung H.C., Hoyert D.L., Xu J. et al. Deaths: final data for 2005 // Natl. Vital. Stat. Rep. — 2008. — Vol. 56, №10. — P. 1–120.

15. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35, №12. — P. 2677–2685.

16. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35, №12. — P. 2686–2692.

17. Levy M.M., Marshall J.C., Fink M.P. et al. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ ATC/ SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, №4. — P. 1250–1256.

18. Liunbruno G., Bennardello F., Lattanzio A. et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins // Blood Transfus. — 2009. — Vol. 7. — P. 216–234.

19. Marshall J.C. Sepsis: rethinking the approach to clinical research // J. Leukoc. Biol. — 2008. — Vol. 83. — P. 471–482. — <http://www.jleukbio.org>.

20. Morrell M.R., Micek S.T., Kollef M.H. The Management of Severe Sepsis and Septic Shock // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2009. — Vol. 23. — P. 485–501.

21. Nadel S. et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomized controlled trial // Lancet. — 2007. — Vol. 369, №10. — P. 836–843.

22. Nguyen H.B., Corbett S.W., Steele R. et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35, №4. — P. 1105–1112.

23. Norrby-Teglund A., Haque K.N., Hammarstrom L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: A review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis // J. Intern. Med. — 2006. — Vol. 260. — P. 509–516.

24. Scheffold J.C., Hasper D., Volk H.D., Reinke P. Sepsis: Time has come to focus on the later stages // Med. Hypotheses. — 2008. — Vol. 71. — P. 203–208.

25. Shapiro N.I., Howell M., Talmor D. et al. Implementation and Outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) Protocol // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34, №4. — P. 1025–1032.

26. Stilianos K., Athina K., Dimitrios T. et al. Refractory septic shock: Efficacy and safety of very high doses of norepinephrine // Exp. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 28, №5. — P. 307.

27. Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 146, №3. — P. 193–203.

28. Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35, №12. — P. 2693–2701.

29. Werdan K. Mirror, mirror on the wall, which is the fairest meta-analysis of all? // Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 35, №12. — P. 2852–2854.

30. Xiao H., Siddiqui J., Remick D.G. Mechanisms of Mortality in Early and Late Sepsis // Infection And Immunity. — 2006. — Vol. 74, №9. — P. 5227–5235.

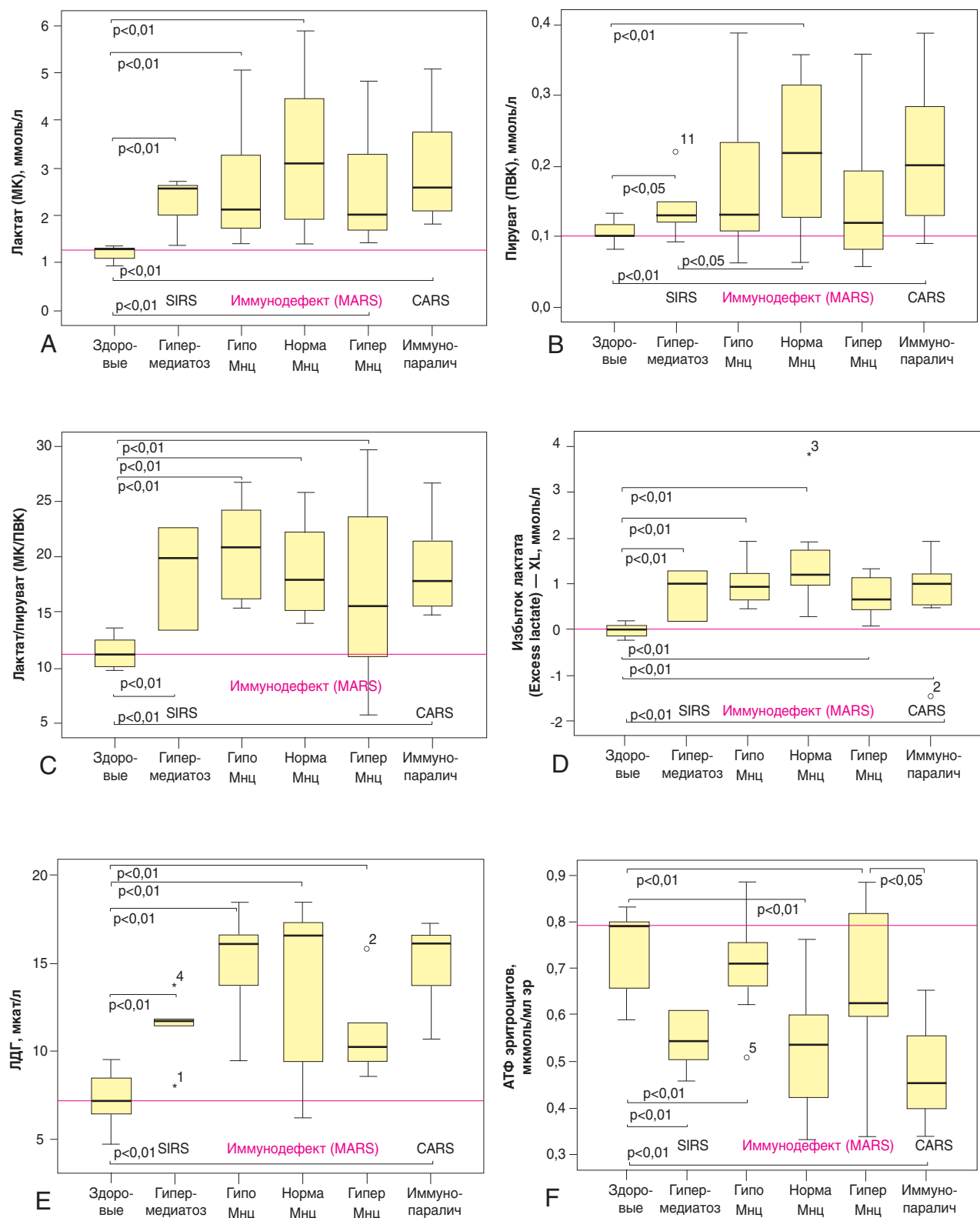


Рис. 1. Некоторые характеристики $[Me \pm m (Q_1-Q_3)]$ энергетического обмена у умерших пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами): концентрация в венозной крови: молочной (А), пировиноградной (В) кислот; соотношение лактат/пируват (С); избыток лактата (XL) — excess lactate (Д); активность лактатдегидрогеназы (Е); концентрация АТФ эритроцитов (Ф)

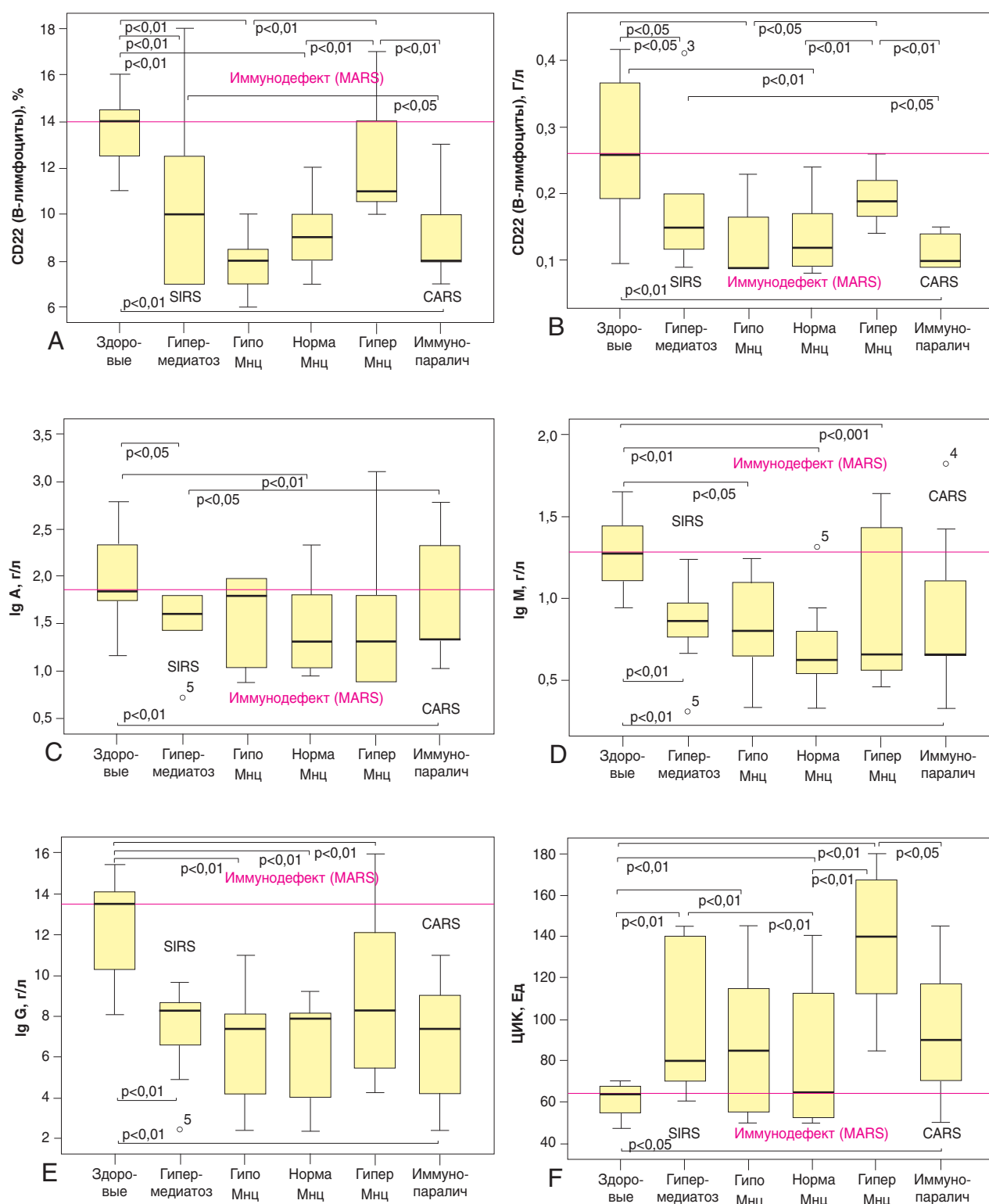


Рис. 3. Некоторые характеристики $[Me \pm m (Q_I - Q_{III})]$ гуморального иммунитета у умерших пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами): содержание в венозной крови CD22 (А), (В); иммуноглобулинов IgA (С); IgM (D); IgG (E); циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК (F)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

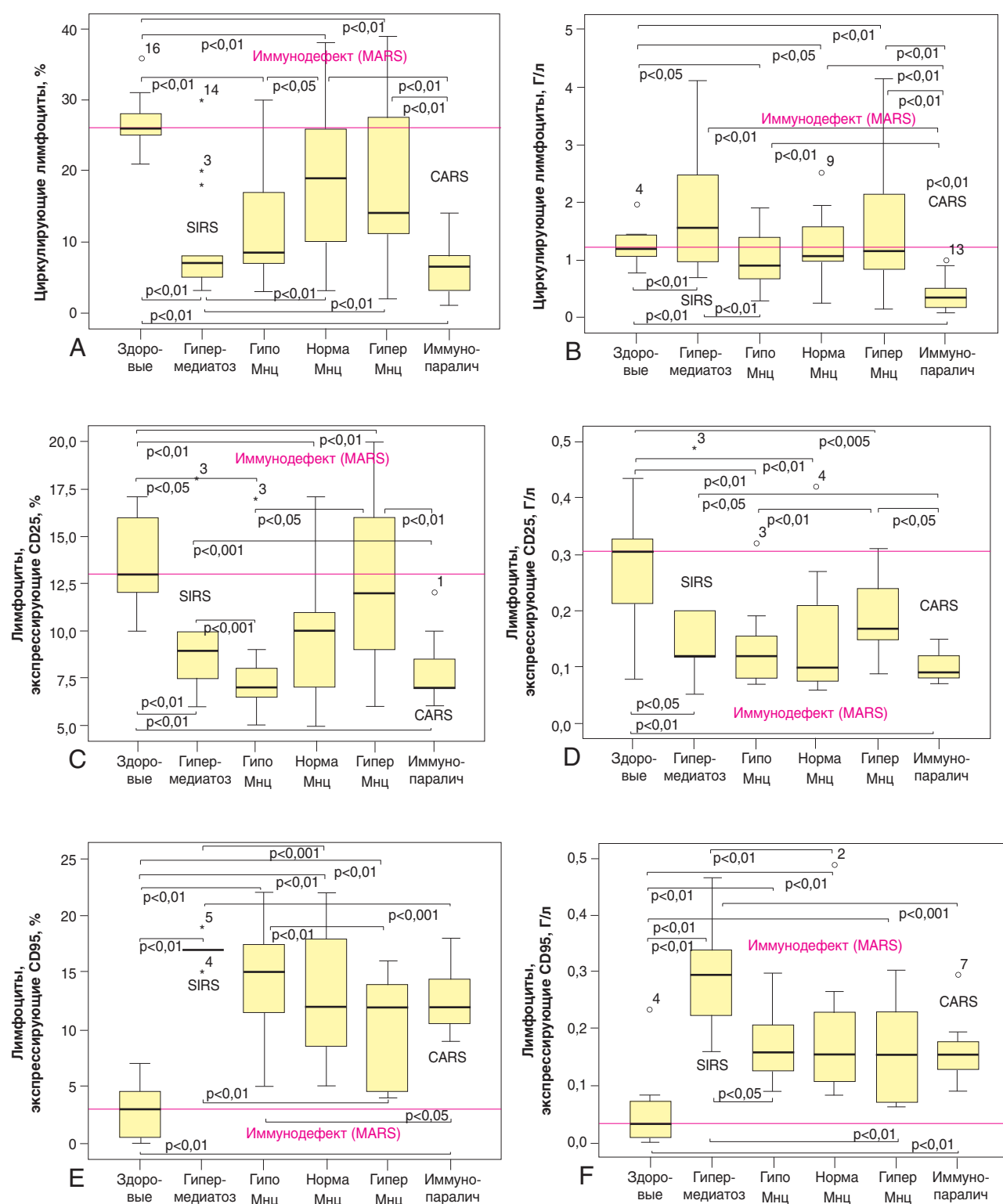


Рис. 4. Некоторые характеристики [Me±m (Q_I–Q_{III})] пула циркулирующих лимфоцитов у умерших пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами): содержание в венозной крови общего пула лимфоцитов (А), (Б); CD25 — лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к IL-2 (С), (Д); CD95 — лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы индукции апоптоза (Е), (Ф)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

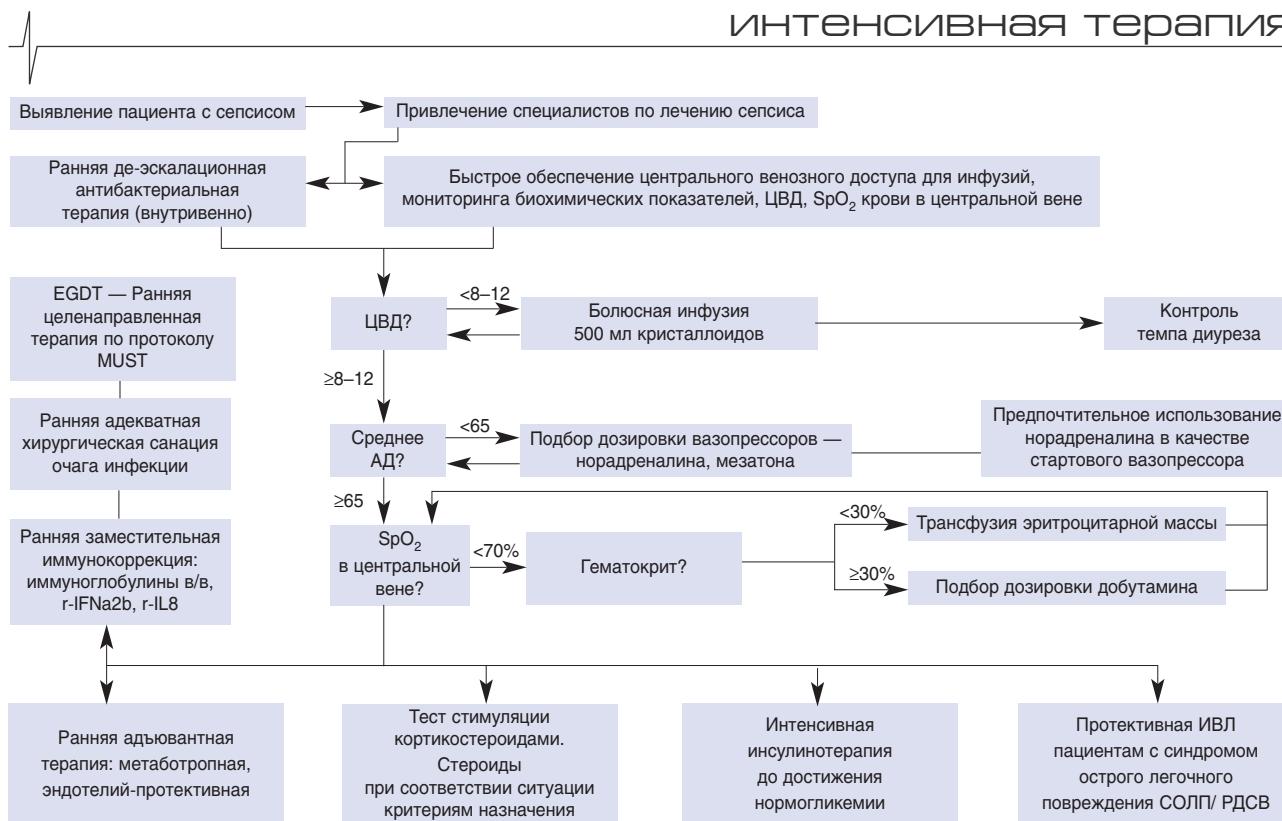


Рис.5. Алгоритм экстренной целенаправленной органопротективной терапии на базе международных алгоритма EGDT — Early Goal-Directed Therapy, рекомендованного Surviving Sepsis Campaign [11, 22], и протокола MUST — Multiple Urgent Sepsis Therapies [25]

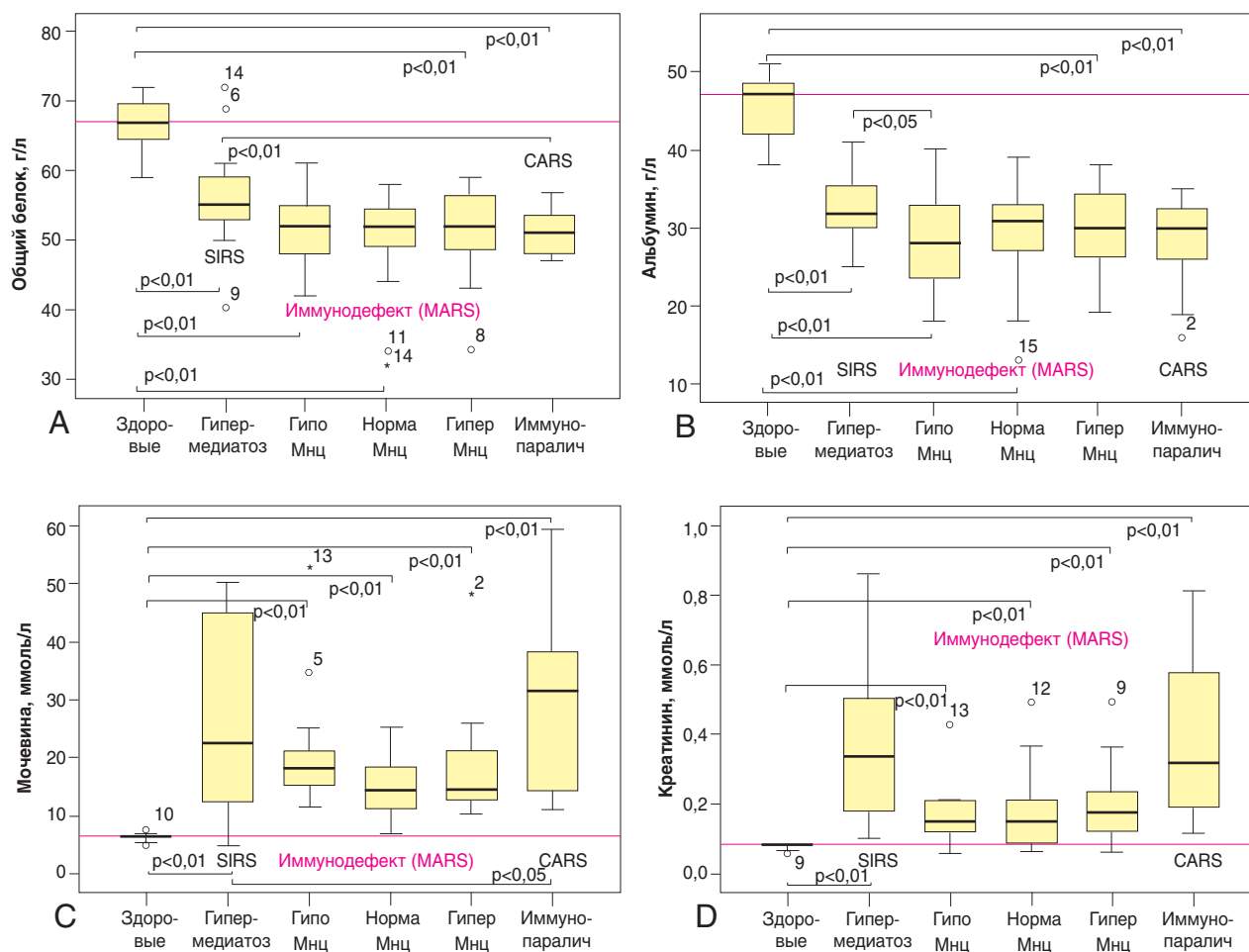


Рис. 6. Некоторые характеристики $[Me \pm m (Q_1 - Q_3)]$ белкового обмена у умерших пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми лицами): концентрация в венозной крови общего белка (А); альбумина (В); мочевины (С); креатинина (D)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ



Рис. 7. Феномен Санарелли–Шварцмана. А — пациент К., 27 лет (ИБ № 8173, exitus letalis). Болезнь Крона с перфорацией тонкой кишки. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Тяжелый абдоминальный сепсис. Септический шок. Синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Кахексия. Множественные участки геморрагического некроза кожи передней брюшной стенки. В — пациентка Ч., 50 лет (ИБ № 1093, выписана из отделения). Гнилостная флегмона промежности, передней брюшной стенки, обеих поясничных областей и правого бедра на фоне сахарного диабета. Тяжелый мезенхимальный сепсис. Септический шок. СПОН. Участок геморрагического некроза кожи передней брюшной стенки. С–Д — пациентка С., 74 года (ИБ № 5505, выписана из отделения). Калькулезный пиелонефрит, паранефрит, пионефроз. Тяжелый сепсис. Уросепсис. Септический шок. СПОН. Некротические изъязвления на дорзальной и левой боковой поверхностях языка, некрозы кожи в области левого локтя, указательного и среднего пальцев левой кисти (фото А.Н. Нестеренко © 2006, 2008)

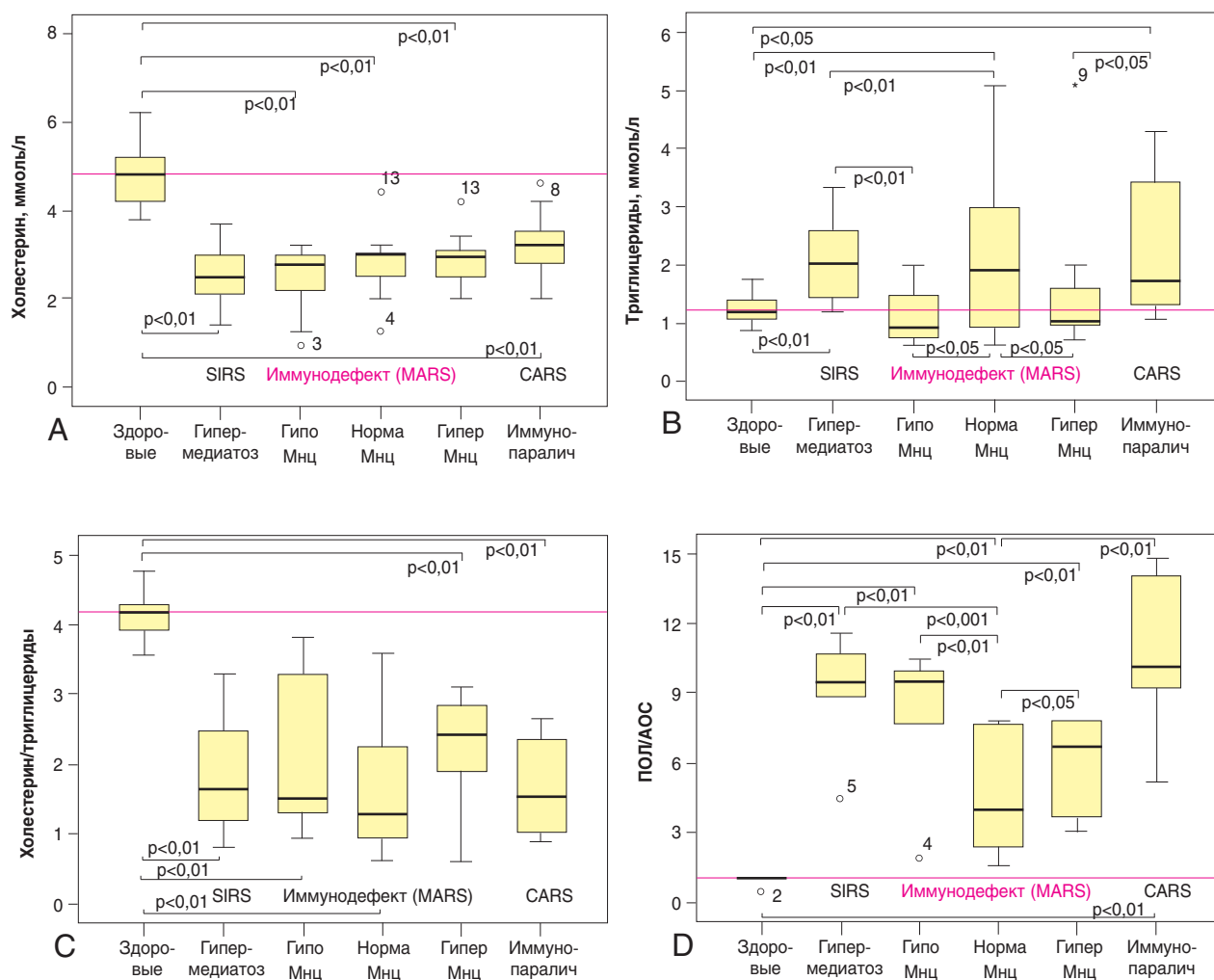


Рис. 8. Некоторые характеристики [Me±m (Q_I–Q_{III})] липидного обмена, баланса процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у умерших пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми лицами): концентрация в венозной крови холестерина (А); триглицеридов (В); соотношение холестерин/триглицериды (С); соотношение ПОЛ/АОС (D)

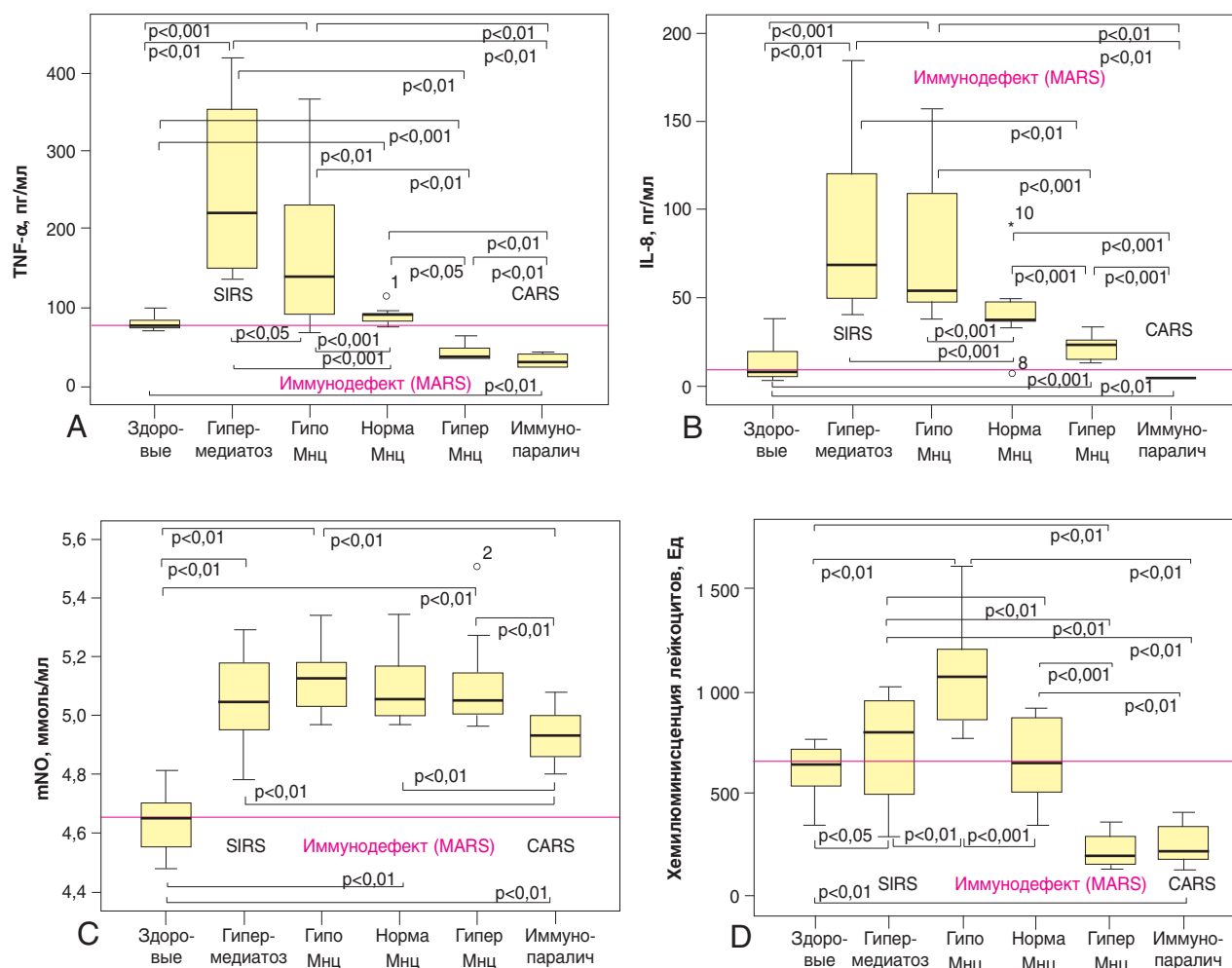


Рис. 9. Некоторые характеристики $[Me \pm m (Q_I - Q_{III})]$ степени активации системы фагоцитов у умерших пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми лицами): концентрация в венозной крови фактора некроза опухоли- α – TNF- α (A); хемокина IL-8 (B); mNO (C); интенсивность хемилюминисценции лейкоцитов (D)

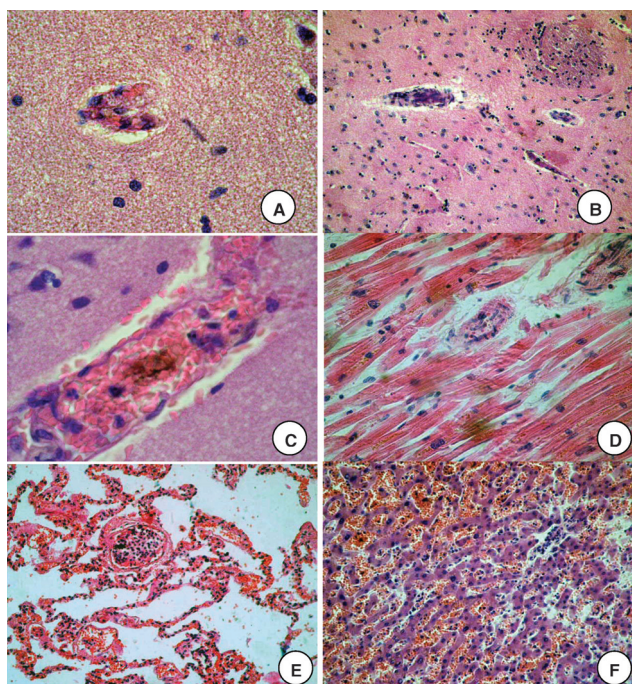


Рис. 10. Патоморфологические изменения внутренних органов у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших вследствие септического шока в провоспалительную фазу сепсиса: А — набухание и десквамация эндотелия в сосудах головного мозга; В — пролиферация и десквамация эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла мозга; С — сладж-феномен в сосудах микроциркуляторного русла мозга; D — пролиферация и десквамация эндотелия капилляров в миокарде; Е — лейкостаз в сосуде легкого; F — лейкостазы в синусоидах печени. Окрашивание — гематоксилин-эозин. Увеличение: А, С x 1000; В, Е, F x 200; D x 400. (© А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

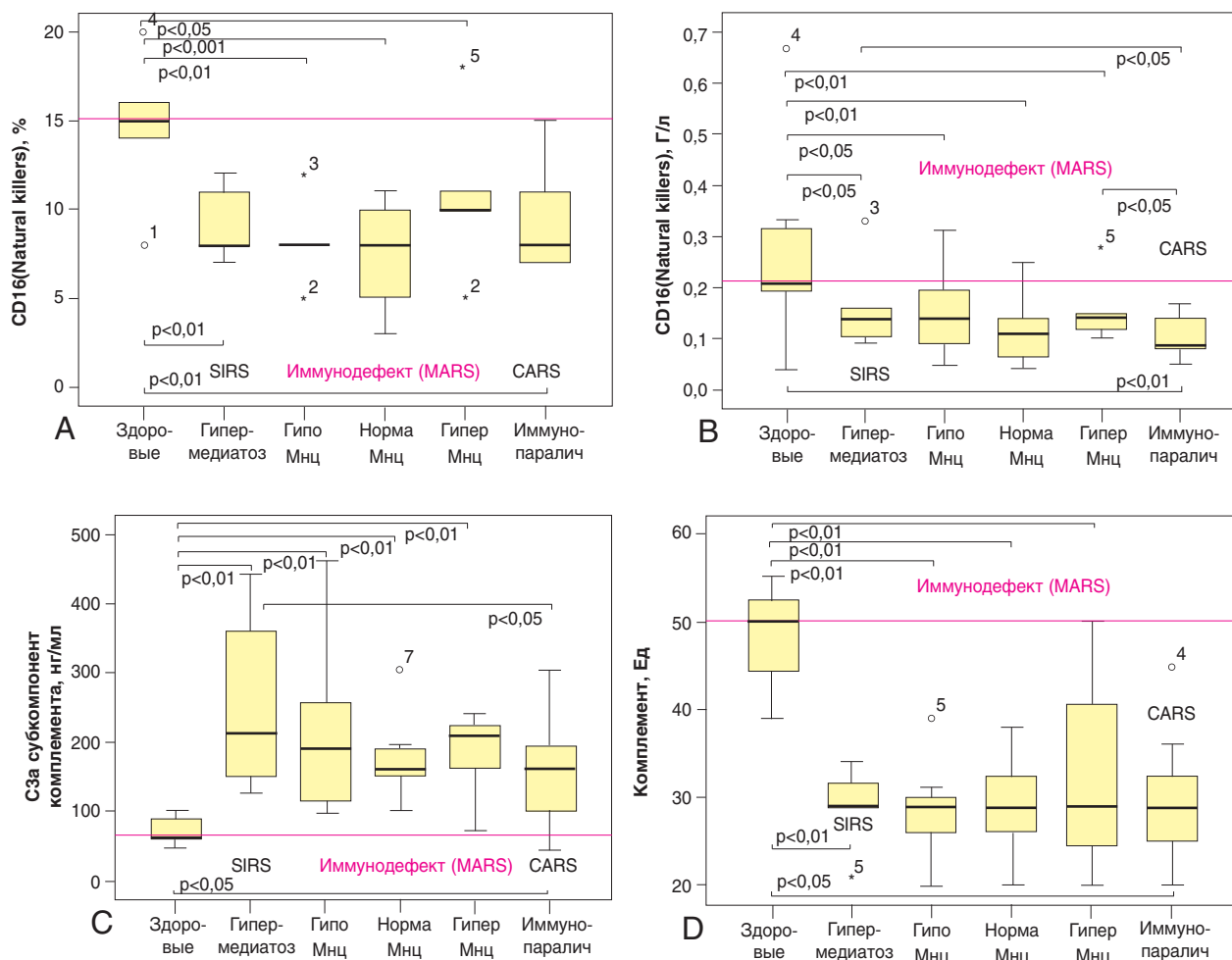


Рис. 11. Некоторые характеристики [Me±m (Q₁–Q₃)] системы врожденного иммунитета у умерших пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами): относительная (А) и абсолютная (В) концентрации лимфоцитов-натуральных киллеров CD16 в венозной крови; концентрация С3а субкомпонента комплемента (С); степень активности комплемента (D)

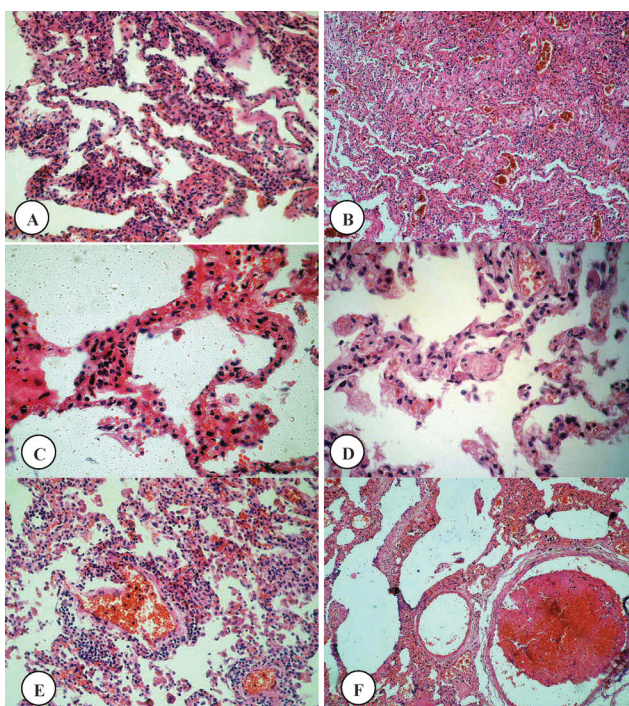


Рис. 12. Патоморфологические изменения легких у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших вследствие септического шока в провоспалительную фазу сепсиса: А — утолщение и инфильтрация межальвеолярных перегородок; В — ателектаз и интраальвеолярные кровоизлияния; С — очаговая межтканевая пневмония с лимфогистиоцитарной инфильтрацией межальвеолярных перегородок; D — фибриновые тромбы в сосудах легких; Е — периваскулярная лимфатическая инфильтрация, пневмония; F — тромбоз сосудов легких. Окрашивание — гематоксилин-эозин. Увеличение: А, Е x 200; В, F x 100; С, D x 400. (© А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

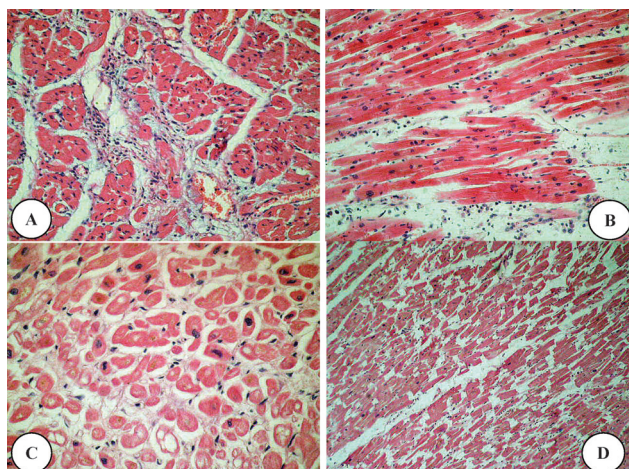


Рис. 13. Патоморфологические изменения миокарда у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших вследствие септического шока в провоспалительную фазу сепсиса: А — серозный миокардит; В — фрагментация кардиомиоцитов; С — вакуольная дистрофия кардиомиоцитов; D — выраженная дистрофия и фрагментация кардиомиоцитов. Окрашивание — гематоксилин-эозин. Увеличение: А, В x 200; С x 400; D x 100. (© А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

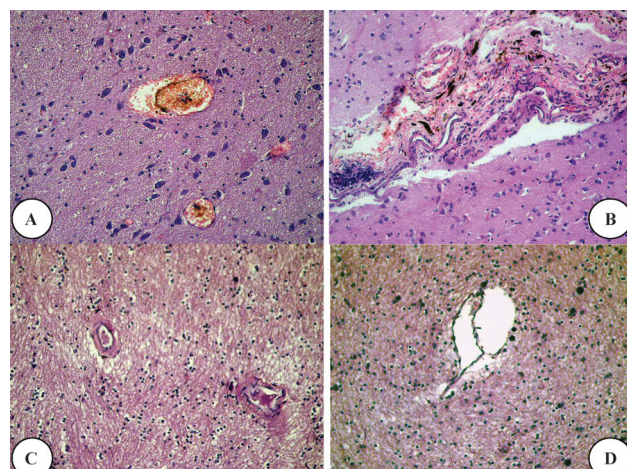


Рис. 15. Патоморфологические изменения головного мозга у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших вследствие септического шока в провоспалительную фазу сепсиса: А — диапедезные кровоизлияния в мозге; В — лейкостаз и диапедезные кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке с отложением гемосидерина; С — отек стенок сосудов головного мозга; D — отек головного мозга. Окрашивание — гематоксилин-эозин. Увеличение: А-D x 200. (© А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

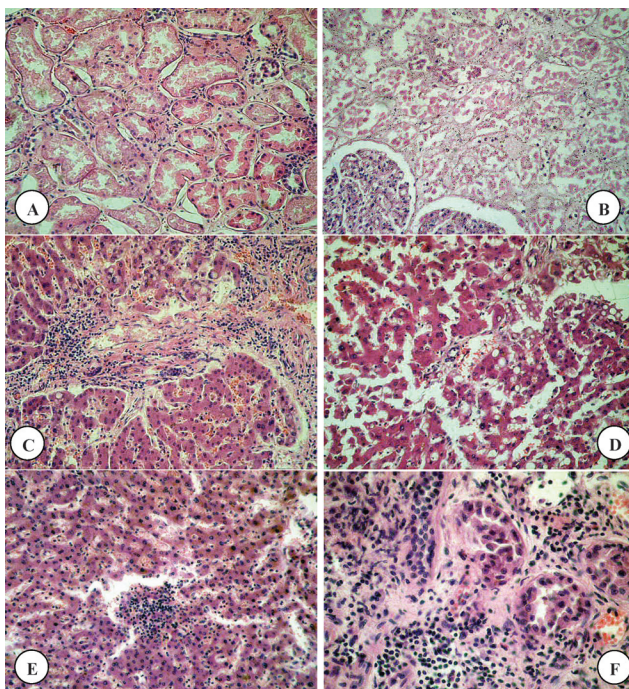


Рис. 14. Патоморфологические изменения почек и печени у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших вследствие септического шока в провоспалительную фазу сепсиса: А — дистрофия эпителия канальцев почки; В — некроз эпителия канальцев почки; С — межуточный гепатит и дистрофия печени; D — дискмплексация печеночных балок в печени с вакуольной и жировой дистрофией; E — лимфоидная инфильтрация в дольке печени; F — очаговые лимфоидные инфильтраты в строме почки. Окрашивание — гематоксилин-эозин. Увеличение: А-E x 200; F x 400. (© А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

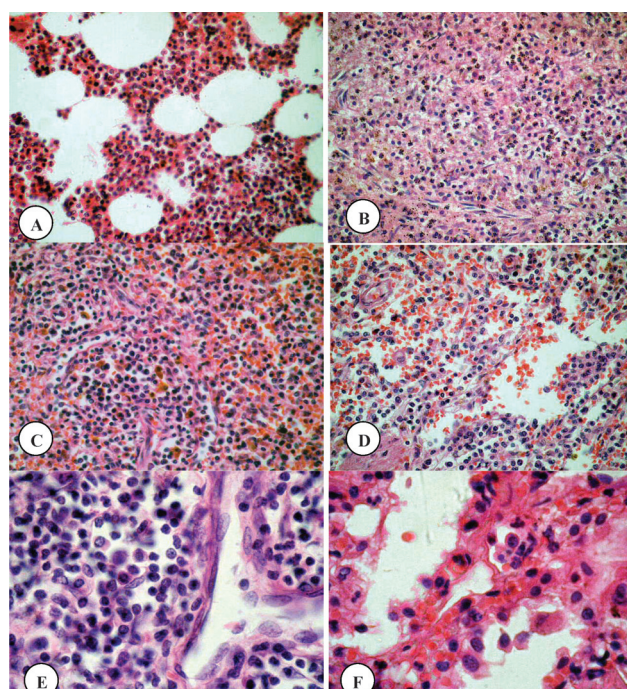


Рис. 16. Патоморфологические изменения иммунокомпетентных органов у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших вследствие септического шока в провоспалительную фазу сепсиса: А — костный мозг диафиза бедра, выраженная гиперплазия миелоидного роста кроветворения; В — лейкоцитоз красной пульпы селезенки; С — выраженный миелоз красной пульпы селезенки; D — большое количество плазматических клеток в селезенке; E — плазматизация в лимфоузлах; F — очаговая макрофагально-десквамативная реакция эпителия альвеол. Окрашивание — гематоксилин-эозин. Увеличение: А-D x 400; E-F x 1000. (© А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

Шановні колеги!

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечнікова НАМН України»
та оргкомітет науково-практичної конференції
за участі міжнародних спеціалістів

**«Актуальні питання стратегії, тактики застосування
та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів»**

запрошують вас взяти участь у її роботі
(посвідчення від 29.06.2009 р. № 324 УкрІНТЕІ).

Конференція відбудеться **7-8 жовтня 2010 р.** на базі **Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова** за адресою: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Реєстрація учасників конференції: 6 жовтня 2010 р. — з 10.00 до 20.00; 7 жовтня 2010 р. — з 7.00 до 9.00 у вестибюлі морфологічного корпусу Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56; проїзд від залізничного вокзалу тролейбусом № 5, трамваєм № 1, 6 або маршрутним таксі № 35 до зупинки «Ринок «Урожай»).

Відкриття конференції: 7 жовтня о 9.00 в актовій залі морфологічного корпусу університету.

Регламент доповідей:

на пленарному засіданні для доповідачів — до 10 хв; на секційному засіданні — до 5 хв; виступ в обговоренні — до 3 хв.

Адреса для поштових відправлень:

21018 Україна, м. Вінниця, вул. Маліновського, 26, Медичний науково-виробничий центр «Біосан».

Телефони для довідок:

(0432) 35 83 12, (097) 411 13 51 — проф. Валентин Петрович Ковальчук;

(0432) 35 15 58, (067) 768 34 48 — проф. Гордій Кіндратович Палій.

Просимо обов'язково підтвердити свою участь і за тиждень повідомити дату та час вашого приїзду.